

# УЧЕБНА КНИГА 2010

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ



**MORE 2010**

[www.more-conference.com](http://www.more-conference.com)

ПЪРВА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ

1-2 октомври 2010, Варна



Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma



# УЧЕБНА КНИГА 2010

## КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ

*ПОД РЕДАКЦИЯТА НА*  
ДИМИТЪР КАЛЕВ, д-р., д.м., доц.

 MOPE 2010

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯТ ИЛИ РАЗМНОЖАВА

**БЪЛГАРСКО  
ОНКОЛОГИЧНО  
ДРУЖЕСТВО**



  
**МЕДИЦИНСКИ  
УНИВЕРСИТЕТ  
ВАРНА**



**УМБАЛ  
"СВ. МАРИНА"  
ВАРНА**

**МОРЕ 2010** благодари на  
***Roche, Eli Lilly и Actavis***  
за подкрепата в издаването  
на тази учебна книга.



© Анелия Клисарова, Боян Балев, Валентина Цекова, Галина Кирова, Георги Калайджиев, Данаил Петров, Димитър Костадинов, Драга Тончева, Елисавета Вълчева, Живка Данчева, Красимир Койнов, Лена Маринова, Румен Лазаров, Светлана Ганчева, Татяна Хаджиева, Янина Славова – *автори*, 2010

© Димитър Калев – *редактор*, 2010

© Танграм медиа ООД – *издател*, 2010

© [www.more-conference.com](http://www.more-conference.com) – *официален сайт*, МОРЕ 2010

ISBN 978-954-92408-2-8

# Съдържание

<b>Въведение</b> .....	1
<b>Седма ревизия на международната TNM-система за стадиране на тумори: новости в стадиране на белодробен карцином</b> <i>Георги Калайджиев</i> .....	3
<b>Образни методи за стадиране на белодробен карцином: рентгенография, компютър-томография и магнитно-резонансна томография</b> <i>Елисавета Вълчева, Галина Кирова, Боян Балев</i> .....	13
<b>Позитрон-емисионна томография при стадиране на белодробен карцином</b> <i>Анелия Клисарова, Живка Данчева</i> .....	23
<b>Инвазивни техники за медиастинално стадиране при белодробен карцином</b> <i>Данаил Петров, Димитър Костадинов</i> .....	33
<b>Хистологични и имунохистохимични предиктивни маркери при белодробен карцином</b> <i>Янина Славова</i> .....	43
<b>Геномика и персонализирана медицина на белодробен карцином</b> <i>Драга Тончева</i> .....	53
<b>Неoadювантна и адювантна химиотерапия при недребноклетъчен белодробен карцином</b> <i>Валентина Цекова</i> .....	59
<b>Неoadювантна химиотерапия и лъчехимиолечение при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином: през погледа на торакалния хирург</b> <i>Георги Калайджиев, Данаил Петров</i> .....	65
<b>Проблеми на терапията при недребноклетъчен белодробен карцином в стадий IIIA: през погледа на медицинския онколог</b> <i>Валентина Цекова</i> .....	73
<b>Възможности на съвременното индукционно, самостоятелно и адювантно лъчелечение (лъчехимиолечение) при недребноклетъчен белодробен карцином</b> <i>Татяна Хаджиева, Румен Лазаров</i> .....	77
<b>Палиативно лъчелечение при белодробен карцином</b> <i>Румен Лазаров</i> .....	87
<b>Системна терапия при напреднал недребноклетъчен белодробен карцином</b> <i>Красимир Койнов</i> .....	95
<b>Съвременна системна терапия на дребноклетъчен белодробен карцином</b> <i>Светлана Ганчева</i> .....	103
<b>Съчетано торакално химиолъчелечение при ограничен стадий на дребноклетъчен белодробен карцином</b> <i>Лена Маринова</i> .....	113

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

## Въведение

---

Тази книга е неотделима част от работата на Националния експертен борд за поведение при белодробен карцином, MOPE 2010. Замислена е като сборник от статии в стил *State of the Art: Consise Review*. Главната ѝ цел е да достигне до българските лекари, практикуващи онкология, и да послужи за тяхното продължаващо медицинско обучение (Continuing Medical Education).

Съдържанието на Учебната книга включва четиринадесет статии върху диагностика, стадиране и лечение на пациенти с белодробен карцином. Някои автори текстове са разточително подробни, други са пестеливо лаконични, но всички провеждат и налагат определен стил на онкологично мислене – медицина, основана на доказателства, с прецизно дефинирани степени на препоръчителност.

За някои читатели съдържанието на статиите може да се стори твърде елитарно и академично, неприложимо в специфичните условия на българската онкология. Идеалният модел пред локалните възможности, експертното становище пред финансово-политическата конюнктура – това е кредо на авторите в тази книга. Освен с образователна, текстовете са натоварени и с възпитателна функция – да вложат в социалното съзнание и в организацията на здравеопазване респект към лидерската роля на националните експерти по онкология.

Учебната книга на Първата национална конференция MOPE 2010 е работена и се публикува паралелно с Националното ръководство за клинично поведение при белодробен карцином и в известен смисъл обогатява неговото съдържание. И двата документа добавят към българската торакална онкология неща, които читателят може да приложи и провери в ежедневната клинична практика.

Доц. д-р Димитър Калев  
Председател на Организационен комитет MOPE 2010

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА



СЕДМА РЕВИЗИЯ НА МЕЖДУНАРОДНАТА TNM-  
СИСТЕМА ЗА СТАДИРАНЕ НА ТУМОРИ: НОВОСТИ В  
СТАДИРАНЕ НА БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

Доц. д-р Георги Калайджиев, д.м.

СБАЛО – София

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

# Седма ревизия на международната TNM-система за стадиране на тумори: новости в стадиране на белодробен карцином

Доц. д-р Георги Калайджиев, д.м.

**Обзор:** От началото на 2010 г. влезе в сила новата Седма ревизия на международната TNM-система за стадиране на туморите. В раздела за стадиране на белодробен карцином се наблюдават съществени изменения. Те са резултат от работа на международен екип от специалисти, обединени в т.нар. International Staging Project on Lung Cancer. Промените са базирани на анализ на най-голямата международна база-данни, събирана досега в историята на изучаването на белодробния карцином – общо 81

**МЕЖДУНАРОДНАТА TNM-система за стадиране на туморите е „интернационалният език“ на онколозите по света. Нейното създаване и утвърждаване като международно признат модел за описание на туморното разпространение представлява дълъг процес на усъвършенстване на човешкото познание в областта на онкологията. Типичен пример в това отношение е развитието на системата за стадиране на белодробния карцином.**

Целите, които преследва приложението на TNM-системата за стадиране на туморите са следните: (1) да помага на клинициста при планиране на лечение; (2) да дава известна индикация за прогноза; (3) да спомага за по-точно отчитане на резултати от лечение; (4) да улеснява обмена на информация между центрове, занимаващи се с лечение на рака; (5) да допринася за развитието на научните изследвания в онкологията.

## Исторически бележки

Историческото начало е поставено от публикации на Pierre Denoix във Франция между 1942 г. и 1952 г., който предлага всеки тумор да се описва с TNM-дескриптори: *T* – анатомично описание на локално разпространение на тумора; *N* – липса или наличие на метастази в лимфни възли по анатомични зони; *M* – липса или наличие на далечни метастази.<sup>1</sup> През 1950 г. Международния съюз за борба с рака (Union International Contre le Cancer, UICC), който е структура на Световната здравна организация, създава Комитет по номенклатура на туморите и статистика (Committee on Tumour Nomenclature and Statistics). Този комитет възприема идеята за TNM описание на туморите и в периода до 1967 г. издава последователно девет брошюри с инструкции за описание на двадесет и три първични туморни локализации.<sup>1</sup> През 1968 г. брошурите са обединени и издадени в книга, която е преведена на единадесет езика и се смята за първото издание на Международната TNM-система за стадиране на туморите.<sup>2</sup> Модерното TNM-стадиране датира от втората ревизия през 1974 г., която представлява изчерпателен справочник за TNM класификация на туморите. През този период UICC развива дейността си предимно в Европа. Паралелно подобен процес

015 случая. В обзора е представена историята и еволюцията на TNM-стадирането на белодробния карцином. Описани са основните изменения на системата за стадиране в Седма ревизия и са приложени точни описания на промените. Препоръчва се прилагането на новата Седма ревизия на международната TNM-система за стадиране както при недребноклетъчен, така и при дребноклетъчен белодробен карцином.

протича в САЩ, където през 1959 г. е създаден Американският обединен комитет по рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC). Той също възприема идеята за анатомично описание на туморите по системата TNM и издава собствено ръководство за класификация през 1977 г. От средата на 80-те години на XX век работата на двете организации е координирана, в резултат на което паралелно се публикуват новите ревизии на *TNM Classification of Malignant Tumours* от UICC и *AJCC Cancer Staging Manual*. Цикълът на ревизии е пет-осем години, различията постепенно са премахнати и на практика в последната 7-ма ревизия от 2009/2010 г. двете издания са идентични.<sup>3</sup>

## Еволюция на TNM-стадирането на белодробен карцином

Познанията в областта на белодробния карцином се развиват със съдействие на една друга интернационална организация – Международната асоциация за изучаване на белодробния карцином (International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC). Тя е създадена през 1974 г. във Флоренция, Италия, с цел да обедини усилията на международната общност от специалисти – химиотерапевти, лъчетерапевти, гръдни хирурзи, патолози, образни диагностичи и други изследователи, които се занимават с проблеми на белодробния карцином. Подпомагайки обмена на информация и идеи сред тази общност, скоро IASLC се превръща в основен двигател за развитие на човешкото познание в областта на белодробния карцином.

Голяма роля за утвърждаване и усъвършенстване на TNM-системата за стадиране на белодробен карцином има един от лидерите на IASLC професор Clifton F. Mountain, дългогодишен ръководител на секцията по торакална хирургия в University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Хюстън, Тексас, САЩ. Още през 1974 г. групата на IASLC, която той ръководи, дава предложение за TNM-стадиране на белодробен карцином, основано на база данни за 2155 пациенти, лекувани в MD Anderson Hospital. Това предложение е залегнало във Втората ревизия на TNM-системата на AJCC.<sup>4</sup> Съществена стъпка напред е направена през 1987 г. с разделяне

Таблица 1. Ревизии на TNM-системата за стадиране на белодробен карцином.<sup>1</sup>

Втора ревизия 1974 г.		Трета ревизия 1978 г.		Четвъртата ревизия 1987 г.		Пета ревизия 1997 г.	
Окултен карцином	TxN0M0	Окултен карцином	TxN0M0	Окултен карцином Стадий 0	TxN0M0 TisN0M0	Окултен карцином Стадий 0	TxN0M0 TisN0M0
Стадий I	T1N0M0 T1N1M0 T2N0M0	Стадий IA  Стадий IB	T1N0M0 T2N0M0  T1N1M0	Стадий I	T1N0M0 T2N0M0	Стадий IA  Стадий IB	T1N0M0  T2N0M0
Стадий II	T2N1M0	Стадий II	T2N1M0	Стадий II	T1N1M0 T2N1M0	Стадий IIA Стадий IIB	T1N1M0  T2N1M0 T3N0M0
Стадий III	T3всякоNM0 всякоTN2M0 всякоT/NM1	Стадий III	T3N0-1M0 всякоTN2M0	Стадий IIIA  Стадий IIIB	T1-3N2M0 T3N0-1M0  всякоTN3M0 T4всякоNM0	Стадий IIIA  Стадий IIIB	T1-3N2M0 T3N1M0  всякоTN3M0 T4всякоNM0
		Стадий IV	всякоT/N M1	Стадий IV	всякоT/N M1	Стадий IV	всякоT/N M1
<b>Основни промени</b>		Разделяне на стадий IA и IB Въвеждане стадий IV – M1		T1N1M0 – в стадий II T4 и N3 – в стадий IIIB		Разделяне стадий I на A и B Разделяне стадий II на A и B T3N0M0 – в стадий IIB	

на стадий III на IIIA и IIIB, между които преминава границата на операбилност, а също така въвеждане на T4 и N3 (които до тогава не съществуват) и поставянето им в стадий IIIB. Промените отново са промотирани от екип на IASLC, ръководен от Clifton Mountain.<sup>5</sup> Следващата ревизия през 1997 г. е усъвършенствувана на базата на анализ на 5319 пациенти от MD Anderson Cancer Center от екипа на С. Mountain.<sup>6,7</sup> В тази ревизия стадий I и II са разделени на подстадий A и B, съобразно различна преживяемост на групи болни, а също така групата с T3N0M0 е преместена от стадий IIIA в стадий IIIB, отчитайки по-добрата прогноза при тези пациенти.<sup>8</sup>

Еволюцията на TNM-системата за стадиране на белодробен карцином може да се проследи при последователните ревизии: Втора ревизия, 1974 г.; Трета ревизия, 1978 г.; Четвърта ревизия, 1987 г.; Пета ревизия, 1997 г. и Шеста ревизия, 2002 г. В предпоследната Шеста ревизия не са направени съществени изменения. Основните промени са показани на Табл. 1.

След публикуването на Пета ревизия през 1997 г. се налага мнението, че тя значително превъзхожда предишните системи за стадиране на белодробен карцином и разрешава редица от съществуващите противоречия. Приложението ѝ в ежедневната практика обаче веднага поражда нови въпроси и противоречия. Основните критики са насочени към факта, че системата е изградена върху анализ само на група пациенти, претърпели хирургично лечение и имащи т.нар. патологично стадиране (следоперативна патоморфологична верификация на разпространението на тумора и лимфните метастази). В тази база-данни липсват болни само с клинично стадиране – с напреднала болест, подложена на консервативно лечение. Освен това тя отразява характеристики на болестта в един географски регион, не

е истинска интернационална база-данни.<sup>9</sup> През 2003 г. Y. Watanabe изброява 57 публикации в англоезичната специализирана литература, които отразяват противоречия в приложението на Пета ревизия и съдържат предложения за нова TNM-система за стадиране на белодробен карцином.<sup>1</sup> Най-много са препоръките за по-подробно обвързване на T-критерия с големината на тумора. Единствената граница за туморен размер от 3 cm, разграничаваща T1 от T2, е залегнала в TNM-системата още в далечната 1974 г. и просъществува почти 35 години без промяна. Много публикации след 1997 г. показват, че при равни други условия големината на тумора е независим прогностичен фактор и се предлагат и други разграничителни линии – на 5 cm, на 7 cm и др.<sup>1</sup> Противоречиво се възприема и отделянето на групата с T3N0M0 във IIB стадий, като се изтъква, че не всички T3 тумори са с добра прогноза, а това важи най-вече за тумори с прорастване на гръдна стена.<sup>10</sup> Посочват се и други конфликтни точки в Пета ревизия, като неясно определяне на границата за инвазия на медиастинална плевра (T3) и инвазия на медиастиnum (T4), неясноти в характеризирането на върхови тумори тип *Pancoast* (T3 или T4) и др.<sup>11</sup>

Друга зона на конфликти се оказва стадирането на лимфни метастази и прилагането на различни карти на лимфни възли при описание на N-дескриптор. През 1978 г. Tsuguo Naruke et al. публикуват предложение за карта на торакални лимфни възли, която в последствие става известна като *Naruke map* и се използва от голяма част от европейските и азиатски центрове.<sup>12</sup> Няколко години по-късно в САЩ и Канада е възприета карта на лимфните възли, предложена от American Thoracic Society и пригодена за използване предимно в рентгенологията, известна като *ATS map*.<sup>13</sup> Между двете карти съществуват различия, които в известна степен са прео-

долени с опита на *C. Mountain* и *C. Dresler* да създадат обединена карта на торакалните лимфни възли през 1997 г. за Пета ревизия.<sup>14</sup> Тази карта е пригодена основно да служи на белодробните хирурзи, но продължават да съществуват неясноти в описанията на основните групи лимфни възли и границите между тях.

#### Международен проект на IASLC за стадиране на белодробен карцином

Посочените по-горе противоречия довеждат до идеята за създаване на международна група от експерти, която да изработи предложения за нова ревизия на TNM-системата за стадиране на белодробен карцином. Така през 1998 г. е създаден International Staging Project on Lung Cancer, инициран от IASLC и ръководен от International Staging Committee под председателството на Peter Goldstraw (Royal Brompton and Imperial College, Лондон, Великобритания).<sup>15</sup> Основна цел, която си поставя групата, е да се събере голяма международна база-данни от различни източници и след анализ да се изработят критерии за стадиране, отразяващи максимално точно разпространението и прогнозата на белодробния карцином. Изработени са принципите на работа на Комитета по стадиране, уточнена е времевата рамка за база-данните – от 1990 до 2000 г. Като партньор за статистическа обработка и анализ на данните е привлечена организация от Сياتъл, САЩ (Cancer Research and Biostatistics, CRAB). На работна среща в Лондон през 2001 г. участници от повече от двадесет страни от Азия, Австралия, Европа и Северна Америка предоставят свои данни, произлизащи от 45 различни институционални или национални регистри, в резултат на което се формира първоначална база данни от 100 869 случая. След отпадане на част от тях поради непълни данни или несъответствие с включващи критерии (19 854) се формира окончателна база-данни за обработка, състояща се от 67 725 болни с недребно клетъчен белодробен карцином и 13 290 болни с дребноклетъчен белодробен карцином, общо 81 015 случая.<sup>9</sup> От тях 36% са претърпяли само хирургично лечение, 11% са лекувани само с лъчелечение, 21% – само с химиотерапия, 9% са с поддържащо лечение или без лечение и останалите 23% са претърпяли комбинирано лечение.<sup>16</sup> Методите, които CRAB използва за обработка и анализ на данните, са: за преживяемост – Kaplan-Meier method, за валидиране – Cox proportional hazards regression (hazard ratios); за генериране на групи – Recursive partitioning and amalgamation (RPA) analysis. След изготвяне на предложения за промени в системата за стадиране въз основа на извършения анализ те са подложени на вътрешно и външно валидиране. За целта още от начало огромната база данни е разделена, като две трети са обработени с цел формулиране на препоръки, а останалата една трета е използвана за тяхно вътрешно валидиране. Външното валидиране на новите предложения е извършено срещу базата данни на Surveillance Epidemiology and

End Result Program, SEER, подразделение на Националния раков институт (NCI) на САЩ.<sup>16</sup>

Както се вижда в рамките на International Staging Project на IASLC е извършена огромна работа, основана на анализа на най-голямата международна база-данни, събирана досега в историята на изучаването на белодробния карцином. Резултатите от този труд стават публично достояние през 2007 г. в серия от публикации на International Staging Committee и неговите подкомисии в Journal of Thoracic Oncology.<sup>16-22</sup> В тези публикации подробно се описват методологичните техники за обработка на база-данните и възникналите от това предложения за промени в системата на стадиране. Всяко едно от предложенията е подложено на вътрешно и външно валидиране и при наличие на достатъчно основание и след одобрение от Международния комитет по стадиране е отправено като препоръка към UICC/AJCC за промяна в TNM-системата за стадиране на белодробния карцином за новата Седма ревизия.

Обемът на настоящата статия не позволява да се разгледат поотделно доказателствата и основанията за всяка една от предложените промени. Те съществуват и са свободно достъпни в посочените публикации, като впечатляват със своята задълбоченост и аналитичност. Бъдещето приложение на Седма ревизия ще покаже доколко направените промени са пригодни за практиката и отразяват действителните нужди на онколога, работещ с белодробен карцином. Интерес буди и фактът, че е направен опит още отсега да се предвидят потенциалните недостатъци на променената TNM-система за стадиране. Опасенията идват от това, че се работи с ретроспективна база-данни и информацията не е събирана по предварително уточнени критерии. Това ограничава възможностите да се проследи и анализира влиянието на голяма група от параметри, които биха имали значение на потенциални прогностични фактори за белодробния карцином, и да се намери мястото им в системата за стадиране. Ето защо IASLC продължава работа по проблема с превръщането на International Staging Project в проспективен проект и този негов аспект ще бъде представен по-долу.

#### Седма ревизия на TNM-система за стадиране на белодробен карцином

Последната 7-ма ревизия на TNM-системата за стадиране на туморите бе публикувана през втората половина на 2009 г. за *TNM Classification of Malignant Tumours* на UICC и в началото на 2010 г. за *AJCC Cancer Staging Manual*.<sup>3, 23</sup> И в двете издания дейността на IASLC по изготвяне на предложенията за промени в стадирането на белодробния карцином е представена като много подходящ пример за съвременен научен подход към проблема и се препоръчва за приложение като модел и при други локализации.

*Резюме на новите изменения по категории.*

- Ново разделяне според размера на тумора. Освен досега съществуващия cut point от 3 cm (разделящ T1



и T2), се въвеждат три нови – от 2, 5, и 7 cm. Така T1 се разделя на T1a (тумор  $\leq 2$  cm) и T1b (тумор  $> 2$ , но  $\leq 3$  cm); T2 се разделя на T2a (тумор  $> 3$  но  $\leq 5$  cm) и T2b (тумор  $> 5$  но  $\leq 7$  cm); тумори  $> 7$  cm се рекласифицират като T3.

- Тумори с добавъчни туморни нодули се рекласифицират: сателитен нодул в същия белодробен дял – T3; в друг ипсилатерален дял – T4; в контралатералния бял дроб – M1a.

- Случаи с малигнен плеврален излив се рекласифицират от T4 на M1a.

- Далечни метастази се рекласифицират се като M1b.

- Потвърждава се приложимостта на TNM-класификацията при дребноклетъчен белодробен карцином.

- Прилага се TNM-класификация при карциноидни тумори.

- Въвежда се нова карта на лимфните възли с прецизно определяне на лимфни зони.

- Прецизира се терминът *инвазия на висцералната плевра* (T2-дескриптор)

**Резюме на новите изменения по стадии.**

- Малките T2 тумори ( $> 3$  cm, но  $\leq 5$  cm) се означават T2a. Така случаите с T2aN1M0 преминава от стадий IIB в стадий IIA.

- Туморите  $> 5$  cm, но  $\leq 7$  cm се означават T2b. Така случаите с T2bN0M0 преминават от стадий IB в стадий IIA.

- Туморите  $> 7$  cm се означават T3 (а не T2). Така случаите с T3N0M0 преминават от стадий IB в стадий IIB, а случаите с T3N1M0 преминават от стадий IIB в IIIA.

- Случаите с добавъчен туморен нодул в същия белодробен лоб (сега T3, а не T4) преминават: при T3N0M0 от IIB във IIB, а при T3N-2M0 – от стадий IIB в IIIA.

- Случаите с добавъчен туморен нодул в друг ипсилатерален белодробен лоб (сега T4, а не M1) преминават: при T4N0-1M0 от IV в IIIA, а при T4N2-3M0 – от стадий IV в IIIB.

- Случаите с T4, дължащо се на други причини, при T4N0-1M0 преминават от стадий IIIB в IIIA.

- Туморите с метастатични плеврални или перикардиални нодули/или малигнен излив се означават не T4, а M1a и съответно преминават от стадий IIIB в IV.

**Белодробен карцином – TNM Седма ревизия**

*T (първичен тумор)*

T1: тумор  $\leq 3$  cm, заобиколен от бял дроб или висцерална плевра, не по-проксимално от лобарен бронх;

- T1a – тумор  $\leq 2$  cm,
- T1b – тумор  $> 2$ , но  $\leq 3$  cm.

T2:  $> 3$  но  $\leq 7$  cm или тумор с някоя от следните характеристики: инвазира висцерална плевра, засяга главен бронх  $\geq 2$  cm дистално от бифуркацията на трахея, ателектаза/обструктивен пневмонит, достигащи до хилуса, но не включващи целия бял дроб;

- T2a – тумор  $> 3$  но  $\leq 5$  cm,
- T2b – тумор  $> 5$  но  $\leq 7$  cm.

T3: тумор  $> 7$  cm (T3  $> 7$ );

- или директно навлизащ в гърдна стена, диафрагма, диафрагмен нерв или париетален перикард (T3Inv);

- или тумор в главен бронх  $< 2$  cm дистално от бифуркацията на трахея, без да инфилтрира карина (T3Centr);

- или ателектаза/обструктивен пневмонит в същия бял дроб (T3Centr);

- или отделни туморни възли в същия дял (T3Satell).

T4: тумор с всякакви размери, който навлиза в сърце, големи съдове, трахея, възвратен ларингеален нерв, хранопровод, тяло на прешлен или бифуркация на трахея (T4Inv); или отделни туморни възли в различен ипсилатерален дял (T4Ipsi Nod).

*N (регионални лимфни възли)*

- N0: без метастаза в регионален възел.

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

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

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

*M (далечна метастаза)*

M0: без далечна метастаза.

M1:

- M1a – отделни туморни възли в контралатерален бял дроб (M1aContr Nod) или злокачествена плеврална дисеминация (M1aPl Dissem);

- M1b – далечни метастази (M1b).

*Нова IASLC карта на лимфни възли с формиране на нодуларни зони.* Съществено постижение на International Staging Project за Седма ревизия е създаване на унифицирана карта на торакалните лимфни възли (Приложение 1).<sup>19</sup> След обследване приложимостта на досега съществуващите карти (*Naruke map*, 1978 г., *ATS map*, 1983 г. и *Mountain & Dresler map*, 1997 г.), подкомитетът по лимфно стадиране, ръководен от Valerie W. Rusch (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA) определя съществуващите несъответствия и източници на конфликти. Поставя се цел да се създаде карта на лимфни възли с ясни дефиниции, която да спомага за точно N-стадиране, селекция на пациенти за мултимодално лечение и стратификация на групи за включване в клинични изпитвания. Предложената нова карта на торакалните лимфни възли символично „помиррява Изтока и Запада“ с преодоляване на различията в използваната досега номенклатура и предлага унифицирана такава. Това е постигнато чрез подробна и точна дефиниция на границите между отделни групи лимфни възли с ясно обозначаване на анатомични репери. Създаден е и компютър-томографски атлас на торакални лимфни възли с маркиране на границите

**Таблица 2. Нова TNM-система за стадиране на белодробен карцином.**

СТАДИЙ	T	N	M
I A	T1a, T1b	N0	M0
I B	T2a	N0	M0
II A	T1a, T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
II B	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
III A	T1-3	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0-1	M0
III B	T4	N2	M0
	T1-4	N3	M0
IV	T1-4	N0-3	M1a или M1b

между групите (Приложение 1 и 2). Освен това е лансирана идея за оформяне на лимфни зони, обединяващи няколко групи лимфни възли. Този подход е приложен при анализ на данни за значението на лимфните метастази при белодробен карцином, тъй като база-данните на IASLC е съдържала информация с използване на различни лимфни карти. Това създава предпоставки за уеднаквено стадиране при събиране на проспективна база-данни в бъдеще.

В настоящата ревизия не са направени промени в N-дескрипторите. Съществуват доста въпроси, касаещи лимфното стадиране – роля на микрометастази в лимфни възли, skip метастази, роля на брой засегнати лимфни възли, влияние на системна лимфна дисекция и др. Приема се, че сегашният анализ не дава възможност за точен отговор на тези въпроси, които да доведе до промяна в N-стадирането. За тази цел се очаква обработка на проспективна база данни, основана на унифицирано N-стадиране по новата карта.

### Обсъждане

Новата Седма ревизия на системата за стадиране на белодробен карцином е резултат от огромен труд на международен екип от специалисти, целящ да постигне оптимално съответствие между състоянието на болестта и начина, по който ние го описваме. Преследвайки основните цели на TNM-системата за стадиране, се получава максимална прогностична информация и се дава възможност за по-добро планиране на лечението, както и отчитане на резултати от него.

Очакваното влияние на новите промени върху терапевтичното поведение при белодробен карцином е насочено в няколко направления. На първо място (може би най-съществена промяна) се дава възможност на пациенти, които досега се стадираха според размера на тумора в стадий IB (T2N0M0) да бъдат придвижени в по-висок стадий – IIA и IIB и след хирургично лечение да бъдат подложени на адювантна химиотерапия. Множество проучвания доказват ползата от адювантна

химиотерапия в стадий II и III, докато такава не се препоръчва за стадий IB. По този начин болните с тумори > 5 cm и негативни лимфни възли бяха лишени от възможност за лечение поради досегашното им стадиране в IB стадий.

На второ място се променя отношението към пациенти със сателитен туморен нодул в същия белодробен лоб или в друг лоб на същия бял дроб. Досега те се стадираха като стадий IIIB и IV. В новата редакция те попадат само в III стадий и при възможност за извършване на пулмонектомия се приема, че може да се стигне включително и до радикално излекуване. Анализът на база-данните на IASLC показва, че тези пациенти имат значително по-добра преживяемост в сравнение с другите групи в стадий IIIB и IV.<sup>24</sup>

Като трето съществено изменение, което ще доведе до промяна в поведението, се посочва придвижването на групата с T4N0-1M0 от стадий IIIB в IIIA. Досегашната практика показва, че към пациенти в IIIA основно се подхожда с curative intent, т.е. с убеждение, че е възможно да се получи излекуване. Лечението на стадий T4N0-1M0 сега се поставя като истинско предизвикателство към нови технологии в лъчелечението, провеждане на съчетано лъчехимиолечение, включително и прилагане на хирургична резекция на определен терапевтичен етап. Трябва да се посочи, че подходът е приложим само към част от тази група болни. Очевидно, когато T4 означава, например, прорастване в сърдечен мускул, такова поведение не би било успешно.

На четвърто място се обсъжда възможност за различно поведение в случаи с M1. При анализ на данни не е установена статистическа достоверност за различна преживяемост на пациенти с плеврална дисеминация и туморна метастаза в контралатерален бял дроб (сега означавани като M1a) в сравнение с пациенти с далечни метастази извън гръдния кош (M1b). Все пак известна разлика в преживяемостта съществува и това обосновава един по-агресивен лечебен подход при M1a. Авторите на промените в TNM-системата за стадиране подчертават, че това е една хипотетична възможност, чиято целесъобразност тепърва предстои да се изследва.<sup>24</sup>

Настоящата Седма ревизия на TNM-системата за стадиране на белодробен карцином съвсем не се смята за съвършена. В нея съществува обща тенденция за да се включват не само анатомични характеристики. В последно време голямо внимание се обръща на т.нар. биологични прогностични фактори или маркери. В International Staging Committee е направен анализ на влиянието на допълнителни прогностични фактори, като възраст, пол, общо състояние, хистологичен тип и др.<sup>25</sup> Изследвана е и прогностичната стойност на Standardized Uptake Value (SUVmax), измервана при позитрон-емисионна томография (ПЕТ), особено промените ѝ след приложено лечение.<sup>26</sup> Всички тези фактори имат известна прогностична стойност и заедно с други биомаркери биха могли да се включат в системата за стадиране. Този проблем остава за разрешаване в бъдещите ревизии.

В това отношение IASLC е набелязала перспективи за развитие и усъвършенстване на стадирането на белодробен карцином през следващите години. International Staging Project on Lung Cancer ще продължи да съществува под форма на проспективен проект.<sup>27</sup> Набелязани са конфликтни точки, подлежащи на изясняване; създадена е система от критерии, за които ще се събират проспективни данни; разработен е модел за съобщаване на данни, които ще се събират по електронен път и всяка институция, работеща по проблема, може да внесе в общата база-данни, ако изпълнява критериите на модела. Очаква се до осмата ревизия на Международната TNM-система за стадиране на тумори, планирана за 2016 г., International Staging Committee да извърши follow up на настоящата база-данни и да осигури събиране на основна маса от проспективни данни. Изработването на предложения за промени, основани на анализ на проспективна база-данни, ще бъде възможно едва за деветата ревизия през 2023 г.

#### Заключение

Новата Седма ревизия на TNM-системата за стадиране на белодробен карцином представлява еволюционен

завършек на натрупани познания за описание на тази болест. През последното десетилетие IASLC избра най-напредничев и научно обоснован подход при търсене на медицинска доказателственост за подобряване на системата за стадиране. Вложени бяха много усилия, труд и средства за изработване на един продукт на изследователската мисъл, който да подобри разбиранията ни за най-честата и най-смъртоносна онкологична болест. Според думите на Peter Goldstraw, за следващия седемгодишен период до поредната ревизия ще са необходими около 3.5 милиона долара и много усилия за създаване на проспективна база данни и оформене на адекватни предложения за промяна на TNM-системата за стадиране. Очаква се по-съвършена система за описание и стадиране на белодробен карцином, тъй като предпоставките за това са заложили още в наши дни.

Прилагането на Седма ревизия на международната TNM-система е задължително от началото на 2010 г. за стадиране както при недребноклетъчен, така и при дребноклетъчен белодробен карцином (*ниво на препоръчителност B*).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Watanabe Yoh, MD TNM Classification for Lung Cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 9: 343-350.
2. UICC. TNM classification of malignant tumours. Geneva: UICC, 1968.
3. Edge SB, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 2010; Springer-Verlag, New York, NY.
4. Mountain CF, et al. A system for the clinical staging of lung cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1974; 120: 130-138.
5. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986; 89: 225s-33s.
6. Sobin LH, Wittekind C eds.: International Union Against Cancer (UICC), TNM Classification of Malignant Tumours. 5<sup>th</sup> ed. New York: Wiley-Liss, 1997; pp 93-97.
7. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ et al. eds.: American Joint Committee on Cancer (AJCC), Cancer Staging Manual. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; pp 127-37.
8. Mountain CF. Revisions in the International System for Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
9. Rami-Porta R, et al. The Revised TNM Staging System for Lung Cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 15: 4-9.
10. Detterbeck FC, Socinski MA. IIB or not IIB: the current question in staging non-small cell lung cancer. *Chest* 1997; 112: 229-34.
11. Ginsberg R. Continuing controversies in staging NSCLC: an analysis of the revised 1997 staging system. *Oncology* 1998; 12 (Suppl 2): 51-54.
12. Naruke T, et al. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 833-839.
13. Tisi GM, et al. Clinical staging of primary lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 659-664.
14. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111:1718 -1723.
15. Goldstraw P, Crowley JJ. IASLC International Staging Project. The International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Project on Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 281-286.
16. Groome PA, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 694-705.
17. Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 593-602.
18. Postmus PE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 686-693.
19. Rusch V, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the N descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-714.
20. Goldstraw P, et al. On behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-714.
21. Shepherd FA et al. On behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions: The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals Regarding the Clinical Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming (Seventh) Edition of the Tumor, Node, Metastasis

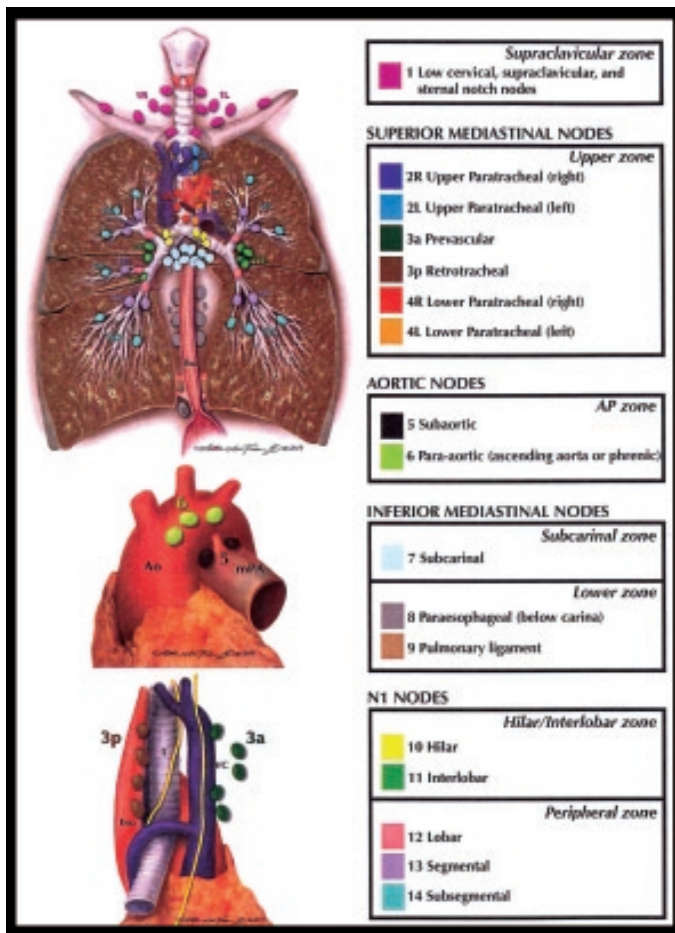


СЕДМА РЕВИЗИЯ НА TNM-СИСТЕМА

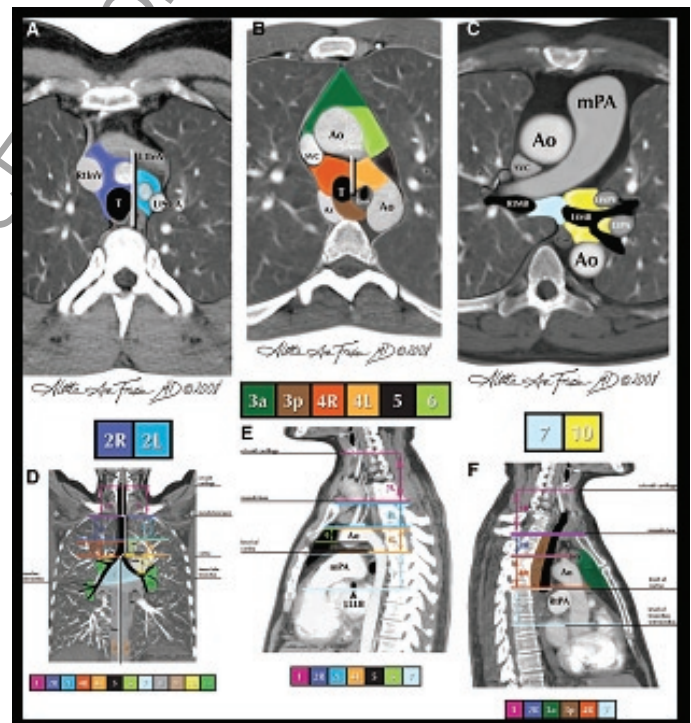
Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 1067-1077.  
 22. Travis WD et al. On behalf of the International Staging Committee: Visceral Pleural Invasion: Pathologic Criteria and Use of Elastic Stains Proposal for the 7th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1384-1390.  
 23. Sobin L, Gospodarovicz M, Wittekind C. eds.: UICC International Union Against Cancer TNM Classification of Malignant Tumours. 7<sup>th</sup> ed. 2009; New York: Wiley-Liss.  
 24. McNeil C. New NSCLC Staging Raises Treatment Issues. *JNCI* 2007; 99: 1748-1749.  
 25. Sculier JP, et al. On behalf of the International Staging Committee: The Impact of Additional Prognostic Factors on Survival and their Relationship with the Anatomical Extent of Disease Expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of

Malignant Tumors and the Proposals for the 7th Edition: *J Thorac Oncol* 2008; 3: 457-466.  
 26. Berghmans T, et al.: Primary Tumor Standardized Uptake Value (SUVmax) Measured on Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) is of Prognostic Value for Survival in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) A Systematic Review and Meta-Analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 6-12.  
 27. Giroux DJ, et al. On behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee: The IASLC Lung Cancer Staging Project Data Elements for the Prospective Project. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 679-683.

Приложение 1: Карта на лимфните възли на IASLC.



Приложение 2: Компютър-томографски атлас на картата на лимфните възли на IASLC.



АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

# ОБРАЗНИ МЕТОДИ ЗА СТАДИРАНЕ НА БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ: РЕНТГЕНОГРАФИЯ, КОМПЮТЪР- ТОМОГРАФИЯ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФИЯ

Проф. д-р Елисавета Вълчева, д.м.н.<sup>1</sup>

Доц. д-р Галина Кирова, д.м.<sup>2</sup>

Доц. д-р Боян Балев, д.м.<sup>3</sup>

*Българска асоциация по радиология*

<sup>1</sup>УНКБ – София

<sup>2</sup>Токуда Болница – София

<sup>3</sup>УМБАЛ Света Марина – Варна

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОИ

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

# Образни методи за стадиране на белодробен карцином: рентгенография, компютър-томография и магнитно- резонансна томография

Проф. д-р Елисавета Вълчева, д.м.н.

Доц. д-р Галина Кирова, д.м.

Доц. д-р Боян Балев, д.м.

**Обзор:** Образните методи на изследване, като конвенционална рентгенография, компютър-томография и магнитно-резонансна томография, се използват като рутинни методи в процеса на профилактика, диагностика, стадиране и проследяване на пациентите с белодробен карцином. През последните двадесет години диагностичните методи не само се развиха, но придобиха ново съдържание и приложение, повлиявайки клиничния алгоритъм и моделирайки терапевтич-

ната стратегия. Комбинирането на различни образни методи за изследване позволява да се характеризира туморната формация, отношението ѝ към околните структури, наличието на инфилтрация, оценка на регионални лимфни възли, както и на далечни метастази. Обзорът представя възможностите на различните образни методи на изследване в светлината на промените в Седма редакция на TNM-системата.

**БЕЛОДРОБНИЯТ КАРЦИНОМ** е доминиращ сред малигнените болести със смъртност 17.8% и петгодишна преживяемост, не превишаваща 15%.<sup>1</sup> TNM-класификацията е въведена през 1986 г. с цел да се постигне по-голяма точност и специфичност при преценка на групи болни със сходна прогноза, като се ограничи субективната интерпретация и се осигури възможност за сравняване резултатите от различни терапевтични режими. През 2009 г. беше публикувана Седма редакция на TNM-системата от International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer, базирана на предложението на International Staging Project of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Новата редакция е приложима за стадиране на недребноклетъчен (НДКБК), дребноклетъчен (ДКБК) белодробен карцином и бронхопулмонален карциноиден тумор.<sup>2</sup>

През последните двадесет години диагностичните методи не само се развиха, но придобиха ново съдържание и приложение, повлиявайки клиничния алгоритъм и моделирайки терапевтичната стратегия. Комбинирането на различните образни методи на изследване позволява да се характеризира туморната формация, отношението ѝ към околните структури, наличието на инфилтрация, оценка на регионални лимфни възли и на далечни метастази.

## Конвенционална рентгенография

Конвенционалната рентгенография на бял дроб е първи и основен образен метод на изследване при съмнение за белодробен карцином. Методът е с ниска чувствителност и специфичност при диагностициране на белодробен карцином, но същевременно позволява изключване или доказване на болест, обясняваща клиничната картина на пациента. Конвенционалната рентгенография е задължителна при следните клинични симптоми, персистиращи повече

от три седмици: кашлица или промяна в характера на хронична кашлица, неясна гръдна болка, загуба на тегло, задух. Пациенти с кръвохрак трябва да бъдат насочени незабавно за провеждане на конвенционална рентгенография на бял дроб.

При анализ на най-честите грешки, довеждащи до пропускане или неправилно диагностициране на белодробен карцином само с помощта на конвенционална рентгенография, общото заключение е, че туморни формации могат да бъдат пропуснати поради анатомичната им локализация, размери под 2 cm, субоптимално качество на рентгеновия образ, ниска разделителна способност, суперпониране на структури.<sup>3, 6</sup> По данни от последни публикации сензитивността на метода е 71.6% и по-ниска за бронхиолоалвеоларния карцином, който в 60% от случаите е с периферна локализация.<sup>4</sup> Рентгеновата характеристика на белодробния карцином се базира на следните, макар и неспецифични белези: едностранно/двустранно увеличени хилусни сенки; засенчване в белодробния паренхим с неравни, но добре очертани граници със или без придружаващ белег на *Golden* (S-образна девиация на интерлобарната фисура); лобарна или сегментна ателектаза при ендобронхиален растеж на тумора; плеврален излив; висок стоеж на диафрагмата при пареза на n. phrenicus; деструкция на съседни на туморната формация ребрени дъги при туморна инвазия.<sup>5</sup>

Конвенционалната рентгенография показва ниска чувствителност и специфичност при ранна диагностика и характеризирание на белодробни огнища. Дълги години като основни критерии за бенигненост се приемаха ненарастване на лезията в рамките на двегодишен период и особености на морфологичната характеристика – наличие на гладки и резки очертания, както и на калцификати и мастно-еквивалентни участъци в структурата на лезията.<sup>8-10</sup>





Фигура 1. Конвенционална рентгенография на бял дроб, представяща овална, периферно разположена сянка в дясно средно белодробно поле с относително резки граници. Разширените граници на медиастиналната сянка са суспектни за ангажиране на лимфни възли.

### Компютър-томография

Широкото разпространение на компютър-томографията (КТ), високата ѝ пространствена разделителна способност, бързото изпълнение на изследването и едновременното изобразяване на всички структури в гръден кош и горна половина на корема определят основната ѝ роля в процеса на стадиране и проследяване на пациенти с белодробен карцином.

Една от най-честите находки, налагаща диагностично уточняване с помощта на КТ, е т.нар. солитарно белодробно огнище (СБО).<sup>12-14</sup> Методът има висока чувствителност – 89-100%, относително ниска специфичност – 56-63% и ниска позитивна предсказваща стойност – 60%.<sup>15</sup> Проучвания върху морфологичната характеристика на СБО със спирален КТ и мултидетекторна компютър-томография (МДКТ) установяват сензитивност съотв. 89% и 91% и специфичност – 61% и 57%.<sup>16</sup> В определени случаи характера на лезията и нейната денситометрична плътност са достатъчни, за да се приеме бенигнният ѝ характер. Количествената оценка на плътностите в отделния воксел и възможността за изготвяне на хистограма, определяща броя на вокселите с определена плътност, позволяват обективна преценка на структурите, изграждащи огнището. По този начин могат да се идентифицират малки количества мастна тъкан или фини вкалцявания, които като цяло са белег за бенигнност.

В други случаи проследяването във времето е това, което поставя правилната диагноза. Така например, огнище с размери под 5 mm, което за период от 3 до 6 месеца увеличава двойно обема си, е суспектно за малигнено. Обратно, огнища, дублиращи обема си за период над 300-500 дни, по-вероятно представляват грануломатозна или друга бенигнена лезия. Измерването на белодробни огнища само в две равнини не е меродавно и за целта в последните години като реално се приема триизмерна оценка на базата на сегментиране на огнището и измерване на обема му.<sup>17</sup>

Начинът на промяна на плътността на отделните огнища след аплициране на контрастна материя носи допълнителна информация за характера на кръвоснабдяването на СБО. Така нареченото перфузионно изследване се провежда в условия на болусно аплициране на контрастна материя и сканиране в последователни фази при една и съща позиция на масата. Впоследствие неконтрастираният образ се субтрахира поотделно от този от отделните контрастни фази и се изгражда крива на поглъщане на контраста във времето. Повишаване на плътността над 15 HE от базисното ниво се оказва с висока чувствителност и не толкова висока специфичност при диференциране на бенигнени от малигнени нодули.<sup>18</sup>

Независимо от относително ниската специфичност при определяне на степента на ангажиране на съседните тъкани и органи, компютър-томографията се приема като базисно изследване при всички пациенти с тумор на белите дробове. Анализът на образите включва оценка на размери, структура, обхващане на съседни органи – трахея, бронхи, съдове, гръдна стена (Т-стадии), ангажиране на хомо- и контралатерални лимфни възли (N-стадии), и наличие на далечни метастази (M-стадии).

### Магнитно-резонансна томография

Независимо от все по-усъвършенстваните бързи техники на изследване и подобрената тъканна разделителна способност, магнитно-резонансната томография отстъпва на КТ при характеризиране на паренхимни промени на белия дроб. В същото време тя остава незаменима техника при оценка на патологични изменения на гръдна стена, горна торакална апертура, диафрагма и медиастиnum.<sup>19</sup>

### Интервенционални методи за диагностика и стадиране под образен контрол

Перкутанните невакуларни интервенции могат да се изпълнят под контрол на различни образни техники, като изборът зависи не само от личните предпочитания и опит на изследващия, а и от наличност и възможности на различни образни методи. Флуороскопичният контрол, с една или две симултанно движещи се тръби, се използва и до днес като рутинен метод при насочване на тънкоиглена биопсия или перкутанен дренаж. В някои случаи комбинирането с ултразвуков контрол е от полза, като позиционирането на катетъра може да се следи в две равнини и реално време. В последните години КТ, благодарение на добрата си пространствена и тъканна разделителна способност, се наложи като изключително подходящ метод за контрол на планираната траектория на иглата.

От богатия арсенал на интервенционална образна диагностика при белодробен карцином се прилага основно перкутанна (трансторакална) иглена биопсия (ПИБ). Останалите интервенционални техники за гръдната клетка намират място повече като терапевтични процедури, включително и при белодробен карцином.

Перкутанната трансторакална белодробна биопсия е мултидисциплинарна процедура, включваща специали-

сти рентгенолози, пулмолози и хирурзи с торакална насоченост или обучени за интервенционални процедури под образен контрол.<sup>55</sup> В диагностиката на белодробния карцином се включват и биопсични процедури на други лезии (доказване на близки и далечни метастази).<sup>56, 57</sup>

Индикации за ПИБ са: (1) рентгенографски данни за ново или нарастващо огнище или формация, които са недостъпни за фибробронхоскопия или на КТ-изследване изглежда, че не могат да бъдат достигнати; (2) множествени лезии у пациенти без малигненост, с повече от една малигненост или след период на дълга ремисия; (3) пролонгирани инфилтративни (единични или множествени лезии), недоказани чрез хрчка, хемокултура или серология; (4) сигнификантно увеличени медиастинални лимфни възли у пациент, съмнителен за белодробен карцином с невидимо или недостъпно първично огнище; (5) хилусни маси. Има относителни контраиндикации, които трябва да се обсъждат на междудисциплинарни срещи за преценка на съотношението полза/риск. Необходимо е спиране на орални антикоагуланти, контрол на INR (над 1.4), брой на тромбоцити (над 100 G/L), актуален респираторен тест (ФЕО<sub>1</sub> поне над 35% от предвидена стойност).

Пациентът трябва да има актуален КТ-образ на гръдна клетка и горен абдомен, ако диагностичната КТ не е проведена наскоро. В зависимост от конструкцията на иглата ПИБ се извършва в две разновидности – тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) и режеща биопсия (core biopsy). Изборът на типа игла зависи от опита на оператора, от наличието на относителни контраиндикации, от локализацията на лезията и от възможностите на морфологичната лаборатория. Режеща ПИБ се прилага при цитология, съмнителна за дребноклетъчен белодробен карцином, или при промени тип „матово стъкло“, суспектни за бронхиолоалвеоларен карцином, при които не може да се приложи хирургична биопсия.<sup>58</sup> При пациенти със съпътстващи деструктивни изменения на белодробен паренхим (емфизематозни були и др.) трябва да се избягва режеща биопсия.

Изборът на образен метод за контрол на процедурата зависи от оператора, както и от степента на оборудване на лечебното заведение. Златен стандарт при ПИБ е КТ, но когато е възможно трябва се ползва ултразвук (например за лезии във или непосредствено под гръдна стена). Необходимо е пациентът да бъде информиран за възможни усложнения и рискове, които включват пневмоторакс (20.5%), пневмоторакс, изискващ аспирация и дренаж, кръвохрак (5.3%) и смъртен изход (0.15%). След манипулация се прави контролна рентгенография на гръдна клетка в право положение, която трябва да бъде интерпретирана от специалист рентгенолог. Не се изисква специално наблюдение на пациента, но персоналет трябва да е информиран за симптомите на възможни късни усложнения. При регистриране на пневмоторакс последващи действия се решават в съответствие с клиничната картина на пациента. Когато е възможно, ПИБ се прави без седация.



Фигура 2. Режеща ПИБ от стената на кавитираща лезия (плоскоклетъчен белодробен карцином с разпад).

#### Протоколи на изследване

За унифициране на изследванията, насочени към диагностициране и стадиране на белодробен карцином, е препоръчително използване на стандартен протокол, който позволява оценка на отделни елементи на образа и повторемост с оглед сравнение.

**Компютър-томографско изследване.** Провежда се с аплициране на интравенозна контрастна материя при всички пациенти с изключение на тези с алергия към йодни препарати или бъбречна недостатъчност. Аплицират се 100 ml контрастна материя със скорост 3-3.5 ml/sec за едновременна оценка на медиастинални съдове и на чернодробен паренхим.

За диагностика и стадиране се сканират последователно гръден кош и горен абдомен. Гръден кош се сканира от горна торакална апертура до най-ниско ниво на косто-диафрагмален синус в еквилибрационна фаза на контрастиране (равномерно и задоволително контрастиране на всички съдови структури на медиастиnum и сърце). Горен абдомен се сканира от най-висока част на диафрагмални куполи до долен ръб на черен дроб или горна илиачна криста. Първата фаза на изследване се изпълнява в късна артериална фаза, а втората – в портална фаза на контрастиране.

Оценката на образите се прави задължително и отделно на белодробен, медиастинален и костен прозорец. При анализ на образите е препоръчително спазване на стандартна последователност. Описание на туморната формация: (1) размери; (2) плътностна характеристика; (3) локализация (дял, сегмент); (4) локално разпространение: (i) отношение към плевра (медиастинална, интерлобарна, костална, диафрагмална); (ii) инвазия на медиастиnum; (iii) инвазия на гръдна стена; (iv) разстояние на тумора до карина; (v) ателектази; (vi)



Фигура 3 А, Б. Компютър-томографско изследване на гръден кош. Вляво върхово се установява парамедиастинално засенчване с резки латерални граници, което налага допълнително уточняване. На последващо КТ-изследване се установява авансирал тумор тип Pancoast с инфилтрация на горна торакална апертура и деструкция на ребрена дъга.

сателитни нодули в същия дял, ипсилатерални дялове, контралатерален бял дроб; (vii) плеврална и перикард-на реакция.

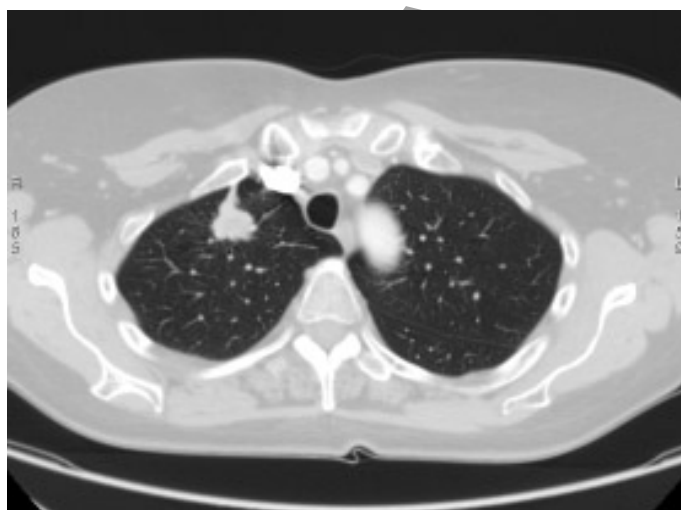
Медиастиналните лимфни възли се описват според разположението по IASLC Lymph Node Map 2009, с минимален и максимален диаметър.

Доколкото изследването покрива гръдния кош и горната половина на корема, винаги се оценява наличие на съпътстваща патология в черен дроб, надбъбречни жлези, кости и меки тъкани.

Образно изследване на мозък се препоръчва само при налична неврологична симптоматика и/или при пациенти с дребноклетъчен белодробен карцином или аденокарцином в ранен стадий. При КТ-изследване последователно се провеждат нативна и контрастна серия. Контрастната започва на 3-5 min след аплициране

на медикамента с оглед преодоляване на ликворно-мозъчната бариера. При анализ на образа се проследяват интра и екстрааксиални структури, като особено внимание са обръща на черепни кости.

Новите образни техники позволяват извършване на т.нар. функционално изследване, което се прилага за предварителна оценка на посттерапевтична функционална компетентност на белодробния паренхим при пациенти с придружаваща белодробна патология (преценка на баланс между онкологична резектабилност и запазване на функционални резерви на бял дроб). То включва анатомична оценка на сегменти, които ще бъдат запазени след хирургична интервенция, и количествена оценка на остатъчната белодробна функция след лобектомия или пълмонектомия.<sup>23, 24</sup>



Фигура 4. Солитарно белодробно огнище като случайна находка. Хомогенната структура, спикувидните очертания и връзката със съседна плевра са суспектни за малигнен характер.

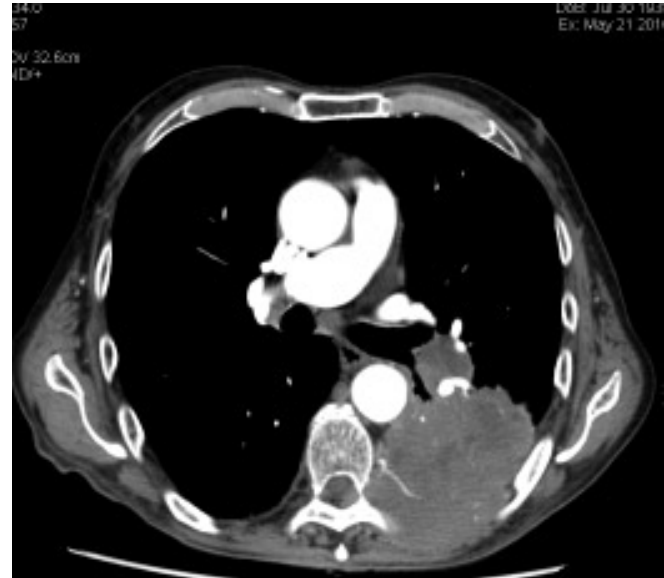


Фигура 5. Компютър-томографското изследване е метод на избор при планиране на биопсична процедура. Ангажирането на проксимална част на десен главен бронх е индикация за трансbronхиална биопсия.





Фигура 6. Възможността за мултипланарна реконструкция на образите позволява по-ясно представяне на отношенията на туморна формация към основни медиастинални структури. Образът представя инфилтрация на медиастинум с интракавитарен тромб в горна празна вена.



Фигура 7. Недиференциран аденокарцином на ляв бял дроб с инфилтрация на гръдна стена.

#### Стадиране на първичен тумор

**Оценка на T- стадий.** T-стадият определя размерите на туморната формация, измерена в нейния аксиален диаметър, ангажирането на околни структури и наличие или не на сателитни перитуморни лезии в белодробен паренхим.

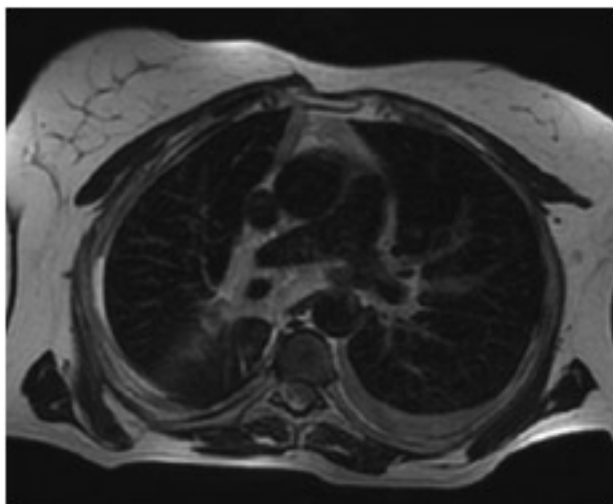
**Конвенционална рентгенография.** Като първи метод на изследване тя може да определи ориентировъчно размер на тумора (особено при периферна локализация), наличие на ателектази или обструктивни пневмонии, съпътстващи туморите с централна локализация, плеврални изливи, инвазия на гръдна стена, деструкции на ребра или прешлени, релаксация на диафрагма при възвличане на п. phrenicus. Методът е основен, с ниска чувствителност и специфичност при оценка на детайлите.<sup>29</sup> Всички пациенти със suspectни данни за туморна формация в гръден кош се насочват за КТ-изследване.

**Компютър-томографско изследване.** То е метод на избор за детайлно характеризиране на туморната формация. Тумори, класифицирани в стадий T1 се определят като разположени в белодробен паренхим с размери до 3 cm в диаметър; тумори T2 – до 7 cm и тумори T3 – над 7 cm. Промените в TNM-класификацията се базират изцяло на установена близка преживяемост на пациенти в отделни групи, като се отделят подгрупи T1a и b, както и T2 a и b.<sup>30</sup> Освен размерите, съществен белег за определяне на стадия е отношението към околни структури като туморите, ангажиращи висцерална плевра, главни бронхи на разстояние повече от 2 cm от бифуркация или причиняващи ателектаза или обструктивна пневмония, се класифицират като T2. Съществена нова промяна в ревизираната TNM-система е класифицирането в група T3 на сателитни нодули, разположени в същия дял. Характеристиките

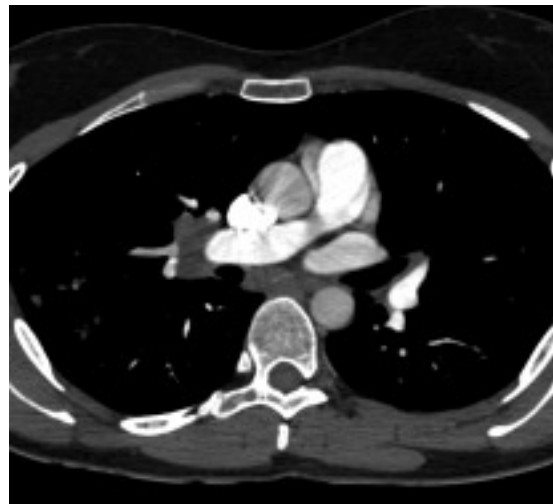
на туморите, класифицирани като T3, не са променени и включват тези, които ангажират диафрагми, костална и медиастинална плевра, диафрагмален нерв, гръдна стена, горна торакална апертура или главни бронхи на отстояние под 2 cm от бифуркация. Промяна е направена в стадирането на тумори със сателитен нодул, разположен в друг дял на хомолатерален бял дроб, които на базата на преживяемост на пациентите, вместо M1, се класифицират в стадий T4. Към стадий T4 остават тумори, инфилтриращи медиастинум, бифуркация, трахея, хранопровод, големи съдове, сърце, възвратен нерв и тела на прешлени.

Установеният контакт между туморна формация и медиастинални структури не е еднозначен с туморна инвазия, но правило е, че колкото той е по-близък и на по-голямо протежение, толкова вероятността за туморна инфилтрация е по-голяма.<sup>18, 19</sup> По-достоверна информация КТ-изследване дава в случаи на инфилтрация на гръдна стена. Реконструкциите в различни равнини ориентират предоперативно хирурга за обема на резекция и вида на пластика. Мултидетекторната компютър-томография показва близка информативност до тази на МРТ при изследване на пациенти с тумори на горна торакална апертура с възможността за едновременно визуализиране на кости, меки тъкани и отношение на туморна формация към големи съдове и брахиален плексус.<sup>20</sup>

**Магнитно-резонансна томография.** Този метод не показва по-добри общи резултати и се препоръчва, когато КТ е контраиндицирана или при ангажиране на горна торакална апертура, големи съдове, перикард, сърце, трахеобронхиално дърво, плеври (установяване на плеврален излив не е доказателство за метастази в плевра), гръдна стена, диафрагми, гръбначен стълб. Възможността за директно сканиране в различни равнини



Фигура 8. Магнитно-резонансно изследване на пациент с тумор, разположен на ниво на главен и интермедиерен бронх вдясно, с концентрично ангажиране. Едновременно се визуализира ангажиране на перикард на ниво на преаортален рецесус, както и наличие на плеврален излив вляво.



Фигура 9. Пациент с карцином на десен бял дроб и увеличени лимфни възли от бифуркационна и дясна хилусна лимфна верици. Компютър-томографското изследване позволява оценка само на размери и плътностна характеристика на медиастинални лимфни възли. Метод на избор е позитрон-емисионна томография и медиастиноскопия.

демонстрира обхващане от тумора на субкаринален регион, аортопулмонален прозорец и горна празна вена. Приложението му се ограничава от по-ниска пространствена резолюция. Точността на метода за оценка на туморната инвазия на plexus brachialis, а. subclavia или прешлени е 94% спрямо 63% за КТ.<sup>38,39</sup> Като цяло няма сигнификантна разлика в точността между МРТ и КТ. Чувствителността на КТ е 63% спрямо 56% на МРТ. За отграничаване на стадии Т3 и Т4 специфичността на КТ е 84% спрямо 80% за МРТ.

**Оценка на N-стадий.** N-стадий определя наличие или отсъствие на метастатично променени лимфни възли в гръден кош. Действащата до 2009 г. TNM-класификация използваше две близки, но не идентични карти за разпределение на медиастинални и хилусни лимфни възли (*Mountain-Dressler* и *Naruke*). Настоящата Седма редакция въвежда нова карта, която обединява предходните две и разделя лимфните групи на седем (супраклавикуларни, горни, аортопулмонални, долни, хилусни, интерлобарни и периферни) като дефинира точно границите между отделните групи. Въпреки промените в наименованията и номенклатурата, основните принципи на стадиране са запазени. Пациенти без нодални метастази се класифицират като N0, тези с ангажиране на ипсилатерални периферни и хилусни верици – като N1, тези с ангажиране на ипсилатерални медиастинални (горни, аортопулмонални и долни) или субкаринални – като N2 и тези с ангажиране на супраклавикуларни и контралатерални медиастинални, интерлобарни и периферни лимфни верици – като N3. Локализацията и броят на ангажирани лимфни възли в гръден кош определят стадирането и преживяемостта на пациента като зависимостта е непряка, т.е. колкото N-стадий е по-висок, толкова преживяемостта е по-ниска.<sup>52</sup>

Компютър-томографското и МРТ-изследване са чисто морфологични методи и определят единствено

размери на отделни лимфни възли. Приема се, че вероятността за метастатично ангажиране при размери под 10 mm е под 7%, а при тези над 10 mm тя нараства до 55-65%.<sup>24,25,39,40</sup> Тези резултати водят до заключение, че КТ и МРТ не са метод за самостоятелна оценка и резултатите не изключват оперативна интервенция.

**Оценка на M-стадий.** M-стадий определя липса или наличие на екстранодални метастази. Предилекционни места на метастазиране при белодробен карцином са контралатерален бял дроб, плеври, перикард, мозък, надбъбреци, черен дроб, кости. Преживяемостта на пациенти с метастатично ангажиране на плеври, перикард и контралатерален бял дроб е близка, което определя стадий M1a по новата TNM-класификация. Пациентите с метастатични лезии извън границите на гръден кош показват значително по-ниска преживяемост, което ги преквалифицира в стадий M1b.<sup>53,54</sup>

При диагностициране в около 40% от пациентите се регистрират далечни метастази, като редица изследвания показват, че в стадий III се установяват 15-30% окултни метастази, поради което е препоръчително тяхното своевременно диагностициране.<sup>26,27</sup> Мета-анализ на 16 публикации установява, че 4.7% потенциално операбилни пациенти с недребно клетъчен белодробен карцином след КТ-изследване на глава и абдомен, ехография на черен дроб и скintiграфия на кости са иноперабилни. Друг мета-анализа на 25 публикации, сравняващи данни от клинично изследване и резултати от КТ (глава, абдомен, кости), установява в групата пациенти без клинични симптоми честота на метастазиране < 3%, докато при пациенти с позитивна клинична находка честотата достига до 90%.<sup>46,47</sup>

**Метастази в черен дроб и надбъбречни жлези.** Чувствителността на КТ за откриване на метастази е около 85%, сравнима с МРТ и ехография. Ехографията показва по-добри възможности от КТ за от-

диференциране на чернодробни метастази от често срещащи се чернодробни кисти.

Метастазите в надбъбреци обикновено са солитарни. В диференциално диагностичен план трябва да се отграничат от нефункциониращи аденоми, които се наблюдават в около 1% от възрастната популация. Критерии за бенигност могат да бъдат чисто морфологични, определящи размери, очертания и плътностна характеристика на лезиите.<sup>26</sup> Ниската денситометрична плътност на надбъбречните лезии, установена при КТ-изследване, е един от сигурните критерии за бенигност. Метод на избор в диференциално диагностично трудни случаи е МРТ с използване на т.нар. chemical-shift секвенции, позволяващи отграничаване на формации с интрацелуларна мастна компонента.

**Метастази в мозък.** Дребноклетъчният белодробен карцином и аденокарцином са по-чести източници на мозъчни метастази в сравнение с недребноклетъчният карцином. Магнитно-резонансната томография има подчертано предимство при изобразяване на мозъчни структури. Поради ниска честота на метастази (2-4%) при асимптомни пациенти изследването на мозък не се препоръчва като рутинно.<sup>48, 49</sup>

**Метастази в костна система.** Сцинтиграфия на кости е индицирана при пациенти с клинично изявиени симптоми. Чувствителността на метода е около 95% за откриване на костни метастази, но с висока честота на

фалшиво позитивни резултати при съпътстващи дегенеративни или травматични промени.

При регистриране на костна активност с несигурна характеристика за метастаза или новопоявило се огнище в хода на проследяване на пациент се препоръчва насочено образно изследване на съответната анатомична област – рентгенография и/или МРТ.

### Заключение

Рентгенографията на гръдна клетка е първи диагностичен метод при пациенти с кръвохрак. Тя е препоръчителна при следните клинични симптоми, персистиращи повече от три седмици: кашлица или промяна в характера на хронична кашлица, неясна гръдна болка, загуба на тегло, костни болки.

Компютър-томографията е първи метод на избор след конвенционално рентгеново изследване, суспектно за торакален тумор. Възможностите на метода го определят като задължителен за диагностика, стадиране и проследяване на белодробен карцином.

Магнитно-резонансната томография е допълнителен метод за оценка на туморна инвазия, диагностика и проследяване на мозъчни и костни метастази.

Принципът за следване на алгоритъма за диагноза и проследяване на ефекта от лечение осигурява сравнимост на резултатите.

### ЛИТЕРАТУРА

- Porter SS. Lung cancer – Where are we today. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166: 1166-1196.
- Rami-Porta R. New TNM classification for lung cancer [in Spanish]. *Arch Bronconeumol* 2009; 45: 159-161.
- Kundel HL. Predictive value and threshold detectability of lung tumor. *Radiology* 1981; 139: 25-29.
- Woodring J. Pitfalls in the Radiologic diagnosis of lung cancer. *AJR* 1990; 154: 1165.
- Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM, editors. *Imaging of Diseases of the Chest. 3rd edition. London, Mosby (Harcourt), 2000; pp. 305-401.*
- Altorki N, et al. Detection of early-stage lung cancer: CT scan or chest radiograph? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 1053-1057.
- Patz EF. Imaging bronchogenic carcinoma. *Chest* 2000; 117(Suppl 1): 90S-95S.
- Yankelevitz DF, et al. Small pulmonary nodules: evaluation with repeat CT – preliminary experience. *Radiology* 1999; 212: 561-566.
- Lee KS, et al. T1 Non-small cell lung cancer: Imaging and histopathologic findings and their prognostic implications. *Radiographics* 2004; 24: 1617-1636.
- Patz EF Jr, et al. Screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1627-1633.
- Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 132: 1S-19S.
- Muhm JR. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986; 28: 746-750.
- Laroche C, et al. Role of CT scanning of the thorax prior to bronchoscopy in the investigation of suspected lung cancer. *Thorax* 2000; 55: 359-363.
- Noguchi M, et al. Small adenocarcinoma of the lung: histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995; 75: 2844-2852.
- Aoki T, et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 763-768.
- Marom EM, et al. T1 lung cancers: sensitivity of diagnosis with fluorodeoxyglucose PET. *Radiology* 2002; 223: 453-459.
- Armato SG, et al; Lung cancer – performance of automated lung nodule detection applied to cancers missed in a CT screening program. *Radiology* 2002; 225: 685-692.
- Swensen SJ, et al. Lung nodule enhancement at CT: Multicenter study. *Radiology* 2000; 214: 73-80.
- Y Ohno, et al. Non-small cell lung cancer: Whole-body MR examination for M-stage assessment—utility for whole-body diffusion-weighted imaging compared with integrated FDG PET/CT. *Radiology* 2008; 248: 643-665.
- Shim SS, et al. Focal parenchymal lung lesions showing a potential of false-positive and false-negative interpretations on integrated PET/CT. *Am J Roentgenol* 2006; 186: 639-648.
- Padovani B, et al. Chest wall invasion by bronchogenic carcinoma: evaluation with MRI. *Radiology* 1993; 187: 33-38.
- Keogan MT, et al. The significance of pulmonary nodules detected on CT staging for lung cancer. *Clin Radiol* 1993; 48: 94-96.
- Bolliger CT, et al. Prediction of functional reserves after lung resection: comparison between quantitative computed tomography, scintigraphy, and anatomy. *Respiration* 2002; 69: 482-489.



24. Ohno Y, et al. Postoperative lung function in lung cancer patients: comparative analysis of predictive capability of MRI, CT, and SPECT. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 400-408.
25. Platt JF, et al. CT evaluation of mediastinal lymph nodes in lung cancer: influence of the lobar site of the primary neoplasm. *AJR* 1987; 149: 683-686.
26. Herman SJ, et al. Mediastinal invasion by bronchogenic carcinoma: CT signs. *Radiology* 1994; 190: 841-846.
27. Glazer HS, et al. Non-functioning adrenal masses: incidental findings on CT. *AJR* 1982; 139: 81-85.
28. Ferrigno D, et al. Cranial computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 1994; 106: 1025-1029.
29. Ohno Y, et al. Postoperative lung function in lung cancer patients: comparative analysis of predictive capability of MRI, CT, and SPECT. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 400-408.
30. Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals 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.
31. Marom EM, et al. T1 lung cancers: sensitivity of diagnosis with fluorodeoxyglucose PET. *Radiology* 2002; 223: 453-459.
32. Gould MK, et al. Accuracy of PET for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta analysis. *JAMA* 2001; 285: 914-924.
33. Liu F, et al. Using quantitative. CT to predict postoperative pulmonary function in patients with lung cancer. *Chin Med J (Engl)* 2005; 118: 742-746.
34. Ohno Y, et al. Postoperative lung function in lung cancer patients: comparative analysis of predictive capability of MRI, CT, and SPECT. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 400-408.
35. Port JL, et al. Tumor size predicts survival within stage IA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 124: 1828-1833.
36. Quint LE, Francis IR. Radiologic staging of lung cancer. *J Thorac Imaging* 1999; 14: 235-246.
37. Watanabe A, et al. Chest CT combined with artificial pneumothorax: value in determining origin and extent of tumor. *Am J Roentgenol* 1991; 156: 707-710.
38. Dettlerbeck FC, et al. Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician. Philadelphia: WB Saunders 2001, p.75.
39. Yokoi K, et al. Tumor invasion of the chest wall and mediastinum in lung cancer: evaluation with pneumothorax CT. *Radiology* 1991; 181: 147-152.
40. Dales RE, et al. Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis. *Amer Rev Respir Dis* 1990; 141: 1096-1101.
41. McLoud TC, et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992; 182: 319-323.
42. Fontana RS, et al. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986; 28: 746-750.
43. Platt JF, et al. CT evaluation of mediastinal lymph nodes in lung cancer: influence of the lobar site of the primary neoplasm. *AJR* 1987; 149: 683-686.
44. Herman SJ, et al. Mediastinal invasion by bronchogenic carcinoma: CT signs. *Radiology* 1994; 190: 841-846.
45. Quint LE, Francis IR. Radiologic staging of lung cancer. *J Thorac Imaging* 1999; 14: 235-246.
46. Webb WR, et al. Bronchogenic carcinoma: staging with MR compared with staging with CT and surgery. *Radiology* 1985; 156: 117-124.
47. Postmus PE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 686-693.
48. Shepherd FA, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 1067-1077.
49. Quint LE, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 246-250.
50. Kormas P, et al. Preoperative computed tomography of the brain in non-small cell bronchogenic carcinoma. *Thorax* 1992; 47: 106-108.
51. Ferrigno D, et al. Cranial computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 1994; 106: 1025-1029.
52. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-714.
53. Postmus PE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 686-693.
54. Ou SH, Zell JA. Validation study of the proposed IASLC staging revisions of the T4 and M nonsmall cell lung cancer descriptors using data from 23,583 patients in the California Cancer Registry. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 216-227.
55. Manhire A, et al. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax* 2003; 58: 920-936.
56. Guideline Development Group Dr Jesme Baird, Chair The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer, National Collaborating Centre for Acute Care at The Royal College of Surgeons of England, February 2005.
57. Finbarr O'Connell. Guidelines for Clinical Management of Lung Cancer. Irish Lung Cancer Guidelines, 2004.
58. Michael AW. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132 (Suppl 3): 1-19.

# ПОЗИТРОН-ЕМИСИОННА ТОМОГРАФИЯ ПРИ СТАДИРАНЕ НА БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

Проф. д-р Анелия Клисарова, д.м.н.

Д-р Живка Данчева

УМБАЛ *Света Марина* – Варна

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И Р.

 MOPE 2010

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

# Позитрон-емисионна томография при стадиране на белодробен карцином

Проф. д-р Анелия Клисарова, д.м.н.  
Д-р Живка Данчева

**Обзор:** Позитрон-емисионната томография/компютър-томография (ПЕТ/КТ) е нова за България мултимодална техника, която комбинира нискодозова компютър-томография (КТ) и позитрон-емисионна томография (ПЕТ). Методиката съществува над десет години в световен мащаб, но все още търси мястото си сред конвенционалните изобразяващи техники при начална диагноза, стадиране, прогностичен потенциал, планиране на лечение, оценка на терапевтичен отговор при белодробен карцином и установяване на рецидив. Позитрон-емисионна томография с КТ представлява анатомо-метаболически изобразяващ метод, който комбинира две различни техники: КТ, предоставяща анатомична информация, и ПЕТ – предоставяща информация за метаболизма. Позитрон-емисионното скениране с глюкозния аналог 2-<sup>18</sup>F-

флуоро-2-деокси-D-глюкоза (FDG) се основава на засилен глюкозен метаболизъм в туморните клетки. Благодарение на тези характеристики ПЕТ/КТ има по-висока чувствителност, специфичност и точност в сравнение с останалите неинвазивни образни методи. Мултимодалната ПЕТ/КТ значително увеличава броя на пациенти с правилно стадиран недребноклетъчен белодробен карцином и насочва терапевтичния подход. Най-добрите доказателства са от проспективни проучвания върху ПЕТ/КТ, сравнени с други образни методи и с хистологично потвърждение за присъствие или отсъствие на малигнено ангажиране. В настоящата статия е представен преглед на литературата за приложението на ПЕТ/КТ и нейните възможности в цялостния подход при пациенти с белодробен карцином.

**БЕЛОДРОБНИЯТ КАРЦИНОМ** е най-честата причина за свързана с рак смъртност. В света възникват около три милиона нови случаи годишно. Честотата на заболяемостта за България е 54/100000, а на смъртността 44.8/100000. Лечението на белодробния карцином се детерминира от точното стадиране на тумора. През изминалата година бяха направени няколко корекции в системата за стадиране на белодробния карцином и беше създадена Седма редакция. В детайли са изработени оптимални терапевтични стратегии за всеки от стадите на болестта.

Изобразяващите техники играят важна роля в диагнозата, стадирането и проследяването на пациенти с белодробен карцином. Благодарение на тях се постига оптимален подход на всеки един етап от развитието на туморния процес. Позитрон-емисионната томография/компютър-томография (ПЕТ/КТ) е нова за България мултимодална техника, която комбинира нискодозова компютър-томография (КТ) и позитрон-емисионна томография (ПЕТ). В световен мащаб методиката съществува над десет години, но все още търси мястото си сред конвенционалните изобразяващи техники за стадиране на белодробния карцином.

Позитрон-емисионната томография с КТ представлява анатомично-метаболически изобразяващ метод, който комбинира две различни техники: КТ, предоставяща анатомична информация, и ПЕТ, предоставяща информация за метаболизма. Позитрон-емисионното томографско сканиране с глюкозния аналог 2-<sup>18</sup>F-флуоро-2-деокси-D-глюкоза (FDG) се основава на засиления глюкозен метаболизъм в туморните клетки. Тази субстанция се натрупва в клетките по същия начин, както глюкозата, но след фосфорилиране от хексокиназа бива метаболично блокирана и се акумулира интрацелуларно.

## Роля на ПЕТ/КТ за определяне на единични нодулерни лезии в белия дроб

Морфологичните критерии за бенигненост и малигненост на единични нодулерни белодробни лезии (ЕНБА, SPNs) се припокриват, поради което възниква необходимост за по-точен неинвазивен метод за характеризирание на лезиите чрез хемодинамичните им характеристики (спирална диамична КТ) или оценка на метаболическите им характеристики (ПЕТ).<sup>1-4</sup> Бронхоскопията с четкова биопсия, трансbronхиалната биопсия и трансторакалната иглена аспирационна биопсия (ТТАБ) могат да бъдат полезни, ако лезията е 2 cm или по-голяма. Диагностичната стойност на бронхоскопията при ЕНБА варира широко в литературата (20-80%), като зависи от размера на лезията, заболяемостта в проучваната популация и уменията на оператора.<sup>5</sup> В едно проучване диагностичната стойност на ТТАБ е била до 60% за по-малки лезии, когато са разположени периферно и след провеждане на няколко аспирационни биопсии.<sup>6</sup>

Възможностите на ПЕТ за оценка на неопределими белодробни лезии са интензивно проучвани.<sup>7, 8</sup> Японски учени провели мета-анализ върху стойността на ПЕТ/КТ в диференциалната диагноза между доброкачествени и малигнени нодуларни лезии в белия дроб.<sup>9</sup> Те получават чувствителност на метода 95% (93-97%), специфичност 77% (71-82%), позитивна предсказваща стойност (PPV) – 4.12, негативна предсказваща стойност (NPV) – 0.08. Проверка на предсказващата способност на модела е направена чрез крива на оперативните характеристики на отговора (ROC-крива), а площта под кривата (AUC) е била 94%. Авторите обобщават, че методът има висока диагностична стойност, но са необходими по-големи, мултицентрови проспективни проучвания, за да се оцени по-точно клиничната полза. Тази техника е точна в диференцирането на злокачест-

вена от доброкачествена лезии с размер 1 cm.<sup>10</sup> Очаквани са чувствителност – 96% (83-100%), специфичност – 79% (52-100%) и точност – 91% (86-100%).<sup>11-13</sup> Фалшиво негативни резултати възникват предимно при лезии под 1 cm, тъй като за визуализиране с ПЕТ е необходима критична маса на метаболитно активните злокачествени клетки.<sup>14, 15</sup> Фалшиво позитивно натрупване на 18-FDG се установява при възпалителни състояния. Позитрон-емисионната томография трябва да бъде включена в диагностицирането на ЕНБЛ, ако очакваните резултати биха променили терапевтичния подход.<sup>16</sup> Позитивната предсказваща стойност е пониска поради сравнително ниска специфичност – 79%. Друго проучване обобщава, че разликите в чувствителността, специфичността, позитивната и негативната предсказващи стойности, диагностичното отношение на вероятностите (odds ratio) и площите под ROC-кривите при различните диагностични методи са пренебрежимо малки и клиницистът може да избира от всеки от четирите метода за проследяване на пациента.<sup>17, 18</sup>

#### Роля на ПЕТ/КТ при стадиране на първичния тумор

Обхватът на първичния тумор (Т-стадиране) обикновено се оценява чрез КТ на гръден кош, понякога допълнен от магнитно-резонансна томография (МРТ, MRI). Благодарение на анатомичната им детайлност КТ и МРТ са отличен метод за оценка на отношението на тумора към околните структури. Позитрон-емисионната томография предлага малка допълнителна полза в това отношение, защото има ограничена способност за прецизна анатомична локализация. Позитрон-емисионната томография е полезна за отдиференциране на туморна маса от участък на колапс на белия дроб (ателектаза). Друго приложение е определяне на размера на тумора и обхвата на наличната ателектаза.

Позитрон-емисионната томография може да бъде полезна в оценката на плеврални изливи и маси. Компютър-томографията не може да бъде категорична за естеството на плевралната лезия – бенигнена или малигнена. Изобразяването с МРТ също не е точен метод за разграничаване на доброкачествени от злокачествени плеврални изливи. Торакоцентезата може да не докаже малигненост в 30-40% от пациентите с малигнен плеврален излив.<sup>19</sup> В различни проучвания при съмнителна КТ-находка в плевра от белодробен карцином е проведен ПЕТ; получените чувствителност, специфичност и точност на са съответно 89-95%, 67-94% и 91-92%.<sup>20, 21</sup>

#### Прогностичен потенциал на FDG-ПЕТ/КТ

Най-доброто средство, което корелира с прогнозата и предсказването на преживяемостта при новодиагностицирани пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК) е TNM-стадирането. Понякога това е недостатъчно, за да се получи задоволителен отговор относно разликите в преживяемостта на пациентите. Роля за това вероятно имат молекулни биологични фактори. Метаболитните промени, включващи разликите в глюкозния метаболизъм на НДКБК, установени

чрез ПЕТ/КТ, може да бъде един от тези индикатори. Натрупването на FDG е начин да се измери глюкозния метаболизъм и е свързан със скоростта на растеж и пролиферативен капацитет на тумора.<sup>22</sup> От различни изследователи е установено, че подуколичественото измерване на натрупването на FDG (стандартизирана стойност на захващане, SUV) има прогностично значение.<sup>23-27</sup> В мултивариантно изследване SUV е независим предсказващ фактор за преживяемост без болест и общата преживяемост.<sup>23-27</sup> През 2008 г. Европейската работна група към IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) чрез мета-анализ проучва хипотеза, свързана с прогностичното значение на SUV в първичен белодробен карцином.<sup>28</sup> В 11 от проучванията е установена корелация между висока стойност на SUV и лоша преживяемост. При две от тях не се установява статистически значима връзка. Авторите обобщават, че стойността на SUV има прогностична стойност при НДКБК, като тези резултати трябва да бъдат потвърдени чрез мета-анализ върху индивидуални данни на пациенти.

#### Роля на ПЕТ/КТ при определяне на нодалния статус

При отсъствието на далечни метастази локорегионалното стадиране на лимфните възли определя терапията и прогнозата.<sup>29, 30</sup>

*Хилусни лимфни възли (N1).* Диагностичната стойност на КТ, МРТ и торакоскопия при стадиране на хилусите е ниска.<sup>31-34</sup> Това може да има значение при планиране на радикална терапия и когато първичният тумор е отдалечен от хилуса. В тези случаи ПЕТ/КТ е по-точна и може да има роля при определяне на N1-стадия.

*Медиастинални лимфни възли (N2-3).* В продължение на много години КТ е била стандартен метод в неинвазивно стадиране на медиастинума. Компютърната томография има известни ограничения за оценка на обхвата на ангажираните лимфни възли при белодробен карцином.<sup>35</sup> За уголемени се приемат лимфни възли по-големи от 1 cm в късия или 1.5 cm в най-големия диаметър. Въпреки това, размерът е относителен критерий, тъй като лимфните възли могат да бъдат уголемени поради инфекция или възпалителни причини, а малките по размери лимфни възли могат да съдържат метастатични фокуси. Позитрон-емисионната томография/компютър-томография може да е по-чувствителна от КТ, тъй като установява и физиологията на тумора, а не само морфологията. Предимство на ПЕТ/КТ е възможността за по-добра интерпретация на образите. Мета-анализ, сравняващ диагностичната стойност на КТ и ПЕТ за стадиране на медиастинум, показва, че ПЕТ е по-точна при идентифициране на метастатични медиастинални лимфни възли.<sup>36</sup> За установяване на чувствителността, специфичността и точността на ПЕТ и КТ за нодално стадиране на медиастинум са проведени множество проучвания.<sup>37-47, 48, 49, 50</sup> Установено е, че ПЕТ е по-чувствителна от КТ в установяването на медиастинални лимфни възли (70% срещу 65%). Един от основните проблеми на ПЕТ е липсата на детайлна



анатомична локализация и характеристика. При ПЕТ/КТ това ограничение е преодоляно и съществува възможността за определяне на анатомичните граници. Множество проучвания показват чувствителност и специфичност на ПЕТ/КТ съответно 74-87% и 85-91%, точност – 82% и значително по-висока негативна предсказваща стойност – 95-99%.<sup>51, 52, 53</sup> Получените за КТ резултати са съответно 68%, 61% и 63%. Делът на фалшиво позитивните находки при ПЕТ/КТ е 13%, а на фалшиво негативните – 8%. Половината от тези фалшиво негативни лимфни възли са с размер под 10 mm, поради което са пропуснати и от КТ.<sup>53</sup> Позитивната предсказваща стойност на КТ е само 43%, а негативната – 92%.<sup>50, 53, 54</sup> Освен това, при наличие на обструктивен пневмонит КТ показва слаба корелация между размера на медиастиналните лимфни възли и туморното ангажиране.<sup>55</sup> При сравнение на ПЕТ/КТ и медиастиноскопия резултатите показват чувствителност – 58-94%, специфичност – 76-96%, PPV – 43-95%, NPV – 56-98% и точност – 74-91% за ПЕТ/КТ срещу чувствителност – 80-96%, специфичност – 100%, PPV – 92-97% и NPV – 94% при медиастиноскопия. Проучванията показват, че при пациенти, стадираны с ПЕТ/КТ, намалява броят на ненужните тотакотомии.

Възниква въпросът дали ПЕТ/СТ може да замени медиастиноскопията при негативен ПЕТ/КТ. Негативната предсказваща стойност варира в различни проучвания между 88% и 95%.<sup>52, 56, 57</sup> Авторите обобщават, че ПЕТ/КТ със стойност на NPV – 98% и точност – 93% е близка до медиастиноскопията (NPV – 96% и точност – 97%). Ето защо директна торакотомия може да бъде пропусната при негативен ПЕТ/КТ на медиастиnum.<sup>46, 58, 59</sup> Патологоанатомична верификация на медиастиnumа обаче се налага при позитивен ПЕТ/КТ, особено при пациенти с голям централен тумор или съществена хилусна лимфаденопатия.

Съществуват проучвания, сравняващи всички методи за стадиране на медиастиnum: КТ, медиастиноскопия, МРТ, ПЕТ и ендобронхиален ултразвук/тънкоиглена аспирационна биопсия (EUS-FNA).<sup>39, 59</sup> Резултатите показват, че ПЕТ е най-точна за установяване на нодално ангажиране в медиастиnum и има много висока NPV. От друга страна, PPV е само 0.74, което изисква хистологично потвърждение на установените с ПЕТ позитивни медиастинални лимфни възли.<sup>59</sup> Позитрон-емисионната томография и EUS показват близка чувствителност, но EUS-FNA е с по-висока специфичност (100%, срещу 72%,  $p = 0.004$ ).<sup>39</sup>

#### Роля на ПЕТ/КТ при екстраторакално стадиране

Алгоритъмът за пациенти с далечни метастази при НДКБК (стадий IV) зависи от локализацията на метастазите и техния обхват. Четиридесет процента от пациентите с НДКБК имат далечни метастази при диагностициране на болестта, най-често в надбъбречните жлези, костите, черния дроб и главния мозък.<sup>60</sup> Диагнозата им се подпомага от медиастиноскопия, бронхоскопия, ПЕТ/КТ и МРТ на мозък. Голямата чувствителност на

ПЕТ/КТ, сравнена с останалите изобразяващи методи, може да установи неподозирани метастази, като предотвратява излишни инвазивни процедури. Подобно на необходимостта от потвърждение в медиастиnum, при установяване на единична фокална зона или такава с гранично натрупване е необходимо хистологично потвърждение преди промяна в лечебния план.

Високи са чувствителността (100%) и специфичността (80-100%) на ПЕТ/КТ при установяване на метастази в надбъбречни жлези.<sup>61, 62</sup> Води до намаляване на броя на ненужни адренални биопсии, които не са без риск и не винаги са диагностични. За малките лезии под 1 cm е необходима внимателна интерпретация на ПЕТ, тъй като опитът с тях е органичен. Фалшиво позитивни резултати също се представят, поради което при планирано радикално лечение е необходимо патоанатомично потвърждение на находката в надбъбрека.

При костни метастази ПЕТ има подобна чувствителност (> 90%), но по-висока специфичност (> 98%) и точност (> 96%). Ето защо се приема за по-добър от костната сцинтиграфия за установяване на костно ангажиране.<sup>62, 63</sup> Ограничено е приложението на ПЕТ в случаи на остеобластни костни метастази, както и при необходимост от сканиране на цяло тяло при търсене на лезии в кости на крайниците.<sup>64</sup>

За откриване на чернодробни метастази стандартни методи са ехографията (ЕхоГ) или КТ. Получени са несигнификантни разлики в чувствителност, специфичност и точност на КТ и ПЕТ (93% срещу 97%, 75% срещу 88% и 85% срещу 92% респективно), ето защо УЗ в комбинация с КТ остава стандартен изобразяващ метод за доказване на чернодробни метастази. Позитрон-емисионната томография предоставя допълнение към диагностичната информация, обикновено при трудна диференциация на чернодробните лезии, неопределими при конвенционални изследвания.<sup>65, 66</sup> Обаче FDG-ПЕТ не е подходяща за диагностициране на мозъчни метастази; чувствителността е ниска (около 60%) и се дължи на високото глюкозно натрупване в нормалните околни мозъчни тъкани.

До момента в повечето проучвания ПЕТ е използвана като изследване, допълващо конвенционалните изобразяващи методики. Позитрон-емисионната томография предлага допълнителна стойност за установяване на далечни метастази при потенциално операбилен НДКБК поради две причини. Първата причина е способността за установяване на неочаквана метастатична дисеминация при 5-29% от пациентите.<sup>42, 43, 62-72</sup> В случай, че ПЕТ установи единична метастатична лезия при потенциално лечим случай, е задължително хистологично потвърждение поради възможни фалшиво негативни резултати при ПЕТ или проследяване.<sup>31, 70, 73</sup> Втора причина е способността на ПЕТ да определи характера на установените от конвенционалните методики несигурни лезии (при 7-19% от пациентите).<sup>43, 62, 67, 71</sup> Изключването на малигненост с ПЕТ при лезии, несигурни на конвенционални изобразяващи методи, изисква повишено внимание в случай на малки размери (< 1 cm).

### Влияние на стадирането с ПЕТ/КТ върху терапевтичния подход

Позитрон-емисионната томография е много атрактивно средство за стадиране поради способността си да отграничава първичен тумор, локални и далечни метастази чрез неинвазивно изследване и поради общата си по-голяма точност от конвенционалните изобразяващи методики. От тук произтича потенциалното влияние на ПЕТ върху определяне на терапевтичния подход. Използването на ПЕТ за клинично стадиране дава разлики от конвенционалните методи при 27-62% от пациентите с НДКБК.<sup>42, 67, 68, 70, 74-76</sup> По-често е преминаване към по-късен стадий и това е свързано с установяване на неподозирани далечни метастази. При различни проучвания е демонстрирана промяна в терапевтичния избор при 25-52% от пациентите, предимно за сметка на намерението за лечебен подход срещу палиативен.<sup>42, 67, 68, 74-76</sup> В едно от проучванията е докладвана промяна в лечебния подход при 26% от пациентите, а в друго проучване (под форма на анкета) този процент е 39%.<sup>74, 77</sup> Промяната на подхода (химио- срещу лъчелечение, радикално лъчелечение срещу хирургия) се налага съответно при 9% и 15% от случаите.<sup>74, 77</sup>

Използването на FDG-ПЕТ може да повлияе прицелната доза при лъчелечение.<sup>76, 78</sup> Метаболитното планиране на лъчелечение чрез ПЕТ е довело до намаляване на прицелните дози (между 3% и 21%). При други пациенти възниква необходимост от по-голяма прицелна доза поради откриване чрез ПЕТ на позитивни лимфни възли.<sup>76</sup>

Все още не е изяснено дали използването на ПЕТ подобрява подхода към лечението на НДКБК. Има доказателства, че ПЕТ намалява необходимостта от инвазивни процедури благодарение на по-точно стадиране. Остава да бъде изяснено дали подобрява преживяемостта благодарение на преместване на пациентите в друг стадий или благодарение на възможността за постигане на по-добра терапевтична стратегия.

### Роля на ПЕТ/КТ при рестадиране на пациенти

*Оценка на терапевтичния отговор след химио- и лъчелечение.* В последните години ПЕТ се е доказал като полезен метод за рестадиране на пациенти след адювантна терапия.<sup>79, 80</sup> При конвенционално изобразяване оценката на отговора към терапия се базира на промяна в туморния обем. Интерес предизвиква съвременен проспективно проучване, в което метаболитният отговор е измерен след един цикъл химиотерапия с платинови препарати и е намерена корелация с последващо намаляване в размера на тумора, оценено чрез стандартни критерии.<sup>81</sup> При пациенти с метаболитен отговор едногодишната преживяемост е значително по-добра, отколкото при пациенти без метаболитен отговор след един химиотерапевтичен цикъл. Следователно FDG-ПЕТ може да доведе до значително по-добро използване на химиотерапията при напреднал НДКБК. При пациенти без метаболитен отговор терапевтичният режим може да бъде променен към втора линия химиотерапия

и това значително намалява морбидността и цената, повишавайки ефективността на терапията. Друго проучване прави сравнение на метаболитния и анатомичния отговор (чрез ПЕТ и КТ), а отговорът към терапията се дефинира като 50% намаление на натрупването на FDG в първичния тумор и липса на повишен метаболитизъм в медиастинални лимфни възли.<sup>82</sup> Точността на ПЕТ при рестадиране на медиастинални лимфни възли е 100% (срещу 67% за КТ). Други проучвания върху ролята на ПЕТ за рестадиране на медиастинални лимфни възли показват по-слаби резултати: чувствителност – 58-71% и специфичност – 88%.<sup>83-85</sup> Постиндукционната ПЕТ има голямо прогностично значение както за отговора на първичния тумор, така и за понижаването на стадия на медиастиналните лимфни възли ( $p = 0.008$ ). От друга страна, КТ има ограничена стойност в предсказване на изхода от терапията. Необходими са бъдещи проспективни проучвания върху FDG-ПЕТ.

Прогностичната стойност на ПЕТ след лечение е изследвана в няколко проучвания в сравнение с използване само на конвенционални изобразяващи техники.<sup>42, 74, 86, 87</sup> Стадият, определен с ПЕТ, е с висока предиктивна стойност по отношение на преживяемост, докато конвенционалното стадиране дава по ниски резултати при прогностично групиране.

### Роля на ПЕТ/КТ за установяване на рецидив

Ранното откриване на рецидив е много важно от гледна точка на съвременните терапевтични методи. При проследяване с конвенционални образни методики на пациенти след старт на терапия може да е трудно да се диференцира рецидив от посттерапевтична фиброза. Някои проучвания са насочени към употреба на ПЕТ и са потвърдени или изключени лезии, неопределими с КТ (чувствителност – 97-100%, специфичност – 62-100% и точност – 78-98%).<sup>88, 89</sup> Фалшиво позитивни резултати могат да възникнат, ако ПЕТ е проведен рано след лъчелечение или операция.

### Роля на ПЕТ/КТ при стадиране на дребноклетъчен белодробен карцином

Дребноклетъчният белодробен карцином (ДКБК) се характеризира с висока пролиферативна активност и бърза прогресия. Ролята на ПЕТ/КТ при ДКБК е спорна и все още не се препоръчва рутинното й използване за стадиране, проследяване и оценка на терапевтичния отговор при пациенти. Съществуват проучвания, които показват, че провеждането на ПЕТ е полезно по отношение на подобряване на терапевтичния подход – при 43% от пациентите се променя терапевтичният план.<sup>90-93</sup> Сравнявани са и ролята на ПЕТ и КТ при стадиране на ДКБК; установено е предимство на ПЕТ по отношение на чувствителност (100% срещу 70%) и специфичност (98% срещу 94%) за установяване на екстраторакално ангажиране.<sup>92</sup> Чувствителността за далечни метастази (с изключение на мозък) е 92% срещу 83%, а специфичността – 92% срещу 72%. Включването на ПЕТ води до промяна в терапевтичния план при 11% от пациен-

тите. Ролята на ПЕТ е предимно в стадирането, а не в установяването на тумора. Често първичният тумор е разположен перибронхиално, много е малък или е различим на фона на уголемени хилусни лимфни възли, честа некроза, ателектази и пневмонит. Позитрон-емисионната томография може да се използва за определяне на потенциални за биопсиране места.

### Недостатъци на ПЕТ

Фалшиво негативни резултати се срещат, като до някаква степен могат да се предвидят. Някои неопластични лезии могат да бъдат с по-ниско натрупване на радиофармацевтика, когато са малки, с ниска метаболитна активност (типични карциноиди, бронхиолоалвеоларен карцином) или се характеризират с ниска плътност на туморни клетки.<sup>94, 95, 96</sup> Натрупването в тези тумори нараства с нарастването на тяхната агресивност.<sup>95, 97</sup>

### Заклучение

Във основа на обзора върху медицината, основана на доказателства, могат да се формулират няколко препоръки за добра медицинска практика.

1. При определянето на единични белодробни лезии ПЕТ/КТ може да бъде проведена при размери на лезиите над 8-10 mm.

2. Позитрон-емисионната томография/компютър-томография е важен инструмент при стадирането на

болния. Методът не е подходящ за диагностициране на белодробен карцином. При негативна ПЕТ/КТ на медиастиnum може да бъде пропусната медиастиноскопия. Ако ПЕТ демонстрира позитивни медиастинални лимфни възли, които са ограничени на брой или с гранично натрупване, статусът им изисква хистологично потвърждение. Важно приложение на ПЕТ/КТ е при резектабилни тумори и преди радикално лъчелечение за изключване на неподозирани далечни метастази. При установяване на единични лезии, позитивни на ПЕТ, е необходимо хистологично потвърждение. Позитрон-емисионната томография/компютър-томография не е подходяща за установяване на мозъчни метастази.

3. При планиране и оценка на терапия позитрон-емисионната томография/компютър-томография е показан за: (а) оценка на отговора по време и след химиотерапия; (б) рестадиране след неоадювантна химиотерапия; (в) планиране на лъчелечение при случаи със значителна ателектаза или при контраиндикации за прилагане на интравенозен контраст и провеждане на диагностична КТ; (г) установяване на рецидив при клинични или съмнителни данни от други изобразяващи методики.

4. Ограничено е приложението на ПЕТ при бронхиолоалвеоларен карцином, карциноидни тумори и за определяне на малки лезии (под 5-7 mm).

### ЛИТЕРАТУРА

- Swensen SJ, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000; 214: 73-80.
- Swensen SJB, et al. Lung nodule enhancement at CT: prospective findings. *Radiology* 1996; 201: 447-455.
- Yi CA, et al. Solitary pulmonary nodules: dynamic enhanced multi-detector row CT study and comparison with vascular endothelial growth factor and microvessel density. *Radiology* 2004; 233: 191-199.
- Lowe VJ, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1075-1084.
- Wallace JM, Deutsch AL. Flexible fiberoptic bronchoscopy and percutaneous needle lung aspiration for evaluating the solitary pulmonary nodule. *Chest* 1982; 81: 665-671.
- Levine MS, et al. Transthoracic needle aspiration biopsy following negative fiberoptic bronchoscopy in solitary pulmonary nodules. *Chest* 1988; 93: 1152-1155.
- Zhuang H, et al. Dual time point 18 F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *J Nucl Med* 2001; 42: 1412-1417.
- Demura Y, et al. 18F-FDG accumulation with PET for differentiation between benign and malignant lesions in the thorax. *J Nucl Med* 2003; 44: 540-548.
- Huo SF, et al. The value of (18)F-FDG PET/CT in differential diagnosis of benign and malignant pulmonary lesions: a Meta-analysis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2009; 32 (11): 825-829.
- Marom EM, et al. T1 lung cancers: sensitivity of diagnosis with fluorodeoxyglucose PET. *Radiology* 2002; 223: 453-459.
- Vansteenkiste JF, Stroobants SG. The role of positron

- emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in respiratory oncology. *Eur Respir J* 2001; 17: 802-820.
- Gould MK, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 914-924.
- Fischer BM, et al. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol* 2001; 2: 659-666.
- Lowe VJ, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1075-1084.
- Nomori H, et al. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer* 2004; 45: 19-27.
- Tan BB, et al. The solitary pulmonary nodule. *Chest* 2003; 123 (Suppl 1): 89S-96S.
- Cronin P, et al. Solitary pulmonary nodules and masses: a meta-analysis of the diagnostic utility of alternative imaging tests. *Eur Radiol* 2008; 18 (9): 1840-1856.
- Cronin P, et al. Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy. *Radiology* 2008; 246 (3): 772-782.
- Light RW, et al. Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973; 132: 854-860.
- Gupta NC, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest* 2002; 122: 1918-1924.
- Erasmus JJ, et al. FDG PET of pleural effusions in patients



- with non-small cell lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 245-249.
22. Duhaylongsod FG, et al. Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1348-1352.
23. Ahuja V, et al. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 918-924.
24. Vansteenkiste JF, et al. Leuven Lung Cancer Group. Prognostic importance of the standardized uptake value on FDG-PET-scan in non-small cell lung cancer: an analysis of 125 cases. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3201-3206.
25. Dhital K, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 425-428.
26. Higashi K, et al. 18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2002; 43: 39-45.
27. Jeong HJ, et al. Determination of the prognostic value of [(18)F] fluorodeoxyglucose uptake by using positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 865-870.
28. Berghmans T, et al. Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol* 2008; 3 (1): 6-12.
29. Vansteenkiste J, et al. Leuven Lung Cancer Group. Present status of induction treatment for N2 non-small cell lung cancer: a review. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13: 1-12.
30. Martini N, et al. The role of multimodality therapy in locoregional non-small cell lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1997; 6: 769-791.
31. Detterbeck FC, et al. Intrathoracic staging. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*, 5, 2001. pp73-93. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
32. Glazer GM, et al. Imaging of the pulmonary hilum: a prospective comparative study in patients with lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 145 (2): 245-248.
33. Wain JC. Video-assisted thoracoscopy and the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993; 56 (3): 776-778.
34. Roberts JR, et al. Prospective comparison of radiologic, thoracoscopic, and pathologic staging in patients with early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 68 (4): 1154-1158.
35. Patterson GA, et al. A prospective evaluation of magnetic resonance imaging, computed tomography, and mediastinoscopy in the preoperative assessment of mediastinal node status in bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94 (5): 679-684.
36. Alongi F, et al. Combining independent studies of diagnostic fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and computed tomography in mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Tumori* 2006; 92 (4): 327-333.
37. Bury T, et al. Staging of the mediastinum: value of positron emission tomography imaging in non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1996; 9: 2560-2564.
38. Cerfolio RJ, et al. The role of FDG-PET scan in staging patients with non-small cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 861-866.
39. Fritscher-Ravens A, et al. Endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and computerized tomography for lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1293-1297.
40. Kernstine KH, et al. PET, CT, and MRI with Combix for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1022-1028.
41. Reed CE, et al. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1943-1951.
42. Saunders CA, et al. Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 790-797.
43. Valk PE, et al. Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1573-1581.
44. Vansteenkiste JF, et al. Lymph node staging in non-small cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2142-2149.
45. Vansteenkiste JF, et al. Leuven Lung Cancer Group. FDG-PET scan in potentially operable non-small cell lung cancer: do anatomometabolic PET-CT fusion images improve the localisation of regional lymph node metastases? *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1495-1501.
46. Vansteenkiste JF, et al. Leuven Lung Cancer Group. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: a prospective analysis of 50 cases. *Chest* 1997; 112: 1480-1486.
47. Weng E, et al. Accuracy and clinical impact of mediastinal lymph node staging with FDG-PET imaging Schrevels, Lorent, Doooms et al. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 47-52.
48. Toloza EM, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123 (Suppl 1): 137S-146S.
49. McLoud TC, et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992; 182 (2): 319-323.
50. Chin R Jr, et al. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (6 Pt 1): 2090-6.
51. Cerfolio RJ, et al. The maximum standardized uptake value on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predicts stage, recurrence and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 151-159.
52. Toloza EM, et al. Invasive staging of non-small cell lung cancer: are view of current evidence. *Chest* 2003; 123: 157-166.
53. Gupta NC, et al. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest* 2001; 120 (2): 521-527.
54. Seely JM, et al. T1 lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases and diagnostic accuracy of CT. *Radiology* 1993; 186 (1): 129-132.
55. Kerr KM, et al. Pathological assessment of mediastinal lymph nodes in lung cancer: implications for non-invasive mediastinal staging. *Thorax* 1992; 47 (5): 337-341.
56. Gonzales-Stawinski GV, et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1900-1905.
57. Kerstine K, et al. Can FDG-PET reduce the need for

- mediastinoscopy in potentially resectable non-small cell lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 394-402.
58. Graeter TP, et al. Mediastinal lymph node staging in suspected lung cancer: comparison of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 231-236.
59. Kramer H, Groen HJ. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg* 2003; 238 (2): 180-188.
60. Quint LE, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 246-250.
61. Erasmus JJ, et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 1357-1360.
62. Marom EM, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999; 212: 803-809.
63. Bury T, et al. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1244-1247.
64. Cook GJ, et al. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3375-3379.
65. Hustinx R, et al. Clinical evaluation of whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of liver metastases. *Ann Oncol* 1998; 9: 397-401.
66. Delbeke D, et al. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. *Arch Surg* 1998; 133: 510-515.
67. Bury T, et al. Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1997; 10: 2529-2534.
68. Lewis P, et al. Whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative evaluation of lung cancer. *Lancet* 1994; 344: 1265-1266.
69. MacManus MP, et al. High rate of detection of unsuspected distant metastases by PET in apparent stage III non-small cell lung cancer: implications for radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 287-293.
70. Pieterman RM, et al. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography. *N Engl J Med* 2000; 343: 254-261.
71. Stroobants S, et al. Additional value of whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of distant metastases of non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2003; 4: 242-247.
72. Weder W, et al. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 886-892.
73. Lardinois D, et al. Staging of non-small cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348: 2500-2507.
74. Hicks RJ, et al. 18F-FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2001; 42: 1596-1604.
75. Hoekstra CJ, et al. The value of [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the selection of patients with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer for combined modality treatment. *Lung Cancer* 2003; 39: 151-157.
76. Schmucking M, et al. Molecular whole-body cancer staging using positron emission tomography: consequences for therapeutic management and meta-bolic radiation treatment planning. *Recent Results Cancer Res* 2003; 162: 195-202.
77. Seltzer MA, et al. The impact of PET on the management of lung cancer: the referring physician's perspective. *J Nucl Med* 2002; 43: 752-762.
78. Bradley JD, et al. Implementing biologic target volumes in radiation treatment planning for non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2004; 45(Suppl 1): 96S-101S.
79. De Leyn P, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with mediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24 (21): 3333-3339.
80. Cerfolio RJ, et al. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131 (6): 1229-1235.
81. Weber WA, et al. Positron emission tomography in non-small cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2651-2657.
82. Vansteenkiste JF, et al. Leuven Lung Cancer Group. Potential use of FDG-PET scan after induction chemotherapy in surgically staged IIIA-N2 non-small cell lung cancer: a prospective pilot study. *Ann Oncol* 1998; 9: 1193-1198.
83. Akhurst T, et al. An initial experience with FDG-PET in the imaging of residual disease after induction therapy for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 259-266.
84. Ryu JS, et al. FDG-PET in staging and restaging non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: correlation with histopathology. *Lung Cancer* 2002; 35: 179-187.
85. Vansteenkiste J, et al. 18 Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography (PET) in the assessment of induction chemotherapy (IC) in stage IIIA-N2 NSCLC: a multi-center prospective study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 313A.
86. MacManus MP, et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1285-1292.
87. Patz EF, et al. Prognostic value of thoracic FDG PET imaging after treatment for non-small cell lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 769-774.
88. Hicks RJ, et al. The utility of (18)F-FDG PET for suspected recurrent non-small cell lung cancer after potentially curative therapy: impact on management and prognostic stratification. *J Nucl Med* 2001; 42: 1605-1613.
89. Bury T, et al. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1999; 14: 1376-1380.
90. Blum R, et al. Impact of positron emission tomography on the management of patients with small-cell lung cancer: preliminary experience. *Am J Clin Oncol* 2004; 27 (2): 164-171.
91. Bradley JD, et al. Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol* 2004; 22 (16): 3248-3254.
92. Brink I, et al. Impact of [18F] FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(12): 1614-1620.
93. Kamel EM, et al. Whole-body(18)F-FDG PET improves the management of patients with small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2003; 44 (12): 1911-1917

94. Keyes JW Jr. SUV: standard uptake or silly uselesvalue? *Jnucl Med* 1995; 36 (10): 1836-1839.
95. Higashi K, et al. Fluorine-18-FDGPET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39(6):1016–1020.
96. Heyneman LE, et al. PET imaging in patients with bronchioloalveolar cell carcinoma. *Lung Cancer* 2002; 38 (3): 261-266
97. Higashi K, et al. FDG PET measurement of the proliferative potential of non-small cell lungcancer. *J Nucl Med* 2000; 41 (1): 85-92.
98. Alberts WM. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary, ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2ndEdition). Chest 2007; 132 (3 Supplement).
99. Hellwig D, et al. Meta-analysis of the efficacy of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in lung tumors. Basis for discussion of the German Consensus Conference on PET in Oncology 2000.
100. National Collaborating Centre for Acute Care, February 2005. Diagnosis and treatment of lung cancer. National Collaborating Centre for Acute Care, London. Available from [www.rcseng.ac.uk](http://www.rcseng.ac.uk)
101. Management of patients with lung cancer. A Scottish Lung Cancer Guideline.

# ИНВАЗИВНИ ТЕХНИКИ ЗА МЕДИАСТИНАЛНО СТАДИРАНЕ ПРИ БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

Проф. д-р Данаил Петров, д.м.н.  
Доц. д-р Димитър Костадинов, д.м.

СБАЛББ *Света София* – София

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И К

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА



# Инвазивни техники за медиастинално стадиране при белодробен карцином

Проф. д-р Данаил Петров, д.м.н.  
Доц. д-р Димитър Костадинов, д.м.

**Орзор:** Изборът на терапевтично поведение при пациенти с белодробен карцином изисква адекватно стадиране. При липса на далечни метастази състоянието на медиастиналните лимфни възли е от изключителна важност. Образните методи дават известна информация за това, но в повечето случаи е необходимо инвазивно стадиране на средостението при suspectни за ангажиране лимфни възли на компютър-томография и позитрон-емисионна томография (ПЕТ). Използвани са разнообразни инвазивни методики, които биват хирургични (медиастиноскопия, разширена медиастиноскопия, предна медиастиномия и видео-асистирана торакална хирургия, VATS), ендоскопски (EUS-NA и EBUS-NA) и други. При негативни резултати от ендоскопски методи е задължително извършването на медиастиноскопия. Сензи-

тивността на различните методики е еднаква, но фалшиво отрицателните резултати при иглени методики са по-високи в сравнение с тези при медиастиноскопия. При пациенти със стадий II и централен тумор е необходимо инвазивно стадиране. Медиастиноскопята се предпочита пред иглените методики при пациенти с нормални по размер лимфни възли поради по-високи фалшиво негативни резултати. При болни с периферен тумор в стадий I най-често не е необходимо инвазивно стадиране, с изключение на случаи с позитивни на ПЕТ лимфни възли. При пациенти с карцином на ляв горен белодробен дял е задължителна оценка на възлите в аортопулмоналния прозорец, най-често с медиастиномия и VATS, по-рядко с разширена медиастиноскопия и иглени методики.

**П**РИ ЛИПСА на далечни метастази оценката на медиастинала е от изключително значение за избора на оптимална терапевтична стратегия при пациенти с белодробен карцином. Това е особено важно при болни с недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК), докато TNM-стадирането е задължително след последната Седма ревизия на TNM-системата от 2009 г. (International Association for Study of Lung Cancer).

Първоначалната клинична оценка (симптоматика и компютър-томография) ни дава определена информация за N-статуса, която може да се допълни с позитрон-емисионна томография (ПЕТ). Обаче образните методи осигуряват информация само за потенциално ангажиране на медиастинални лимфни възли, което при определени клинични ситуации изисква потвърждение с инвазивни методики. В някои случаи те могат да служат и за морфологична верификация на процеса. Използвани са разнообразни инвазивни методики, които биват хирургични (медиастиноскопия, разширена медиастиноскопия, предна медиастиномия и видео-асистирана торакална хирургия, VATS), ендоскопски (EUS-NA и EBUS-NA) и други.

В настоящия обзор се разглеждат основните инвазивни методики за стадиране, възможностите им, избора на подходяща методика и интерпретиране на резултатите им. Интерпретацията и изборът на инвазивна методика е изключително трудно, тъй като не съществуват образни или клинични критерии за това. Локализацията на suspectните лимфни възли може да определи избора на методика, тъй като различните групи медиастинални лимфни възли са по-достъпни за биопсия с някоя определена методика. Опитът на лекаря също може да доведе до предпочитание към някоя техника.

Инвазивните стадиращи методики се считат за част от клиничното стадиране, въпреки че се използват някои оперативни техники (напр. медиастиноскопия) и биопсиите се оценяват от патолог. Патологичното

стадиране се осъществява при оперирани пациенти, като включва участие на хирург и патолог. През 2006 г. Европейската асоциация на гръдните хирурзи (ESTS) унифицира подхода за лимфна дисекция.<sup>7</sup> Препоръчва се извършване на системна лимфна дисекция с премахване на цялата медиастинална тъкан, съдържаща лимфни възли (заедно с обкръжаващата ги мастна тъкан) в анатомичните граници, определени от картата на медиастиналните лимфни възли. Патологичният стадий най-близо се доближава до реалния стадий при пациента, но е полезен за следоперативната прогноза

## Медиастиноскопия

С цервикална медиастиноскопия са достъпни за оценка горни и долни паратрахеални лимфни възли вляво и вдясно (групи 2L, 4L и 2R, 4R), високи медиастинални, преваскуларни и ретротрахеални (група 1 и 3) и предни субкаринални (група 7) лимфни възли. Недостъпни за биопсия остават задни субкаринални възли (група 7), долни медиастинални възли (група 8 и 9), възли от аортопулмоналния прозорец (група 5) и предните медиастинални (група 6) лимфни възли.<sup>8,10</sup> Съвременната видео-асистирана медиастиноскопия има редица технически предимства, дава по-добра видимост и позволява разширена лимфна дисекция, включително двустранна медиастинална лимфаденектомия (VAMLA).<sup>8,9</sup>

Медиастиноскопята се извършва най-често под обща анестезия като едnodневна хирургия. Използва се кожен разрез над яремната изрезка, медиастинуът се тунелизира двустранно паратрахеално и през медиастиноскопа се извършват биопсии на медиастинални лимфни възли. Процедурата е последвана от редки усложнения и смъртност (съответно 2% и 0.08%).<sup>3</sup> Сензитивността на методиката е около 80%, а фалшиво отрицателните резултати достигат до 10% (Табл. 1).<sup>3,5,8,10</sup> Според много автори около половината от случаите с фалшиво негативни резултати (42-57%) се дължат на недостъпни

Таблица 1. Цервикална медиастиноскопия при стадиране на пациенти с белодробен карцином.

Автори	Болни (n)	Стадий	Дост. (%)	Сенз. (%)	Спец. (%)	ФП (%)	ФН (%)	Бележки
<i>Hammoud, 1999</i>	1 369	cI-III	100	85	100	0	8	?% ДКБК
<i>Coughlin, et al., 1985</i>	1 259	cI-III		92	100	0	3	4% ДКБК
<i>Luke, et al., 1986</i>	1 000	cI-III		85	100	0	9	12% ДКБК
<i>De Leyn, et al., 1996</i>	500	cI-III		76	100	0	13	Само НДКБК
<i>Lardinois, 2003</i>	181	cI-III		87	100	0	8	ВМС
<i>Brion, et al., 1985</i>	153	cI-III		67	100	0	15	5% ДКБК
<i>Jolly, et al., 1991</i>	136	cI-III		92	100	0	9	7% ДКБК
<i>Ratto, et al., 1990</i>	123	cI-III		88	100	0	6	Само НДКБК
<i>Ebner, et al., 1999</i>	116	cI-III	96	81	100	0	18	11% ДКБК
<i>Gdeedo, et al., 1997</i>	100	cI-III		78	100	0	9	Само НДКБК
<i>Deneffe, et al., 1983</i>	124	cI-III	100	68	100	0	12	Само НДКБК
<i>Aaby, et al., 1995</i>	57	cI-III		84	100	0	11	Само НДКБК
Частичен сбор	5 118	cI-III		82	100	0	10	
<i>Pagé, et al., 1987</i>	345	cII-III		73	100	0	20	18% ДКБК
<i>Dillemans, et al., 1994</i>	331	cII-III		72	100	0	16	Само НДКБК
<i>Kimura, 2003</i>	125	cII-III		85	100	0	8	ВМС
<i>Riordáin, et al., 1991</i>	74	cII-III		81	100	0	16	3% ДКБК
<i>Vennisac, 2003</i>	154	cIII	100	97	100	0	6	ВМС
Частичен сбор	1 029	cII-III		82	100	0	13	
<i>Choi et al., 2003</i>	291	cI		44	100	0	9	НДКБК
<i>Gürses, 2002</i>	67	cN0		40	100	0	7	
Частичен сбор	358	cI		42	100	0	8	
Общо	6 505			78	100	0	11	

Съкращение: ВМС – видео-медиастиноскопия; ФП – фалшиво позитивни; ФН – фалшиво негативни.

чрез медиастиноскопия лимфни възли и също зависят от начина, по който е извършена дисекцията и вземането на материал.<sup>3</sup> В идеалния случай трябва да се изследва поне един лимфен възел от всяка група (вдясно 2, 4, 7, вляво 4 и 2) с изключение на случаи с липсваща находка при дисекция.<sup>8</sup> Специфичността и фалшиво положителните резултати при медиастиноскопия са съответно 100% и 0%.<sup>3,5</sup> Оценката на тези показатели е трудна поради факта, че положителните пациенти не са показани за допълнителни интервенции (например торакотомия) за потвърждаване на резултатите.

При пациенти с периферна формация и клиничен стадий I сензитивността е около 45%, а фалшиво негативните резултати са около 8%.<sup>2</sup> В тази група пациенти няма обяснение за ниската чувствителност на метода.

Разширената медиастиноскопия дава възможност за оценка на лимфните възли от аортопулмоналния прозорец (група 5), недостъпни чрез цервикална медиастиноскопия, но се прилага рядко в практиката.<sup>6</sup> Медиастиноскопът се вкарва през класически разрез, но дисекцията се допълва със сециране латерално от

аортна дъга. В две проучвания, включващи 100 и 97 последователни болни с НДКБК на ляв горен белодробен дял, комбинирани стандартна и разширена медиастиноскопии са показали сензитивност от 69-81% и фалшиво негативен резултат от 9-11% при диагностициране на N2-3 болест (Табл. 2).<sup>4,6</sup> Описани са само две усложнения (инсулт и аортна увреда) след извършване на разширена медиастиноскопия при 550 болни.<sup>3,4,6</sup>

#### Предна медиастинотомия (процедура на Chamberlain)

Предната медиастинотомия (процедура на Chamberlain) е метод за оценка на лимфни възли от група 5. Извършва се като еднодневна хирургия чрез разрез, започващ непосредствено от ляв ръб на стернум във II или III междуребрива, с резекция или не на съответен ребрен хрущял.<sup>1</sup> В допълнение на стандартната медиастиноскопия сензитивността и фалшиво негативните резултати на предната медиастинотомия при болни с тумори на ляв горен белодробен дял са съответно 87% и 10% при установени 4% смъртност и 16% усложнения.<sup>1,7,11</sup>

Таблица 2. Разширена цервикална медиастиноскопия при пациенти с белодробен карцином.

Методика	Болни (n)	Стадий	Сенз. (%)	Спец. (%)	ФП (%)	ФН (%)	Прев. (%)	Бележки
Само предна медиастиномия								
<i>Freixinet, 2000</i>	106	cII-III	33	100	0	38	0.48	5% ДКБК
<i>Ginsberg, 1987</i>	100		52	100	0	16	0.29	Само ЛГД НДКБК
Само стандартна медиастиноскопия								
<i>Freixinet, 2000</i>	106	cII-III	51	100	0	31	0.48	5% ДКБК
<i>Ginsberg, 1987</i>	100		45	100	0	18	0.29	Само ЛГД НДКБК
Предна медиастиномия + стандартна медиастиноскопия								
<i>Freixinet, 2000</i>	106	cII-III	76	100	0	18	0.48	5% ДКБК
<i>Ginsberg, 1987</i>	100		69	100	0	11	0.29	Само ЛГД НДКБК

Съкращения: ЛГД – ляв горен дял, ФП – фалшиво позитивни; ФН – фалшиво негативни.

### Видео-асистирана торакоскопия

Видео-асистираната торакална хирургия (VATS) или видео-торакокопията е показана за оценка на недостъпни за цервикална медиастиноскопия медиастинални лимфни възли и специално групи 5 (аортопулмонална) и 6 при карцином на ляв горен белодробен дял. Извършва се под обща анестезия и дава възможност само за едностранно изследване на медиастиnum. При стадиране на медиастинални лимфни възли чрез VATS няма докладвана смъртност, а усложненията са средно 2% (0-9%)<sup>11-16</sup>. Сензитивността на методиката варира между 37% и 100% (Табл. 3). Причината за големите разлики е неясна. Дори и в проучвания, включващи само пациенти с увеличени лимфни възли, чувствителността ѝ е между 50% и 100%.

*Sebastian-Quetglas, et al.* провеждат единственото проспективно, рандомизирано, многоцентрово проучване.<sup>12</sup> Важно е да се отбележи, че при него само 75%

от пациентите са били подходящи за VATS-стадиране. Средната специфичност е 100%, фалшиво негативните резултати са в порядъка на 15%, а фалшиво позитивни резултати са 0%. Оценката на тези показатели е трудна поради факта, че пациенти с позитивни лимфни възли не са показани за допълнителни интервенции за потвърждаване на тези резултати.

Методът VATS може да се използва и за оценка на T-стадий. В три проучвания при пациенти със съмнение за T4 от образни изследвания такова ангажиране на околни органи и структури липсва при 38% (29-50%) от случаите.<sup>12, 13</sup> При пациенти с негативна цитология от плеврален пунктат VATS доказва, че само при 40% от тях изливът не се дължи на малигнен процес.<sup>13</sup> При много проучвания рутинното VATS-изследване доказва неподозирани изливи при 4% (0-5%) от пациентите.<sup>11-14</sup> При едно проучване е доказано метастатично ангажиране на плеврата при 6% от болните.<sup>16</sup> По-голяма част

Таблица 3. VATS-стадиране на медиастинални лимфни възли при белодробен карцином.

Автори	Болни (n)	Стадий	Дост. (%)	Сенз. (%)	Спец. (%)	ФП (%)	ФН (%)	Бележки
<i>Sebastian-Quetglas, 2003</i>	105	всички	75	37	100	0	20	
<i>Roberts, 1999</i>	50	всички	100	38	100	0	11	(-) ЦМ
Частичен сбор	155			38	100	0	15	
<i>Sebastian-Quetglas, 2003</i>	30	cN2	63	50	100	0	58	
<i>Egging, 2002</i>	73	cN2, cT4	100	99	100	0	4	VATS + ЦМ
<i>Massone, 2003</i>	53	cN2		100	100	0	0	
<i>Landreneau, 1993</i>	33	cN2		100	100	0	0	(-) ЦМ
Частичен сбор	189			87	100	0	15	
<i>Sebastian-Quetglas, 2003</i>	75	cN0	80	0			32	
Общо	419			75	100	0	7	

Съкращения: ЦМ – цервикална медиастиноскопия, ФП – фалшиво позитивни; ФН – фалшиво негативни.

Таблица 4. ЕУЗ-ИБ при медиастинално стадиране на болни с белодробен карцином.

Автори	Болни (n)	Стадий	Дост. (%)	Сенз. (%)	Спец. (%)	ФП (%)	ФН (%)	Бележки
<i>Annema, 2005</i>	193	cN0-3	100	90	100	0	27	
<i>Caddy, 2005</i>	33	?	100	91	100	0	15	
<i>Larsen, 2005</i>	55	cN0-3		92	100	0	6	
Частичен сбор	350	cN0-3	100	91	100	0	16	
<i>Annema, 2005</i>	93	cN2-3	100	71	97	7	15	
<i>Kramer, 2004</i>	81	cN2-3	100	72	100	0	61	
<i>Larsen, 2002</i>	29	cN2,3		90	100	0	18	
<i>Gress, 1997</i>	24	cN2-3	100	93	100	0	10	
Частичен сбор	418	cN2-3	100	87	98	2	22	
<i>Eloubeidi, 2005</i>	104	cN0-1	100	93	100	0	4	Преди (-) МС
<i>Wallace, 2004</i>	64	cN0-1	100	61	100	0	18	
<i>LeBlanc, 2005</i>	67	cN0-1	100	45	100	0	21	
Частичен сбор	235	cN0-1	100	66	100	0	14	
Общо	1003			84	99.5	0.7	19	

Съкращения: МС – медиастиноскопия, ФП – фалшиво позитивни; ФН – фалшиво негативни.

от пациентите в тези проучвания имат компютър-томографски данни за дискретно увеличени лимфни възли.

#### Езофагеална ултразвукова аспирационна иглена биопсия

При езофагеална ултразвукова аспирационна иглена биопсия (ЕУЗ-ИБ, EUS-NA) медиастиналните лимфни възли се изследват чрез пункции през хранопровода.

Съществува минимален риск от кървене и инфекция. Единственото усложнение, описано при шест проучвания (n = 369), е транзитoren фебрилитет.<sup>17-21</sup> Няма докладвана смъртност. Тази методика е особено ценна при стадиране на група 9, 8, 7 и 5 (lig. pulmonale inferioг, паразофагеални, субкаринални и лимфни възли от аортопулмоналния прозорец). Трудно достъпни са лимфни възли, разположени отпред и латерално на

Таблица 5. ТБАБ за стадиране на медиастинално при пациенти с белодробен карцином.

Автор	Болни (n)	Стадий	Техника	Дост. (%)	Сенз. (%)	Спец. (%)	ФП (%)	ФН (%)	Бележки
<i>Harrow, 2000</i>	264	cN1-3	Флекс. ТБАБ	100	93	100	0	16	22% ДКБР
<i>Bilaceroglu, 1998</i>	134	cN1-3	Риг./флекс. ТБАБ	100	75	100	0	64	18% ДКБР
<i>Hermens, 2003</i>	106	cN1-3	Флекс. ТБАБ	100	98	100	0	7	26% ДКБР
<i>Rong, 1998</i>	44	cN1-3	Флекс. ТБАБ	100	100	100	0	0	10% ДКБР
<i>Patelli, 2002<sup>†</sup></i>	183	cN2-3	Флекс. ТБАБ	100	98	100	0	17	0% ДКБР
<i>Schenk, 1986</i>	88	cN2-3	Флекс. ТБАБ	100	50	96	11	25	17% ДКБР
<i>Vansteenkiste, 1994</i>	80	cN2	Транскар. риг. ТБАБ	100	79	100	0	45	18%
<i>Katis, 1998</i>	76	cN2-3	Флекс. ТБАБ	100	74	100	0	(90)	50% ДКБК
<i>Schenk, 1993</i>	64	cN2-3	Флекс. ТБАБ	100	91	100	0	18	27% ДКБК
<i>Utz, 1993</i>	61	cN2	Транскар. флекс. ТБАБ	100	56	100	0	(100)	33% ДКБК
<i>Rodriguez, 1995</i>	56	cN2-3	Флекс. ТБАБ	100	77	100	0	19	23% ДКБК
<i>Ratto, 1988</i>	47	cN2	Транскар. флекс. ТБАБ	100	14	100	0	27	8% ДКБК
<i>Wang, 1983</i>	39	cN2-3	Флекс. ТБАБ	100	76	100	0	29	21% ДКБК
<i>Schenk, 1989</i>	29	cN2-3	Флекс. ТБАБ	100	80	100	0	66	28% ДКБК
<i>Selcuk, 2003</i>	27	cN2-3	Флекс. ТБАБ	100	100	100	0	(0)	56% ДКБК
<i>Garpestad, 2001</i>	21	cN2-3	Флекс. ТБАБ	86	83	100	0	33	17% ДКБК
<i>Walsber/1996</i>	20	cN2-3	Ригидна ТБАБ	100	90	100	0	(100)	15% ДКБК
Общо	1339				78	99	1	28	

Съкращения: ФП – фалшиво позитивни; ФН – фалшиво негативни.



трахея (нива 2R, 2ЛВ, 4R и 4 ЛВ), които са ангажирани често при НДКБК.<sup>17</sup>

За извършване на процедурата е необходим опитен ендоскопист и подходящо оборудване. Цената на ЕУЗ е по-ниска от хирургичните техники на стадиране.<sup>25</sup> Може би това се дължи на факта, че се извършва без обща анестезия и в амбулаторни условия.

Съществуват 16 проучвания (n = 973), които показват, че сензитивността на метода при болни с N2-3-болест е 84%, а фалшиво негативните резултати са около 19% (0-61%). Специфичността е около 99.5%. Общите фалшиво позитивни резултати са 0.4 %, въпреки че само едно проучване изследва допълнително позитивните резултати (Табл. 4).<sup>17</sup> При него след трансезофагеалната биопсия е извършена хирургична екцизия на позитивни лимфни възли. При това проучване докладваната специфичност е 97%, а фалшиво положителните резултати са 7%.<sup>20</sup> Интересното е, че при трансбронхиална иглена биопсия процентът на фалшиво положителните резултати е същия при проведени такива изследвания. В тези проучвания пациенти с НДКБК са без наличие на далечни метастази. По-голяма част от тях са с увеличени лимфни възли (на компютър-томографско изследване процентът на фалшиво-положителните резултати е около 40%), но техниката намира приложение и при лимфни възли < 1 cm.<sup>17</sup>

Някои проучвания съобщават за специфични групи пациенти. Ако компютър-томографията е положителна за увеличени медиастинални лимфни възли, чувствителността на методиката е 87%, а фалшиво негативните резултати са 22% (специфичност – 98%, фалшиво позитивни – 2 %). При тези изследвания процентът на болни в стадий N2-3 е 68%. Ако компютър-томографията е отрицателна, чувствителността е 66%, фалшиво негативни – 14%, специфичност – 100% и фалшиво позитивни – 0%. При тези проучвания преобладаването на N2-3 болест е 36%.<sup>18, 19</sup> Този процент е по-висок от предвидените 20-25% при компютър-томографски негативно изследване, дори и при пациенти с централен тумор или N1-засягане. Това може да се дължи на подбор чрез ПЕТ.

Напоследък се препоръчва използването на комбинация от езофагеална ултразвукова ендобронхиална ултразвукова аспирационна иглена биопсия (ЕБУЗ-ИБ, EBUS-NA) на медиастинални лимфни възли. Едно проучване докладва сензитивност от 97% и фалшиво отрицателни резултати – 2% за преобладаващо медиастинално засягане при 42% от пациентите.<sup>17-20</sup> Недостатъците на комбинирания метод са свързани с наличие на обучени кадри с ендоскопски и бронхоскопски опит.

Чрез ЕБУЗ-ИБ е възможен достъп за откриване на метастази субдиафрагмално (лява надбъбречна жлеза, черен дроб). От 834 изследвани пациенти при 4% е доказано M1-болест чрез тази техника.<sup>23</sup> Чрез метода е възможно също доказването на T4-болест. Осем проучвания изследват наличието на T4, но само едно проучване директно свързва ЕБУЗ-ИБ за T-стадиране.<sup>24</sup> При него сензитивността е 88%, специфичността – 98%, фалшиво негативните резултати – 1%, а фалшиво позитивните резултати – 30%.<sup>23,24</sup> Фалшиво положителните резултати са 0% при туморно ангажиране на кръвоносен съд или хранопровод.

#### Трансбронхиална иглена аспирационна биопсия

Трансбронхиалната иглена аспирационна биопсия (ТБАБ, TBNA), наричана процедура на Wang, може да се извърши с малък риск от усложнения в амбулаторни условия. Използва се най-често за стадиране на субкаринални лимфни възли. Паратрахеалните лимфни възли също могат да се биопсират, но това понякога е трудно поради флексибилност на бронхоскопа и иглата. Според литературни данни е възможно вземане на подходящ материал в 80-90% от случаите.<sup>26-29</sup>

Седемнадесет проучвания показват средна чувствителност на методиката от 78% (14-100%).<sup>26-29</sup> Средните фалшиво негативни резултати са около 28% (0-66%). Специфичността и фалшиво позитивните резултати са съответно 100% и 0% (Табл. 5). Няколко проучвания потвърждават позитивните резултати от ТБАБ с последващи инвазивни процедури.<sup>30-31</sup> Пациентите, включени в проучвания за ТБАБ, са обикновено с N2-3-болест и значително увеличени лимфни възли. Високият

Таблица 6. ЕБУЗ-ИБ за стадиране на медиастинално при пациенти с белодробен карцином.

Автори	Болни (n)	Стадий	Техника	Дост. (%)	Сенз. (%)	Спец. (%)	ФП (%)	ФН (%)	Бележки
Herth, 2006	502	cI-III	RT-USB		94	100	0	89	25% ДКБК
Yasufuku, 2005	108	cII-III	RT-USB	100	95	100	0	11	16% ДКБК
Yasufuku, 2004	70	cII-III	RT-USB	100	95	100	0	10	14% ДКБК
Vilmann 2005	31	cII-III	RT-USB	100	85	100	0	28	?% ДКБК
Rintoul, 2005	20	cII-III	RT-USB	100	79	100	0	30	14% ДКБК
Kanob, 2005	54	cII-III	Катетър-биопсия	100	86	100	0	37	30% ДКБК
Plat, 2006	33	cII-III	Катетър		93	100	0	25	19% ДКБК
Herth, 2006	100	cI	RT-USB		94	100	0	1	
Общо	918				90	100	0	20	

Съкращения: RT-USB – ултразвукова бронхоскопия в реално време; ФП – фалшиво позитивни; ФН – фалшиво негативни.



Таблица 7. ТТАБ за стадиране на медиастинум при пациенти с белодробен карцином.

Автори	Болни (n)	Стадий	Техника	Дост. (%)	Сенз. (%)	Спец. (%)	ФП (%)	ФН (%)	Бележки
Westcott, 1981	72	cN2-3	КТ-контрол		94	-	-	-	≈% ДКБК
de Gregorio, 1991	48	cN2-3	Флуоро-контрол	92	72	100	0	(58)	ДКБК + друг
Moinuddin, 1984	40	cN2-3	КТ-контрол	91	100	100	0	0	48% ДКБК
Protopapas, 1996	32	cN2-3	КТ-контрол		100	100	0	(0)	16% ДКБК
Böcking, 1995	23	cN2-3	КТ-контрол	87	80	100	0	0	
Общо	215				89	100	0		

Съкращения: КТ – компютър-томография; ФП – фалшиво позитивни; ФН – фалшиво негативни.

процент на фалшиво негативни резултати прави изследването неприложимо при неувеличени медиастинални лимфни възли. При негативен резултат са необходими допълнителни методи за стадиране.

#### Ендобронхиална ултразвукова аспирационна иглена биопсия

Ендобронхиалната ултразвукова аспирационна иглена биопсия (ЕБУЗ-ИБ, EBUS-NA) на медиастинални лимфни възли е сравнително нова техника за медиастинално стадиране. Първоначално процедурата се е извършвала чрез въвеждане на катетър с ултразвуков трансдюсер през бронхоскоп. След локализиране на лимфния възел катетърът се изважда и лимфният възел се биоспира на сяпо. В последно време са създадени бронхоскопи с конвексен ултразвуков водач и по този начин е възможно извършване на изследването под реален ултразвуков контрол.<sup>34</sup> Методиката се използва за стадиране на високи медиастинални, горни и долни паратрахеални, субкаринални и хилусни лимфни възли.

В осем проучвания е установена сензитивност на методиката от 90% (79-95%). Средните фалшиво отрицателни резултати са 24% (1-37%).<sup>34, 35</sup> Едно проучване съобщава за високи фалшиво отрицателни резултати (89%) и е изключено от изчисленията. Специфичността и фалшиво позитивните резултати са съответно 100% и 0%, но тези стойности са изкуствени поради липсващо последващо потвърждение на резултатите (Табл. 6).<sup>33</sup>

Проучванията с тази техника включват пациенти с дискретно увеличени лимфни възли на медиастинум, повечето с размери под 2 cm. В литературата не са уточнени характеристики на методиката при размери на лимфните възли между 1 и 2 cm. Едно проучване изследва насочено лимфни възли между 0.5 и 1 cm и показва изключително ниски фалшиво негативни резултати (1%).<sup>36</sup> Препоръчва се негативните биопсии в по-голяма част от центровете да се потвърдят с допълнителни методи за стадиране.

#### Трансторакална иглена аспирационна биопсия

Трансторакалната иглена аспирационна биопсия (ТТАБ, TTNA) за диагноза и стадиране на медиастинум се различава от трансторакалната иглена биопсия за паренхимни лезии с цел диагноза. Методът притежава добри възможности за диагностика и стадиране на медиастинални формации (90%). Като усложнение при 10% от пациентите се развива пневмоторакс, което налага поставяне на интраплеврален дренаж.<sup>33</sup> Сензитивността на методиката е около 90% (Табл. 7).<sup>36-38</sup> Това изследване е приложимо за пациенти с медиастинални лимфни възли поне 1.5 cm в диаметър (медиастинална инфилтрация или bulky медиастинално ангажиране), при които целта е да се постави диагноза, а не да се извърши стадиране. В практиката изследването е неподходящо за биопсия на няколко медиастинални лимфни възли едновременно, което е необходимо за адекватно стадиране.

#### Заклучение

Точното медиастинално стадиране е от изключително важно значение за избора на оптимална терапия при пациенти с белодробен карцином без далечни промени. Образните методи за диагностика са недостатъчно сигурни в голяма част от случаите, което прави инвазивните методи за стадиране неотменна част при определяне на стадия на болестта. Съществуват различни методи за стадиране, които се допълват един друг и са подходящи за оценка на определени групи медиастинални лимфни възли и групи от болни. Полезно за практиката е разделянето на пациентите в зависимост от установеното с компютър-томография ангажиране на медиастинум и дали първичният тумор е централен, или периферен. Най-общо иглените техники са по-полезни в случаи с увеличени медиастинални лимфни възли, докато медиастиноскопията остава „златен стандарт“ при пациенти с нормални по размер лимфни възли.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Choi YS, et al Mediastinoscopy in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 364-366.
- Detterbeck F C, et al. Details and difficulties regarding the new lung cancer staging system. *Chest* 2010; 137: 1172-1180.
- Gilart F, et al Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1641-1643.
- Gdeedo A, et al. Prospective evaluation of computed

tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respir J* 1997; 10: 1547-1551.

5. Ginsberg RJ, et al. Extended cervical mediastinoscopy: a single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 673-678.

6. Jiao J, et al. The value of cervical mediastinoscopy combined with anterior mediastinotomy in the preoperative evaluation of bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 450-454.

7. Lardinois D, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 787-792.

8. Leschber G, et al. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA): a method for systematic mediastinal lymphnode dissection. *European J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 192-195.

9. Luke WP, et al. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 53-56.

10. Toloza EM, et al. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123 (Suppl): 157S-166S.

11. Massone PPB, et al. The real impact and usefulness of video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis and therapy of clinical lymphadenopathies of the mediastinum. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1197-120.

12. Sebastian-Quetglas F, et al. Clinical value of video-assisted thoracoscopy for preoperative staging of non-small cell lung cancer: a prospective study of 105 patients. *Lung Cancer* 2003; 42: 297-301.

13. Eggeling S, et al. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 679-684.

14. Lonscortales J, et al. The use of video-assisted thoracic surgery in lung cancer: evaluation of resectability in 296 patients and 71 pulmonary exeresis with radical lymphadenectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12: 892-897.

15. Landreneau RJ, et al. Thoracoscopic mediastinal lymph node sampling: useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 554-558.

16. Roberts JR, et al. Prospective comparison of radiologic, thoracoscopic, and pathologic staging in patients with early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1154-1158.

17. Best L-A, et al. The contribution of anterior mediastinotomy in the diagnosis and evaluation of diseases of the mediastinum and lung. *Ann Thorac Surg* 1987; 43: 78-81.

18. Fritscher-Ravens A, et al. Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 2000; 117: 339-345.

19. Silvestri GA, et al. Endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1441-1446.

20. Wiersema MJ, et al. Evaluation of mediastinal lymphadenopathy with endoscopic US-guided fine-needle

aspiration biopsy. *Radiology* 2001; 219: 252-257.

21. Annema JT, et al. Endoscopic ultrasound added to mediastinoscopy for preoperative staging of patients with lung cancer. *JAMA* 2005; 294: 931-936.

22. Wallace MB, et al. Endoscopic ultrasound in lung cancer patients with a normal mediastinum on computed tomography. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1763-1768.

23. Larsen SS, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy versus mediastinoscopy for analysis of paratracheal and subcarinal lymph nodes in lung cancer staging. *Lung Cancer* 2005; 48: 85-92.

24. Annema JT, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical staging. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8357-8361.

25. Varadarajulu S, et al. Accuracy of EUS in staging of T4 lung cancer. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 345-348.

26. Harewood G, et al. Cost-minimization analysis of alternative diagnostic approaches in a modeled patient with non-small cell lung cancer and subcarinal lymphadenopathy. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 155-164.

27. Bilaçeroglu S, et al. Comparison of rigid and flexible transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Respiration* 1998; 65: 441-449.

28. Vansteenkiste J, et al. Transcarinal needle aspiration biopsy in the staging of lung cancer. *Eur Respir J* 1994; 7: 265-268.

29. Rodríguez de Castro F, et al. Transbronchial fine needle aspiration in clinical practice. *Cytopathology* 1995; 6: 22-29.

30. Garpestad E, et al. CT fluoroscopy guidance for transbronchial needle aspiration: an experience in 35 patients. *Chest* 2001; 119: 329-332.

31. Ratto GB, et al. The prognostic significance of preoperative assessment of mediastinal lymph nodes in patients with lung cancer. *Chest* 1988; 93: 807-813.

32. Shure D, Fedullo PF. The role of transcarinal needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1984; 86: 693-696.

33. Schenk DA, et al. Transbronchial needle aspiration staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 146-149.

34. Detterbeck FC, Jones, DR, Parker, LA, Jr. Intrathoracic staging, in diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician 2001, 73-93 WB Saunders. Philadelphia, PA.

35. Feller-Kopman D, et al. Autofluorescence bronchoscopy and endobronchial ultrasound: a practical review. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2395-2401.

36. Herth FJ, et al. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax* 2006; 61: 795-779.

37. de Gregorio Ariza MA, et al. Transthoracic aspiration biopsy of pulmonary and mediastinal lesions. *Eur J Radiol* 1991; 12: 98-103.

38. Moinuddin SM, et al. Mediastinal needle biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 143: 531-532.

39. Protopapas Z, Westcott JL. Transthoracic needle biopsy of mediastinal lymph nodes for staging lung and other cancers. *Radiology* 1996; 199: 489-496.

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

# ХИСТОЛОГИЧНИ И ИМУНОХИСТОХИМИЧНИ ПРЕДИКТИВНИ МАРКЕРИ ПРИ БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

Доц. д-р Янина Славова, д.м.

СБАЛББ *Света София* – София

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА



# Хистологични и имунохистохимични предиктивни маркери при белодробен карцином

Доц. д-р Янина Славова, д.м.

**Обзор:** Основен хистологичен предиктивен фактор при белодробен карцином е хистологичният вид на тумора. Определянето на хистологичния вид (и подвид) е на базата на хистологичните критерии на туморите, установени светлинномикроскопски при приложение на оцветяване с хематоксилин-еозин и съгласно хистологичната класификация на белодробните тумори на СЗО от 2004 г. Хистологичната хетерогенност се отбелязва, ако е налична. На цитология и малки биопсии, когато материалът е ограничен, се препоръчва поне категоризацията (базираща се на клиничен ход и терапевтично поведение) дребноклетъчен/недребноклетъчен белодробен карцином.

Предиктивен фактор е и степента на диференциация на тумора, която се определя по четиристепенна скала. Негативно прогностично значение има съдовата инвазия. Основен предиктивен фактор за преживяемост е рTNM-стадият на болестта (определен на базата на рTNM-класификация). Имунохистохимични маркери с неблагоприятно прогностично значение върху преживяемостта са TTF-1, Sox-2, Ki-67, HER2, VEGF, брой на интратуморните микросъдове, p53, и Fascin. Предиктивен имунохистохимичен маркер при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином е ERCC1.

**ПРОГНОЗАТА** на белодробния карцином се свързва с общоизвестни патоморфологични показатели: хистологичен вид на тумора, степен на диференциация, и рTNM-стадий на болестта. Те дават информация за биологичното поведение на тумора, въз основа на тях се определя терапията. Тези показатели са и основни критерии за преживяемост на болни с белодробен карцином. Посочените фактори обаче не винаги са достатъчни за точно и обективно оценяване на биологично поведение на тумора и преживяемост на пациента. Липсата на метастази в регионални лимфни възли не винаги е признак на благоприятна прогноза. И при случаи без метастази се наблюдават ранни рецидиви и бързо настъпване на летален изход. Също и относително малките размери на тумора не винаги са признак на благоприятна прогноза.<sup>1</sup>

Относя се за имунохистохимично определяне на ядрени и цитоплазмени онкопротеини, свързани с клетъчна пролиферация и програмирана клетъчна смърт (апоптоза), за оценка на неоангиогенеза и брой на интратуморни микросъдове.

## Хистологични маркери

Основен предиктивен фактор при белодробния рак е хистологичният вид на тумора. Хистологичната класификация се базира на хистологични критерии, установени светлинномикроскопски при приложение на оцветяване с хематоксилин-еозин. За да се класифицира прецизно туморът, е важно тъканният материал да бъде минимално травмиран, да се постави във фиксатора скоро след отделянето му (до 30 минути), да се фиксира в 10% неутрален буферизиран формалин за 18-24 часа, за да може да се използва и за имунохистохимични и генетични изследвания.<sup>4</sup> За точно хистологично диагностициране на оперативни материали е важно да се изследва по един хистологичен срез на всеки сантиметър от най-големия туморен диаметър.

През последните 15-20 години бързото развитие на молекулярната биология доказва генетичната основа на неопластичните болести у човека. Генетичната нестабилност е причината както за туморната прогресия, така и за туморната хетерогенност, в резултат на което няма два тумора, които са точно подобни един на друг, и нито един тумор не е съставен от генетично идентични клетки.<sup>2</sup> Доказано е, че в основата на карциногенезата стоят множествени наследствени генетични увреждания, водещи до активиране на протоонкогени, инактивиране на тумор-супресорни гени, инактивиране на гени, регулиращи апоптозата, както и на гени, контролиращи възстановяването на ДНК.<sup>3</sup> Генетични алтерации обуславят малигнена трансформация с нарушение в клетъчната пролиферация и диференциация. Понастоящем се изучават генетични и молекулярни показатели, които биха могли да бъдат маркери както за определяне на биологичното поведение на тумора, така и за терапията и прогнозата при пациентите с белодробен карцином. Има доказателства за молекулярни аномалии в туморната тъкан, които могат да бъдат предиктивни за чувствителност и резистентност при лечение с тирозин-киназни инхибитори.

Понастоящем белодробният карцином се класифицира съобразно хистологичната класификация на белодробните тумори на Световната здравна организация (СЗО, WHO), чиято последна, четвърта, ревизия е от 2004 г.<sup>5</sup> Малигнените епителни тумори на белия дроб се разделят на осем групи: (1) плоскоклетъчен карцином с четири подтипа – папиларен, светлоклетъчен, дребноклетъчен и базалоиден; (2) дребноклетъчен белодробен карцином (ДКБК) с един подтип – комбиниран дребноклетъчен карцином; (3) аденокарцином с пет подтипа – смесен, ацинарен, папиларен, бронхиолоалвеоларен, солиден; и с пет варианта – фетален аденокарцином, муцинозен „колоиден“ карцином, муцинозен цисаденокарцином, „signet-ring“ аденокарцином и светлоклетъчен аденокарцином; (4) едроклетъчен карцином с подтипове – едроклетъчен невроендокринен карцином (ЕКНЕК); комбиниран едроклетъчен невроендокринен карцином; базалоиден карцином; лимфоцитоплазма-подобен карцином; светлоклетъчен карцином; едроклетъчен карцином с рабдоиден фено-

тип; (5) аденосквамозен карцином; (6) саркоматоидни карциноми: плеоморфен карцином, вретеновидноклетъчен карцином, гигантоклетъчен карцином, карциносарком и белодробен бластом; (7) карциноидни тумори: типичен и атипичен карциноид; (8) тумори, хистологично идентични с тумори на слюнчените жлези и носещи същите имена: мукоепирермоиден карцином и аденоидно-кистичен карцином.

Преживяемостта при пациенти с плоскоклетъчен карцином е сигнификантно по-висока от тази при болните с аденокарцином. Приблизително 80% от пациенти, претърпели радикална белодробна резекция за плоскоклетъчен карцином в стадий I (T1N0M0), са с петгодишна преживяемост. Докато пациенти, оперирани за аденокарцином в същия стадий, имат достоверно по-ниска петгодишна преживяемост – 70%. Подобно различие в преживяемостта на пациенти със същите хистологични видове се установява и в стадий II.<sup>5</sup>

При хистологично типизиране на туморна тъкан се отчита и хистологичната хетерогенност, свързана с плурипотентност на стволовата клетка.<sup>6</sup> Хистологична хетерогенност се обозначава, когато в един срез в различни микроскопски полета или в различни срези на един и същи тумор се наблюдават повече от един основен хистологичен вид. Всеки от другите хистологични видове се отбелязва в диагнозата, само ако представлява най-малко 10% от туморната тъкан. Хистологичната хетерогенност се наблюдава в над 30% от белодробните карциноми при светлинномикроскопско изследване, а при електронно-микроскопско проучване този процент нараства.<sup>7</sup> Тя се установява предимно на по-голям обем на биопсичен материал (оперативен) и има значение за терапевтичното поведение.

Във връзка с клиничния ход и терапевтичното поведение белодробният карцином се разграничава в две основни групи: дребноклетъчен белодробен карцином (ДКБК) и недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК) – плоскоклетъчен, аденокарцином, едроклетъчен. Дребноклетъчните карциноми са чувствителни на химиотерапия, обикновено не са подходящи за оперативно лечение, бързо пролиферират, често са дисеминирани при поставяне на диагноза, пациентите са с по-кратка петгодишна преживяемост, прогнозата е по-лоша. Недребноклетъчните карциноми се повлияват лошо от химиотерапия, оперативното им лечение е от първостепенно значение, остават локализирани по-дълго време и имат по-добра прогноза.<sup>8</sup> На цитология и малки биопсии, когато материалът е ограничен, се препоръчва поне категоризация на ДКБК и НДКБК (Travis, 2004). При необходимост се използва имунохистохимично, и/или електронно-микроскопско изследване за диагностично уточняване.<sup>9</sup>

Важен хистологичен предиктивен фактор при белодробния карцином е диференциацията на тумора. Терминът *диференциация* се отнася за степента, в която туморните клетки наподобяват сравними нормални клетки както морфологично, така и функционално. Карциномите с добра диференциация са съставени от

клетки, приличащи на зрели, нормални клетки от тъканта на органа, където се намира неоплазмата, докато нискодиференцираните малигнени тумори са в резултат на пролиферация без матурация на трансформиращите се клетки и се състоят от примитивно изглеждащи неспециализирани клетки.<sup>1</sup> Степента на диференциация е независим прогностичен фактор. Високо диференцираните са с по-добра прогноза от нискодиференцираните карциноми. За да се стандартизира степенуването на диференциацията на белодробния рак се препоръчва четиристепенна скала: Grade 1 (G1) – добра диференциация; Grade 2 (G2) – умерена диференциация; Grade 3 (G3) – лоша диференциация; Grade 4 (G4) – недиференциран карцином. Недиференцирани са тези карциноми, които показват минимална или нямат специфична диференциация на рутинни хистологични препарати. Плоскоклетъчните карциноми и аденокарциномите на белия дроб се класифицират само grade 1, grade 2 или grade 3, защото по дефиниция тези тумори са с плоскоклетъчна или жлезна диференциация, респективно. Ако в един и същи тумор се наблюдават различни степени на диференциация (хистологична хетерогенност по отношение на диференциацията), вписва се по-лошата степен на диференциация, използвайки градиране от 1 до 3.<sup>10</sup>

Добре диференцираният плоскоклетъчен карцином се характеризира с изразено кератинообразуване, формиране на ракови „кератинови перли“ и голям брой междуклетъчни връзки („шипове“). При умерено диференцираният плоскоклетъчен карцином образуването на кератин е по-слабо изразено, по-малко са междуклетъчните връзки, нараства броя на митозите. Лошо диференцираният плоскоклетъчен карцином се характеризира със слабо кератинообразуване – само в отделни клетки, малко междуклетъчни връзки, значителен клетъчен и ядрен полиморфизъм, много митози, често наличие на полигонални и вретеновидни клетки. *H. Popper, et al.* предлага степенуване на диференциацията на плоскоклетъчния карцином да е съобразно структурни и ядрени особености, като включва и брой митози на едно микроскопско поле на най-голямо увеличение (10 × за окуляр и 40 × за обектив): G1 – брой митози 0-3, минимален ядрен полиморфизъм, кератинизация в групи туморни клетки; G2 – брой митози 4-8, ясно видим ядрен полиморфизъм, кератинизация в групи или само в единични туморни клетки; G3 – брой митози над 8, ясно видим ядрен полиморфизъм, липсва кератинизация.<sup>11</sup>

Жлезната диференциация се характеризира с жлезни структури и/или слузообразуване и се категоризира в тристепенна система – добре, умерено и лошо диференциран аденокарцином. Добре диференцираният аденокарцином се характеризира с папиларни, ацинарни и бронхиолоалвеоларни структури. Аденокарцином, съставен от солидни клетъчни гнезда с много слуз-съдържащи клетки и малко ацинарни структури, се определя като нискодиференциран. *H. Popper, et al.* предлага степенуване на диференциацията и на аденокарцинома

по следния начин: G1 – брой митози 0-3, минимален ядрен полиморфизъм, добре оформени ацинарни/тубуларни/папиларни структури, обикновено карциномните клетки са в един ред; G2 – брой митози 4-8, ясно видим ядрен полиморфизъм, уголемени нуклеоли, формиране на папиларни структури, крибриформни структури; G3 – брой митози над 8, ясно видим ядрен полиморфизъм, проминентни неправилни ядърца, солидни аденокарциномни структури.<sup>11</sup>

Дребноклетъчният карцином и едроклетъчните карциноми на белия дроб са високостепенни тумори с лоша прогноза и диференциацията им се обозначава с grade 4.<sup>10</sup>

Негативно прогностично значение при пациенти с белодробен карцином има съдовата инвазия, поради което се препоръчва да се определя при хистологично типизиране на тумора.<sup>9</sup> Съдова инвазия се обозначава, когато се наблюдават неопластични клетки в съдови лумени (кръвоносни и лимфни съдове), вътре в тумора или в перитуморните области. Тя се определя на препарати, оцветени с хематоксилин-еозин. Най-добре се доказва чрез имунохистохимични методи с приложение на маркери за ендотелни клетки – CD31 и CD34. Прогнозата на пациентите се влошава при установяване на интратуморни емболи при ранни стадии на НДКБК.<sup>12-14</sup> Fontanini, et al. установяват в 54 от общо 253 тумора (21.3%) туморни емболи.<sup>13</sup> Съдовата инвазия се асоциира с броя на интратуморните микросъдове – 62.9% от туморите със съдова инвазия са с повече от 25 микросъда на поле. Macchiarini, et al. установяват при 11 случая (38% от изследваните) инвазия на туморни клетки в кръвоносни съдове (интратуморни, перитуморни или в двата вида съдове).<sup>14</sup> Авторите доказват, че асоциацията между туморната инвазия в съдове и преживяемостта е статистически значима. Takise, et al. докладват, че съдовата инвазия се асоциира с по-лоша прогноза – само 48.8% от болните преживяват пет години след радикално оперативно лечение. Значително по-голям процент от оперираните пациенти без съдова инвазия в тумора преживяват пет години – 83.8% ( $p < 0.01$ ).<sup>12</sup> Съдовата инвазия не променя pTNM-статуса и pTNM-стадирането.<sup>10</sup>

Най-същественият прогностичен показател за преживяемост на пациентите с малигнен епителен тумор на белия дроб е pTNM-стадият на болестта (определен на базата на pTNM-класификация). Идеята за класифициране на малигнените тумори съобразно описание на тумора, на лимфите възли и метастазите е на Denoix през 1946 г. През 1986 г. Mountain публикува *Нова международна система за стадиране на белодробния карцином*.<sup>15</sup> TNM-класификацията се прилага само за хистологично доказани карциноми. При оперирани болни, прилагайки TNM-категории, се прави хирургично-патологично стадиране (pTNM) на базата на хистологично изследване на резецирани материали. pTNM-стадият на болестта е най-същественият прогностичен показател за преживяемост на болните, оперирани за НДКБК. Патологичното стадиране е по-прецизно, по-точно от клиничното стадиране. На

базата на TNM-класификацията са определени и седем TNM-стадия на болестта, които отразяват анатомичното разпространение на болестта: IA и IB, IIA и IIB, IIIA и IIIB, и IV.<sup>16</sup> Понастоящем въз основа на анализа на данни на Международната асоциация за изследване на белодробния карцином (IASLC) TNM-стадирането се препоръчва не само за НДКБК, но и за ДКБК<sup>17</sup>, карциноидни тумори (типичен и атипичен карциноид).<sup>10</sup>

**Плоскоклетъчен карцином.** Основни фактори с прогностично и предиктивно значение са хистологичният подтип на карцинома, степента на диференциация и pTNM-стадий. По-лоша е прогнозата на базалоидния вариант на плоскоклетъчен карцином в сравнение с тази на ниско диференцирания плоскоклетъчен карцином.<sup>18</sup> Хистологичното субтипизиране по отношение на диференциацията носи независима прогностична информация: добре диференцираният плоскоклетъчен карцином има тенденцията да се разпространява локално в гръдния кош, директно инфилтрирайки съседни медиастинални структури. Ниско диференцираният плоскоклетъчен карцином има тенденцията да метастазира рано в далечни места.<sup>5</sup> Понастоящем TNM-стадият на болестта при поставяне на диагноза е най-силният прогностичен фактор за преживяемост при първичен плоскоклетъчен карцином. Периферен плоскоклетъчен карцином, който расте, изпълвайки алвеоларните пространства, е с по-добра прогноза.<sup>19</sup> Неоплазми с обширни некрози се свързват с по-лоша прогноза от тези, които нямат некроза.<sup>5</sup>

**Дребноклетъчен карцином.** Прогнозата зависи от стадия на болестта. Досега се прилагаше стадиране в две категории – ограничена и разпространена болест.<sup>20</sup> През 2003 г. Международен съюз срещу карцинома (UICC) предлага TNM-стадиране и на ДКБК. Това мнение се подкрепя от IASLC във връзка с изследване на 12620 пациенти с ДКБК.<sup>17</sup> В последната Седма редакция на TNM-класификацията на малигнените тумори на UICC 2010 е включено TNM-стадиране и на ДКБК.<sup>21</sup> Част от пациентите, при които туморът е в ранен стадий, се оперират успешно.<sup>22</sup> Прогнозата и отговорът на терапия при чистия ДКБК не се различават от тези при дребноклетъчен, комбиниран с недребноклетъчен карцином.<sup>23</sup>

**Аденокарцином.** Основни фактори с прогностично и предиктивно значение са хистологичният подтип на аденокарцинома, степента на диференциация и pTNM-стадият. Важно е да се разграничи чистият бронхиолоалвеоларен карцином (БАК) от аденокарцином със или без БАК-компонента, тъй като се счита, че хистологично чистият БАК е с по-дълга преживяемост.<sup>9</sup> Бронхиолоалвеолареният карцином е такъв аденокарцином, при който туморните клетки се разпространяват по предварително съществуващи алвеоларни структури (lepidic spread). При чистата форма на БАК липсва инвазия в строма, плевра и лимфни съдове.<sup>5</sup> В проучвания на Noguchi, et al. се доказва петгодишна преживяемост в 100% от случаите с локализиран резецирани БАК.<sup>24</sup> Аденокарциноми с преобладаващ



БАК-начин на растеж, с централна фиброзираща зона, по-малка от 0.5 cm, и с големина 3 cm или по-малко (pT1-тумори) имат много благоприятна прогноза, подобна на гореописаната.<sup>25</sup> В проучване на *Maeshima, et al.* на малки аденокарциноми (по-малки от 2.0 cm) с БАК-компонента, без централна дезмопластична реакция, се установява 100% десетгодишна преживяемост.<sup>26</sup> Папиларният аденокарцином (особено когато има микропапиларни структури) притежава по-неблагоприятна прогноза.<sup>27</sup> Хистологични параметри, които корелират с неблагоприятна прогноза, са ниска хистологична диференциация и съдова инвазия.<sup>28</sup> Пациенти с ниско диференцирани аденокарциноми имат по-често локални рецидиви и метастази в лимфни възли, за разлика от пациенти с добре и умерено диференцирани тумори.<sup>29</sup> При периферен аденокарцином T1 хистологичната диференциация може и да няма прогностично значение.<sup>30</sup> При хистопатологично оценяване на аденокарциноми е съществено да се определят големина на тумора, локализация, хистологичен подтип, степен на диференциацията и pTNM-стадий на болестта.

**Едроклетъчен карцином.** Основни фактори с прогностично и предиктивно значение са хистологичният подтип и pTNM-стадий на болестта. Базалоидните карциноми са с по-лоша прогноза, а лимфоцителиома-подобният карцином, макар и в напреднал стадий, има по-добра прогноза от плоскоклетъчен карцином и аденокарцином. При лимфоцителиома-подобния карцином е открита директна корелация между по-голям размер на тумора, напреднал стадий и висок титър на антитела срещу *Ebstein-Barr virus*.<sup>31</sup> Няма сигнификантна разлика в прогнозата на едроклетъчен и ДКБК при еднакъв TNM-стадий на болестта. По-ниска е преживяемостта при едроклетъчен карцином стадий I в сравнение с тази на плоскоклетъчен карцином, аденокарцином и едроклетъчния карцином в същия стадий.<sup>32, 33</sup> Добър прогностичен фактор при едроклетъчния карцином е ранен pTNM стадий на болестта при поставяне на диагнозата.

**Аденосквамозен карцином.** Прогнозата на пациентите с аденосквамозен карцином е по-лоша от тази при плоскоклетъчен белодробен карцином и аденокарцином стадий I-II. Само 35% от пациенти с аденосквамозен карцином, лекувани оперативно, имат петгодишна преживяемост.<sup>34</sup>

**Саркоматозен карцином.** Клиничният изход зависи от pTNM-стадий, но този вид тумори имат по-лоша прогноза от конвенционалните НДКБК.<sup>35, 36</sup> Често инфилтрират гръдната стена.<sup>37</sup> Въпреки че половината от пациентите се откриват в ранен стадий I на болестта, петгодишната преживяемост е само 20%.<sup>36, 37</sup> Адювантната химиотерапия и лъчелечение не са от полза.<sup>35, 38</sup>

**Карциноидни тумори.** Основни фактори с прогностично и предиктивно значение са хистологичният вид на карциноидния тумор (типичен или атипичен карциноид) и pTNM-стадий на болестта.<sup>39, 40</sup> Пет- и десетгодишната преживяемост при пациенти с атипичен карциноид е по-лоша (61-73% и 35-59%) в сравнение

с тази при пациенти с типичен карциноид (90-98% и 82-95%,  $p < 0.001$ ).<sup>39-41</sup> Дори при налични метастази в лимфни възли типичният карциноид е с отлична прогноза.<sup>42</sup> Негативни хистопатологични прогностични маркери (освен некрози и брой митози) са съдова инвазия и ядрен плеоморфизъм.<sup>40</sup> Позитивни прогностични маркери са палисадност, папиларни формации и псевдожлезно подреждане на туморните клетки.<sup>39</sup>

**Мукоепидермоиден карцином.** Лошата прогноза се асоцира с ниска диференциация, локална агресивност и напреднал pTNM-стадий по време на поставяне на диагноза. Високо диференцираните мукоепидермоидни карциноми имат по-добра прогноза отколкото ниско диференцираните тумори; при последните преживяемостта е подобна на тази при НДКБК.<sup>43-45</sup> Високо диференцираните тумори рядко дават метастази – в по-малко от 5% от случаите се откриват метастази в регионални лимфни възли, често се лекуват оперативно. Ниско диференцираните карциноми се лекуват обикновено като НДКБК; прогнозата им е добра поради биологичното им поведение като при НДКБК. Негативни хистологични фактори са позитивни резекционни граници и локална агресивност (инфилтрация на гръдна стена).<sup>43, 45, 46</sup>

**Аденоиднокистичен карцином.** Лошата прогноза се свързва с напреднал pTNM-стадий при поставяне на диагнозата, наличие на инфилтрация в резекционни линии и солиден клетъчен растеж. Туморът произхожда от субмукозните бронхиални жлези и се развива като дифузна плака по дължината на бронха или циркуферентно под субмукозата, което налага интраоперативно експресно верифициране на интактна резекционна граница. Пациентите са склонни да развият късни рецидиви. Лечение на избор е хирургично с последващо лъчелечение.<sup>5</sup>

#### Имунохистохимични маркери

През последните години са отрити множество биологични и молекулярни маркери с прогностично значение за преживяемост при белодробен карцином, особено при НДКБК. Въпреки че някои молекулярни маркери (например EGFR и K-RAS мутации) понастоящем се използват за определяне на пациенти за лечение с тирозин-киназни инхибитори, нито един не се прилага рутинно при стадиране на белодробен карцином.<sup>47</sup>

***Bcl-2* онкопротеин.** *Bcl-2* генът кодира продукцията на протеин, който инхибира апоптозата.<sup>48</sup> Съществуват доказателства, че свръхекспресията на *bcl-2* онкопротеин е свързана с придобита резистентност към лъчелечение и химиотерапевтици.<sup>49</sup> При НДКБК *bcl-2* се експресира по-рядко, отколкото при ДКБК. Плоскоклетъчните карциноми по-често експресират *bcl-2* онкопротеин, отколкото аденокарциномите. Натрупването на *bcl-2* онкопротеин в цитоплазмата на карциномни клетки води до редуциране на апоптозата и последваща по-голяма агресивност на тумора.<sup>50</sup> Пациенти с НДКБК, чиито тумори експресират *bcl-2* онкопротеин, преживяват по-кратко в сравнение с болни с *bcl-2*-негативни

тумори.<sup>51</sup> Проучване на други автори с мета-анализ показва, че *bcl-2* има благоприятно прогностично значение като биологичен маркер за преживяемост при пациенти с белодробен карцином.<sup>52</sup>

**Тироид-транскрибиращ фактор 1 (TTF-1).** Това е ядрен транскрипционен фактор, участващ в развитието на щитовидната и белодробната тъкан. Той е положителен при повечето първични белодробни карциноми – експресира се в 75% от аденокарциномите, в 90% от невроендокринните карциноми и дребноклетъчни карциноми, в 10% от плоскоклетъчните карциноми. Невроендокринните тумори на белия дроб, включително типичен и атипичен карциноид, и едроклетъчен, почти винаги експресират TTF-1.<sup>53</sup> Маркерът е един от най-полезните за диференциална диагноза между първичен белодробен карцином и вторичен (метастаза) или мезотелиом.<sup>4</sup> Изследване на *Berghmans, et al.* с мета-анализ на данните установява, че TTF-1 има неблагоприятно прогностично значение за преживяемостта при белодробен карцином.<sup>54</sup>

**Cox-2.** Това е ензим, отговорен за простагландиновата синтеза. Индуцира се в отговор на клетъчна активация от цитокини, растежни фактори и туморни промотори. Повишена имунохистохимична експресия на *Cox2* се наблюдава се при различни неоплазми, включително белодробен аденокарцином. Изследване на *Mascaux, et al.* с мета-анализ на данните установява, че *Cox2* има неблагоприятно прогностично значение за преживяемостта при пациенти с белодробен карцином.<sup>55</sup>

**Мутации в EGFR.** Наблюдават се в 80-85% от пациентите с НДКБК, като нивото на експресия варира. При приложение на мета-анализ *Nakamura, et al.* установяват, че свръхекспресия на *EGFR* има неблагоприятно прогностично значение за преживяемостта при пациенти с белодробен карцином.<sup>56</sup> Предиктивният ефект на *EGFR*-мутациите *E19del* и *L858R* е доказан: пациентите имат сигнификантно по-добър отговор към *gefitinib* и *erlotinib*. В 90% от пациентите, при които се наблюдава отговор на тумора към тези лекарства, се установява, че имат мутации в *EGFR*-гена, докато пациенти без отговор към медикаментите нямат мутации.<sup>57</sup> Тирозин-киназните инхибитори *erlotinib* и *gefitinib* притежават активност при някои авансирани НДКБК. Най-добре се повлияват от тези медикаменти индивиди, които никога не се пушили, с азиатки произход, жени, с аденокарцином, както и тези, чийто тумори имат *EGFR*-генна амплификация и/или соматична мутация в киназния домейн на *EGFR*.<sup>58</sup> Повече от 20% от НДКБК имат тези мутации в *EGFR* и около 80-85% от тях отговарят на лечение с тирозин-киназни инхибитори.<sup>57</sup>

**K-RAS.** Това е гуанидин-трифосфат (ГТФ)-свързващ протеин, участващ в G-протеин рецепторното сигнализиране. В мутиралата си форма е постоянно активен и трансформира клетката в безсмъртна, промотира клетъчната пролиферация и преживяемост. *K-RAS*-мутационният статус е предиктивен за терапевтичната ефикасност на *EGFR*-тирозин киназни инхибитори, тъй като се асоцират с резистентност към тирозин-киназни инхибитори.<sup>59</sup>

**ERCC1.** Това е 5'-ендонуклеаза на поправящия комплекс на нуклеотидно изрязване; среща се във всички туморни клетки и нивото на експресия варира широко. При пациенти с радикално резецирани НДКБК, които не са получавали периперативна химиолечение и лъчетерапия, нивата на *ERCC1 mRNA* са прогностични за преживяемостта. Пациенти, чиито тумори имат високо ниво на експресия, живеят значително по-дълго от пациенти, чиито тумори имат ниско ниво. Тези резултати се потвърждават и при използване на имунохистохимични методи. *Olaussen, et al.* намират, че експресията на *ERCC1*, определена чрез стандартни имунохистохимични методи, е предиктивна за подобрене от адювантна *cisplatin*-базирана терапия при голяма група от пациенти с резециран НДКБК.<sup>60</sup> Отговорът на терапия с *carboplatin/gemcitabine* или само *gemcitabine* е сигнификантно по-добър при пациенти с ниски нива на експресия на *ERCC1*.<sup>61</sup>

**Ki-67 нуклеарен антиген.** Той е нехистонен ДНК-свързващ протеин, асоцииран с клетъчната пролиферация, намиращ се по време на всички фази на клетъчния цикъл (G1, S, G2 и M) с изключение на G0 фазата. Счита се, че *Ki-67*-протеинът има регулаторна функция по отношение на клетъчната пролиферация.<sup>62</sup> Имунохистохимичното изследване на *Ki-67* е надежден метод за оценка на пролиферативния статус на белодробните карциноми. Количественото определяне на позитивните клетки се осъществява чрез преброяване общо на 500 туморни клетки на случайно избрани полета в най-репрезентативните участъци на тумора, като се избягват некротични и кератинизирани области. На базата на броя на *Ki-67*-позитивни клетки спрямо общия брой изброени клетки се определя т.нар. *Ki-67* пролиферативен индекс (*Ki-67* ПИ). *Ki-67* се експресира в ядрата на по-малко от 25% от неопластичните клетки на атипичния карциноид и повече от 50% при ДКБК и едроклетъчен невроендокринен белодробен карцином. Обширно проучване с мета-анализ показва, че високи стойности на *Ki-67* ПИ имат неблагоприятно прогностично значение за преживяемостта при пациенти с белодробен карцином.<sup>63</sup> Сигнификантна е корелационната зависимост между процент на *Ki-67*-позитивни туморни клетки при НДКБК и преживяемост.<sup>64</sup> По-голяма е преживяемостта при радикално оперирани пациенти, чиито тумори са с ниска пролиферативна активност – с *Ki-67* ПИ от 0 до 10%.<sup>65</sup>

**p53 онкопротеин.** Принадлежи към групата на тумор-супресорните гени, имащи важна роля в патогенезата и прогресията на белодробния карцином.<sup>66</sup> Мутациите в *p53*-гена водят до загуба на тумор-супресорна функция, инхибиране на апоптозата и до клетъчна пролиферация.<sup>67</sup> Ядрена свръхекспресия на мутантен *p53*-протеин се доказва често при всички хистологични видове белодробен карцином. При аденокарцином *p53*-мутации и инактивиране на *p53*-протеин се срещат в същата честота, както при плоскоклетъчен карцином – от 50% до 75%. *p53*-алтерации (както мутации, така и протеинова акумулация) се свързват с лоша преживяемост при



НДКБК.<sup>68, 69</sup> Мета-анализ на 43 проучвания установява, че негативният прогностичен ефект на алтерацията на *p53*-гена е със сигнификантни стойности (особено при аденокарцином) и на белтъчно, и на ДНК-ниво.<sup>70</sup> Доказана е директна връзка между мутации в *p53*-гена при белодробен карцином и карциногените, съдържащи се в цигарения дим.<sup>71</sup>

***P63***. Това е член на фамилията *p53*-ген. Експресира се в ядрата предимно на ДКБК и едроклетъчен невроендокринен белодробен карцином и е неблагоприятен прогностичен фактор.<sup>72</sup>

***Fascin***. Той е актин-фибриларен протеин, който индуцира клетъчно-мембранни протрузии и увеличава мотилитета на нормални и туморни клетки. Предиктор е за метастази в лимфни възли при типичен и атипичен карциноид, свързан е с увеличена пролиферативна активност (експресия на *Ki-67*). Експресира се в цитоплазма и на НДКБК, предиктор е на инвазивен и по-агресивен ход и е независим прогностичен фактор за неблагоприятен клиничен изход.<sup>72</sup>

***HER2***. Това е мембранен протеин, тясно свързан с EGFR. Свърхекспресия се наблюдава както при белодробен аденокарцином (28%), така и при белодробен плоскоклетъчен карцином (11 %). При приложение на мета-анализ *Nakamura, et al.* установяват, че свърхекспресия на *HER2* има неблагоприятно прогностично значение за преживяемостта при пациенти с белодробен карцином.<sup>73</sup>

***Съдов ендотелен растежен фактор (VEGF)***. Играе ключова роля в туморната неопластична ангиогенеза и експресията му се свързва с неблагоприятна прогноза при пациенти с белодробен карцином.<sup>74</sup>

***Брой на интратуморни микросъдове***. Ангиогенезата е фундаментален биологичен феномен, при който се формират нови кръвоносни съдове. Развитието на нови съдове е критична стъпка в локалния растеж и метастазиране. Те увеличават възможността на туморните клетки да навлязат в циркулацията.<sup>75</sup> Имунохистохимичните методи с приложение на маркери за ендотелни клетки (*CD31* и *CD34*) са най-подходящи за проучване на интратуморните микросъдове.

Доказва се положителна асоциация между броя им, като морфологична мярка на туморна ангиогенеза и прогноза на болестта.<sup>14</sup> При радикално опериран НДКБК този брой е фактор със статистически значимо влияние върху N-статуса.<sup>76</sup> При приложение на мета-анализ *Meert, et al.* установяват, че по-големият брой интратуморни микросъдове влияе неблагоприятно върху преживяемостта при пациенти с белодробен карцином.<sup>77</sup>

### Заключение

Основен хистологичен предиктивен фактор при белодробен карцином е хистологичният вид на тумора. Определянето на хистологичния вид (и подвид) е на базата на хистологичните критерии на туморите, установени светлинномикроскопски при приложение на оцветяване с хематоксилин-еозин, съгласно хистологичната класификация на белодробните тумори на СЗО, 2004 (*степен на препоръчителност А*). Хистологичната хетерогенност се отбелязва, ако е налична. На цитология и малки биопсии, когато материалът е ограничен, се препоръчва поне категоризация на дребноклетъчен и недребноклетъчен карцином (*степен на препоръчителност А*). Предиктивен фактор при белодробен карцином е и степента на диференциация на тумора, която се определя по четиристепенна скала – от G1 до G4 (*степен на препоръчителност В*). Негативно прогностично значение има съдовата инвазия, поради което се препоръчва определянето ѝ (*степен на препоръчителност В*). Основен предиктивен фактор за преживяемост е рTNM-стадият на болестта (определен на базата на рTNM-класификация) (*степен на препоръчителност А*). Имунохистохимични маркери с неблагоприятно прогностично значение върху преживяемостта при пациенти с белодробен карцином са *TTF-1*, *Cox-2*, *Ki-67*, *HER2*, *VEGF*, брой на интратуморни микросъдове, *p53* и *Fascin* (*степен на препоръчителност А*). Предиктивен имунохистохимичен маркер при пациенти с НДКБК е *ERCC1*.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Cotran R, et al: Robbins Pathologic Basis of Disease, 6<sup>th</sup> edition, W B Saunders Company, Philadelphia, 1999, 741-749.
2. Lengauer C, et al. Genetic instabilities in human cancers. *Nature* 1998; 396: 643-649.
3. Bishop JM. The molecular genetics of cancer. *Science* 1987; 235: 305-311.
4. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9<sup>th</sup> ed. Mosby Elsevier, 2004.
5. Travis WD, et al. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press, 2004.
6. Brambilla E and Lantuejoul S. Histopathology of lung tumors. In: Textbook of Lung Cancer. 2 ed. Edited by Hansen H, Informa, 2008, 61-74.
7. Auerbach O, et al. A comparison of World Health Organisation (WHO) classification of lung tumors by light and electron microscopy. *Cancer* 1982; 50: 2079-2088.
8. Vollmer RT, et al. Separation of small-cell from non-small-cell lung cancer. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 792-794.
9. Alberts WM. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2<sup>nd</sup> edition). *Chest* 2007; 132: 1S-19S.
10. Butnor KJ, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary NSCC, SCC, or carcinoid tumor of the lung. Based on AJCC/UICC TNM 7<sup>th</sup> ed. College of American Pathologists, 2009.
11. Popper H. Postgraduate course of lung, pleural and mediastinal diseases. Graz, Austria, august 23-28, 2010.
12. Takise A, et al. Histopathology prognostic factors in adenocarcinomas of the lung periphery less than 2 cm diameter. *Cancer* 1988; 61: 2083-2088.
13. Fontanini G, et al. Microvessel count predicts metastatic

disease and survival in non-small cell lung cancer. *J Pathol* 1995; 177: 57-63.

14. Maccharini P, et al. Blood vessel invasion by tumor cells predicts recurrence in completely resected T1N0M0 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 80-88.

15. Mountain CF. A new international system for staging lung cancer. *Chest* 1986; 89: 225s-33s.

16. Mountain C, et al. Lung cancer. A handbook for staging, imaging and lymph node classification. Houston, Texas, Charles P. Young Company, 1999.

17. Shepherd FA, et al. The international Association for the Study of Lung Cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 1067-1077.

18. Diab S, et al. Carcinoma with basaloid features: a Histopathological entity of poor prognosis. Lung Cancer S44. 11<sup>th</sup> World Conference on Lung Cancer (IASLC), Barcelona, Spain, 3-6 July 2005.

19. Funai K, et al. Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 978-984.

20. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 1973; 4: 31-42.

21. UICC: TNM Classification of Malignant tumours – 7th edition, 2010. [http://old.uicc.org/templates/uicc/pdf/tnm/091209\\_tnm\\_7th\\_edition\\_summary.pdf](http://old.uicc.org/templates/uicc/pdf/tnm/091209_tnm_7th_edition_summary.pdf).

22. Nicholson SA, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1184-1197.

23. Mangum MD, et al. Combined small cell and non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 607-612.

24. Noguchi M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995; 75: 2844-2852.

25. Teraski, et al. Lung adenocarcinoma with mixed bronchioloalveolar and invasive components: clinicopathological features, subclassification by extent of invasive foci, and immunohistochemical characterization. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 937-951.

26. Maeshima AM, et al. Modified scar grade: a prognostic indicator in small peripheral lung adenocarcinoma. *Cancer* 2002; 95: 2546-2554.

27. Miyoshi T, et al. Early-stage lung adenocarcinomas with a micropapillary pattern, a distinct pathologic marker for a significantly poor prognosis. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 101-109.

28. Colby TV, et al. Tumors of the Lower Respiratory Tract. 3rd ed. Armed Forces Institute of Pathology: Washington, DC, 1995.

29. Chung CK, et al. Carcinoma of the lung: evaluation of histological grade and factors influencing prognosis. *Ann Thorac Surg* 1982; 33: 599-604.

30. Corrin B. Pathology of Lung Tumours. Churchill Livingstone: New York, 2000.

31. Chang YL, et al. New aspects in clinicopathologic and oncogene studies of 23 pulmonary lymphoepithelioma-like carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 715-723.

32. Takei H, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 285-292.

33. Iyoda A, et al. Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. *Cancer* 2001; 91: 1992-2000.

34. Ishida T, et al. Adenosquamous carcinoma of the lung. Clinicopathologic and immunohistochemical features. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 678-685.

35. Chang YL, et al. Pulmonary pleomorphic (spindle) cell carcinoma: peculiar clinicopathologic manifestations different from ordinary nonsmall cell carcinoma. *Lung Cancer* 2001; 34: 91-97.

36. Nakajima M, et al. Sarcomatoid carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 37 cases. *Cancer* 1999; 86: 608-616.

37. Fishback NE, et al. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer* 1994; 73: 2936-2945.

38. Rossi G, et al. Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 311-324.

39. Beasley MB, et al. Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol* 2000; 31: 1255-1265.

40. Travis WD, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 934-944.

41. Soga J, Yakuwa Y. Bronchopulmonary carcinoids: An analysis of 1,875 reported cases with special reference to a comparison between typical carcinoids and atypical varieties. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 5: 211-219.

42. Thomas CF, et al. Typical and atypical pulmonary carcinoids: outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. *Chest* 2001; 119: 1143-1150.

43. Granata C, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the bronchus: a case report and review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 226-232.

44. Heitmiller RF, et al. Mucoepidermoid lung tumors. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 394-399.

45. Yousem SA, Hochholzer L. Mucoepidermoid tumors of the lung. *Cancer* 1987; 60: 1346-1352.

46. Conlan AA, et al. Adenoid cystic carcinoma (cylindroma) and mucoepidermoid carcinoma of the bronchus. Factors affecting survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 369-377.

47. Edge SB, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009, 297-323.

48. Hockenbery D, et al. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* 1990; 348: 334-336.

49. Fisher TC, et al. Bcl-2 modulation of apoptosis induced by anticancer drugs: resistance to thymidylate stress is independent of classical resistance pathways. *Cancer Res* 1993; 53: 3321-3326.

50. Fleming MV, et al. Bcl-2 immunohistochemistry in a surgical series of non-small cell lung cancer patients. *Hum Pathol* 1998; 29: 60-64.

51. Славова Я, и сътр. Иммунохистохимично изследване на bcl-2 онкопротеин при резецирани недребноклетъчни белодробни карциноми, N-статус, pTNM-стадий и преживяемост на болните. *Списание на БОД* 2006; 3: 8-15.

52. Martin B et al. Role of bcl-2 as a prognostic factor for survival in lung cancer: A systemic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 89: 55-64.

53. Dabbs DJ. Diagnostic Immunohistochemistry. New York, Churchill Livingstone, 2002.

54. Berghmans, et al. Thyroid transcription factor 1- a new prognostic factor in lung cancer: A meta-analysis. *Ann Oncol* 2006; 17: 1673-1676.

55. Mascaux C, et al. Has Cox-2 a prognostic role in non small cell lung cancer? A systemic review of the literature with meta-analysis of the survival results. *Br J Cancer* 2006; 95: 139-145.

56. Nakamura H, et al. Survival impact of epidermal growth factor receptor overexpression in patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Thorax* 2006; 61: 140-145.

57. Paez JG, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-500.
58. Cappuzzo F, et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(9): 643-655.
59. Finberg KE, et al. Mucinous differentiation correlates with absence of EGFR mutation and presence of KRAS mutation in lung adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. *J Mol Diagn* 2007; 9: 320-326.
60. Olaussen KA, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 983-991.
61. Bepler G, et al. Predictive value of RRM1 and ERCC1 protein levels in a prospective community-based trial of gemcitabine/carboplatine versus gemcitabine alone (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26: 8033.
62. Braun N, et al. Cell cycle dependent distribution of the proliferation-associated Ki-67 antigen in human embryonic lung cells. *Virchows Archiv (Cell Pathol)* 1988; 56: 25-33.
63. Martin B, et al. Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: Systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2004; 9: 2018-2025.
64. Shiba M, et al. Ki-67 immunostaining and other prognostic factors including tobacco smoking in patients with resected nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1457-1465.
65. Tungekar NF, et al. Ki-67 immunostaining and survival in operable lung cancer. *Histopathology* 1991; 19: 545-550.
66. Hollstain M, et al. p53 mutations in human cancer. *Science* 1991; 253: 49-53.
67. Salgia R, et al. Molecular abnormalities in lung cancer. *J Clin Oncol* 1998 ; 16(3): 1207-1217.
68. Apolinario R, et al. Prognostic value of the expression of p53, bcl-2, and bax oncoproteins, and neovascularization in patients with radically resected non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2456-2466.
69. Hashimoto T, et al. p53 mutations undetected by immunohistochemical staining predict a poor outcome with early-stage non-small cell lung carcinomas. *Cancer Res* 1999; 59: 5572-5577.
70. Mitsudomi T, et al. Prognostic significance of p53 alterations in patients with nonsmall cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4055-4063.
71. Puisieux A, et al. Selective targeting of p53 gene mutational hotspots in human cancers by etiologically defined carcinogens. *Cancer Res* 1991; 51: 6185-6189.
72. Hammar SP. Immunohistology of lung and pleural neoplasms. In: *Diagnostic Immunohistochemistry 2<sup>nd</sup> ed.* Edited by Dabbs DJ. New York: Churchill Livingstone, 2006.
73. Nakamura H, et al. Association of HER-2 overexpression with prognosis in nonsmall cell lung carcinoma: A meta-analysis. *Cancer* 2005; 103: 1865-1873.
74. Delmotte P, et al. VEGF et survie des patients atteints d'un cancer pulmonaire. *Rev Mal Respir* 2002 ; 19(5Pt 1): 577-584.
75. Folkman J. Angiogenesis and tumor growth. *N Engl J Med* 1996; 334: 921 (letter).
76. Славова Я. Клинико-морфологични прогностични критерии при недребноклетъчен белодробен карцином (клинично, клинично-патологично, хистологично и имунохистохимично проучване). Дисертация, 2006 г.
77. Meert AP, et al. The role of microvessel density on the survival of patients with lung cancer: A systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2002; 87: 694-701.

# ГЕНОМИКА И ПЕРСОНАЛИЗИРАНА МЕДИЦИНА НА БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

Проф. д-р Драга Тончева, д.м.н.

Медицински университет – София

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА



# Геномика и персонализирана медицина на белодробен карцином

Проф. д-р Драга Тончева, д.м.н.

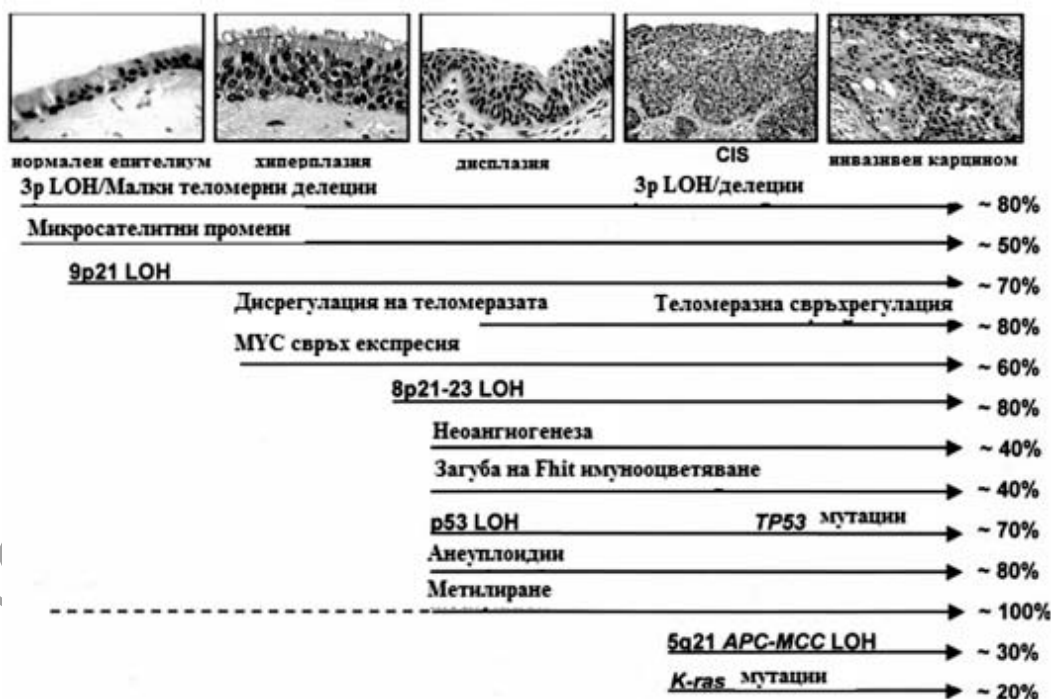
**Обзор:** На клетъчно ниво ракът е генетично заболяване. Той възниква в резултат от многостъпално натрупване на мутации и се състои от над сто различни болести. Белодробният карцином представлява сериозен здравен проблем, тъй като е най-честа причина за смърт в сравнение с всеки друг вид рак. Тютюнопушенето е основния етиологичен фактор за белодробния карцином като увеличава двадесет пъти риска за заболяване при пушачите в сравнение с непушачите. В тютюневия дим са открити над шестдесет канцерогени, които

се свързват с молекулата на ДНК и причиняват увреждания. Съвременните геномни изследвания на белодробния карцином разкриват специфични молекулни профили, които позволяват молекулно субстадиране на туморите, разкриват реални перспективи за въвеждане на персонална терапия и подобряване на ефекта от лечението. В настоящата статия се оценява значението на основни генетични маркери при поведение и лечение на белодробния карцином.

**ТУМОРОГЕНЕЗАТА** е многостъпален процес, свързан с натрупване на генетични нарушения, отключващи онкогенния потенциал на клетките. Ракът възниква при мутации, които повлияват регулаторните механизми на клетъчна пролиферация и диференциация, програмирана клетъчна смърт (апоптоза), стабилност на генома, неоангиогенеза и др. Разкриването на генетичните изменения, които обуславят фенотипните характеристики на туморите, е ключът към по-ефективното лечение на рака според природата на неговите молекулярни нарушения.

В зависимост от патофизиологичната си роля гените, които при мутация отключват туморогенеза, могат да се разделят на онкогени и тумор-супресорни (TS) гени (антионкогени). Протоонкогените се превръщат в онкогени, когато се активират абнормно в резултат на мутации. Онкогените ускоряват клетъчната пролиферация. Протеините, кодирани от протоонкогени, могат да бъдат групирани в няколко класа: растежни фактори (междуклетъчни

сигнални молекули); рецептори за растежни фактори; цитоплазмени сигнални молекули, пренасящи сигнали от активния рецептор до ядрото (сигнални трансдуктори); транскрипционни фактори – нуклеарни протеини, свързващи ДНК; компоненти на мрежата от циклини, циклин-зависими кинази и киназни инхибитори, задвижващи клетъчния цикъл. Активирането на протоонкогените и превръщането им в онкогени може да стане по различни механизми: точкови мутации, хромозомни транслокации с образуване на фузионни гени, амплификация на протоонкогени и инсерции. Тумор-супресорните гени са включени в контрола на клетъчния цикъл, сигналната трансдукция и процесите на програмираната клетъчна смърт. Те водят до злокачествена трансформация на клетките след инактивиране и на двата алела на гена. Инактивирането на тумор-супресорните гени най-често става при загуба на единия алел (див тип) на гена в съчетание с мутация в другия алел (LOH – загуба на хетерозиготност).



Фигура 1. Молекулярни характеристики на белодробна пренеоплазия.

### Геномика на белодробния карцином

При ранната плоскоклетъчна туморогенеза настъпват характерни генетични изменения, като аелни загуби в локуси от определени хромозомни райони – 3p, 9p21, 8p, 17p13; свръхекспресия на транскрипционни фактори – *myc*, *ras*; на регулатори на клетъчния цикъл – *cyclin D1*; мутации на *p53*; свръхекспресия на *bcl-2* и други (Фиг. 1).<sup>1</sup>

Молекулните промени при аденокарциномите се характеризират, освен с изброените по-горе аелни загуби на 3p21, 9p21, 17p13, но и с наличие на специфични за тях мутации, като *KRAS* и *EGFR*. Точковите мутации на *KRAS* са характерни за дългогодишни пушачи, за разлика от тези на *EGFR*, които са характерни за непушачи и отразяват различните пътища на молекулярна патогенеза: (1) верига, свързана с цигарени канцерогени (*KRAS*) и (2) верига, свързана с активирането на *EGFR* и *HER2/NEU* при непушачи.

### Изследвания на единични гени

Рецепторът за епидермалния растежен фактор (*EGFR*) и *KRAS* са двата най-често мутирвали протоонкогени при белодробен аденокарцином. Мутации в *EGFR* и *KRAS* не се срещат заедно, което може да се обясни с важното значение на сигналния път *KRAS-MAPK*-сигналния път, иницииран от *EGFR*. Двата онкогена имат много противоположни характеристики, например различия в клиничното проявление, патологичните характеристики на пациентите, носещи съответната мутация и прогностичните или предиктивните последици.

**EGFR.** Един от механизмите за абнормна клетъчна сигнализация е свръхекспресията на *EGFR*-гена и на кодирания от него белтък. Генният продукт на *EGFR* [*HER2/NEU*] е трансмембранен рецептор на епителните клетки, който има екстрацелуларен, трансмембранен и интрацелуларен домейн с тирозин-киназна активност. Той се активира при свързване на растежни фактори, като интрацелуларната част на рецептора фосфорилира, рецепторът димеризира, в резултат на което се повишава тирозин-киназната му активност. Мутантно промененият рецептор е свръхекспресиран.

Мутации, които повишават активността на *EGFR*-гена, са открити през 2004 г. в туморни материали от недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК). Те засягат предимно тирозин-киназния домен на *EGFR* гена.<sup>2-4</sup> Над 80% от тях са делеции в екзон 19 или миссенс-мутации в екзон 21 (L858R). Около 90% от тях водят до делеции на пет аминокиселини (от кодони 746 до 750) или представляват миссенс-мутации, определящи замяна на левцин с аргинин в кодон 858 (L858R). Открити са повече от двадесет вариантни типа на делеции: по-големи делеции; делеции, съчетани с точкови мутации; делеции; инсерции и др. Около 3% от *EGFR*-мутациите са в кодон 719, като предизвикват замяна на глицин с цистеин, аланин или серин (G719X) и 3% са в екзон 20. Мутации се откриват в над 10-12% от пациентите с аденокарцином и само в 3% от случаите с друг тип хистология. При отделните белодробни карцино-

ми е необичайно да се срещат повече от една мутация. Наличието на *EGFR*-мутации в белодробни тумори зависи от различни фактори, като например етническа принадлежност (диагностицират се предимно в болни жени с аденокарцином, които имат източноазиатски произход – 32% в сравнение с 10% при европейска популация), пол (по-често при жени – 38% в сравнение с мъже – 10%), тютюнопушене (по-често при непушачи – 47% в сравнение с пушачи – 7%) и хистологичен тип на тумора (аденокарцином – 30% в сравнение с други белодробни тумори – 2%).

Мутации в екзони 18-21 на *EGFR*-мутации, диагностицирани в биопсичен туморен материал, са предиктивен маркер за терапевтичен ефект на инхибитори на тирозин-киназата (ТКИ) като *gefitinib* или *erlotinib*. Това откритие драстично промени лечението на белодробния карцином, тъй като удължи почти два пъти преживяемостта.

Следващите два гена във веригата на *EGFR*-сигналния път са *KRAS*, *BRAF* и *PIK3CA*.

**KRAS.** Мутациите в *KRAS* са от типа на амплификации, транслокации и специфични точкови мутации. Те могат да повишат експресията на гена и да увеличат активността на *RAS*-протеините в туморните клетки. Срещат се най-често при аденокарцином, рядко при плоскоклетъчен карцином и никога при дребноклетъчен белодробен карцином. Мутациите засягат обикновено кодон 12 (90% от случаите), по-рядко – кодон 13 и рядко кодон 61. Те се срещат с по-висока честота при европейци с аденокарцином (30%), отколкото при източноазиатци (10%). Най-често тези мутации се свързват с тютюнопушенето.

Генният продукт на *KRAS* е GTP-свързан протеин, който се включва в действие от активния *EGFR*. При мутации *KRAS* се активира и играе роля за пролиферацията и обезсмъртяване на клетките. Мутациите в *KRAS*-гена са негативни предиктивни биомаркери за терапевтичен ефект на *EGFR*-ТКИ. Мутациите в *KRAS*-гена са свързани с лоша прогноза за пациенти с НДКБК.

**BRAF.** Мутациите в *BRAF* (най-често екзон 15 V600E) са предиктивни маркери за лечение с *EGFR*-ТКИ.

**ERCC1.** Генът *ERCC1* (5'-ендонуклеаза, която участва във възстановяване на нарушения в ДНК) е молекулен прогностичен и предиктивен маркер. Пациенти с НДКБК имат по-добра средна преживяемост (55 месеца) при ниска генна експресия в тумора в сравнение с пациенти с висока генна експресия (42 месеца). Мутации *ERCC1* са предиктивен маркер за лечение с платина-базирана химиотерапия.

**RRM1.** Експресия на *RRM1* (регулаторната субединица на рибонуклеотид-редуктазата) в туморите е прогностичен маркер за по-лоша преживяемост и предиктивен маркер за неефективно лечение с *gemcitabine*-базирана химиотерапия.

**TP53.** Тумор-супресорният ген *TP53* се инактивира чрез вмъкване или отстраняване на нуклеотидни бази, чрез специфични точкови мутации или епигенетични

събития. Инактивиран е при различни ракови заболявания и е най-често засегнатият тумор-супресорен ген при белодробен карцином. Той и *Rb*-гените регулират прехода G1/S на клетъчния цикъл. При по-голяма част от пренеопластичните лезии преходът G1/S е нарушен в резултат на свръхекспресия на Cyclin D1. Инактивиране на *Rb* се наблюдава в 10-15% от НДКБК, докато инактивирането на *TP53* е налице в 30-50% от случаите. При НДКБК *TP53* е основният фактор, който нарушава регулацията на апоптозата. Около 85% от мутациите са мисенс-мутации, засягащи предимно екзони 5-8 (най-често кодони 157, 158, 248, 249, 273, 282), а 15% са нонсенс-мутации. Характерни за белодробния карцином са G-T трансверзиите. Друга често срещана мутация е цитозин-аденин транзицията. Тези мутации са описани както при пушачи, така и при непушачи.

Метилирането на CpG-островите в промоторите на гените е друг механизъм за инактивиране на тумор-супресорни гени – *APC*, *CDH13*, *FHIT*, *RASSF1A*, *SEMA3B*, *PTEN*, *P16P14* *ARF*, *WNT* и др. Броят на инактивираните чрез метилиране гени се увеличава в хода на белодробната канцерогенеза и някои от тях се използват като диагностични и прогностични маркери.

***PKC $\alpha$*** . Изследователи от Mayo Clinic са открили онкогена *PKC $\alpha$* , който е необходим за пролиферация на белодробните стволови клетки в началния стадий на развитие на карцинома. Белодробните стволови клетки се срещат с ниска честота в белия дроб и се развиват в туморни клетки, които са резистентни на химиотерапия. Лечението на различните типове белодробен карцином е ефективно, когато тези стволови клетки се подложат на деструкция. Онкогенът *PKC $\alpha$*  е генетично променен и свръхекспресиран при повечето белодробни карциноми. Свръхекспресираният *PKC $\alpha$*  е биомаркер за лоша прогноза на пациентите. Клинични проучвания във фаза I са показали, че съединението *auriothiamalate* потиска растежа на тези ракови стволови клетки.

***RGS17***. Изследователи от Националния институт за здравето (NIH) и сътрудници от консорциума GELCC (Genetic Epidemiology of Lung Cancer Consortium) са провели едно от най-мощните епидемиологични изследвания на белодробен карцином, за да разкрият генетичните варианти, които предразполагат към развитие на фамилен рак у непушачи. Изследвани са 93 фамилии с 1500 индивиди, от които 500 са с белодробен карцином. Открит е хромозомен район в 6-та хромозома (6q), който повишава риска за заболяване в членовете на рисковите фамилии. В този район е локализиран генът *RGS17*, който създава риск за развитие на белодробен карцином сред непушачи от изследваните семейства. По-задълбочени изследвания на 6q-района разкриват хаплотип за предразположеност, съдържащ, освен *RGS17*-гена, и други съседни гени, които се наследяват заедно в потомството. В членове на фамилии, които са умерени пушачи, рискът за белодробен карцином е три пъти по-висок, ако са носители на рисков хаплотип, отколкото при тези без него.

Определянето на пълния набор от онкогени и тумор-супресорни гени за белодробен карцином е сложна задача, тъй като прогресията на болестта не се проявява еднакво при всеки пациент.

### Мултигенни изследвания (геномни анализи)

Съвременните микрочипови технологии позволяват да бъде извършен анализ на множество гени в туморния геном и да бъде определена тяхната молекулна характеристика. Чрез тези изследвания може да се открият специфични генни профили, с които да се постигне адекватно молекулно субстадиране на тумори с еднаква хистология, диференциация или стадий. Молекулната хетерогенност на НДКБК е причина за значително вариране на преживяемостта при пациенти с еднакъв туморен стадий и хистология.

В началото на 2010 г. е извършено забележително изследване на генома на клетъчна линия NCI-H209 от дребноклетъчен белодробен карцином (ДКБК) и са установени 22910 точкови мутации (от които само 134 са в кодиращи екзони).<sup>5</sup> От тях 334 представляват промени в броя на копията, а 58 са генни преустройства. Анализът на тица на тези мутации е показал, че основната мишена на токсините в тютюневия дим са пурините. Доказано е, че пушенето на петнадесет цигари предизвиква по една мутация в белодробните клетки.

Изследванията на туморни клетъчни линии е важно, но не разкрива пълната картина на мутационните промени в белодробните тумори. *Lee et al.* са установили, че промените в туморния геном при НДКБК (над 50 000 различни мутации) са над два пъти повече от мутациите, открити в клетъчна линия на ДКБК.<sup>6</sup> Тази разлика може да се обясни с различния подтип на туморите и с по-голямото разнообразие на промените в солидните тумори в сравнение с клетъчните туморни линии.

### Таргетна терапия

През последните пет години започна нова ера за антитуморната терапия благодарение на разработването и въвеждането на т.нар. „рационални“ лекарства. Те атакуват специфични молекули, свързани с клетъчните сигнални пътища, клетъчната пролиферация, диференциация, адхезия, метастазиране и неоангиогенеза. Прицелната терапия допринася за индивидуално антитуморно лечение на пациентите (според генотипа на туморите) и за развитие на персонализирана медицина. Тя има редица предимства пред конвенционалното лечение: изборът на лечение е индивидуален, тъй като зависи от мутационния статус на туморите; проявява се с по-добър лечебен ефект и по-малко странични и токсични действия; подобрява качеството на живот на пациентите.

Прицелната терапия при носителство на специфична мутация в туморите е рутинно лечение на някои видове рак, например карцином на гърда. През последните години обаче са развити различни молекулни прицелни терапии за лечение на НДКБК.<sup>7-12</sup>



Инхибитори на тирозин-киназата активност на *EGFR* (*EGFR*-ТКИ) са малки молекули с анилин-квиназолинова структура. Активиращите *EGFR*-мутации (екзони 18- 21) са предиктивни маркери за тирозин-киназните инхибитори (ТКИ) и прогностични маркери за преживяемостта без прогресия (ПБП) на пациентите. Честотата на *EGFR*-мутации в европейската популация е около 10%.

### Бъдещи проучвания

Голямото предизвикателство пред геномиката на рака е да бъдат идентифицирани промените в кодиращите райони на гените и да бъдат разграничени „водещите“ мутации в канцерогенезата от „пасивните“ мутации, които не са причинно свързани с туморно развитие. Важно е да бъдат идентифицирани и мутациите в некодиращи райони на раковите гени, които влияят върху тяхната експресия. Трябва да бъдат допълнително проучени и епигенетичните промени и мутации в митохондриалния геном. Определянето на молекулярния образ на туморите при белодробен карцином ще продължи да бъде трудно поради хетерогенността на туморните клетки.

Международен екип от учени е разкрил цялостния молекулен образ на белодробния карцином чрез използване на високо технологично секвениране на туморния геном в клетъчна линия. Той е разкрил над 50 райони в туморния геном, които често са делетирани или амплифицирани. Една трета от тези райони съдържат известни гени, които играят роля в туморогенезата, но голяма част от тях включват и неизвестни гени. Това цялостно изследване има уникален характер, защото хвърля светлина върху биологичната основа на болестта, определя важните гени, които контролират растежа на белодробните клетки и потенциалните нови таргети за терапия.

През миналата година е инициран Проект за секвениране на туморите (Tumor Sequencing Project, TSP), който се разработва от водещи учени и клиницисти от Baylor College, Broad Institute of MIT, Harvard, Boston, заедно с шест медицински институти – Brigham, Dana-Farber Cancer Institute, Anderson Cancer Center, Michigan University, Washington University, Nagoya University, Ontario Cancer Institute и др. Целта е да бъдат изследвани геномите на над 500 белодробни карциноми с анализ на стотици хиляди генетични маркери, известни като полиморфизми на единичните нуклеотиди (SNP). Изследванията досега показват 57 геномни промени, които се срещат често при белодробния карцином. От тях 15 са известни гени, асоциирани с аденокарцином, а останалите са неизвестни и предстои да бъдат характеризирани. През втората фаза на проекта, която тече в момента, същите туморни проби ще бъдат анализирани с втора генерация секвенатори за по-фини генетични нарушения в кодиращите райони на няколко стотин гени, за които е известно, че участват в развитието на рака или на клетъчния растеж.

### Заклучение

Молекулярна диагностика на тумора се прави, за да бъдат селектирани пациенти с НДКБД, показани за терапия с тирозин-киназни инхибитори. За извършване на ДНК анализ е необходим биопсичен материал от тумора, фиксиран във формалин и включен в парафинов блок или свеж туморен материал.

Туморите на пациенти с НДКБК трябва да бъдат изследвани преди начало на таргетна терапия за активиращи мутации в екзони 18-21 на *EGFR*-гена. Мутацията *T790M* корелира с резистентност към ТКИ.

Мутации в *KRAS*-гена (кодони 12 и 13) в туморната ДНК е негативен предиктивен маркер, който определя резистентност на терапия с *EGFR*-ТКИ при НДКБК.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Чернева Р. Клинична оценка на експресията на *EGFR*, *hTERT* и алфа-В- кристалин при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином. Докторска дисертация, София, 2009
2. Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Science* 2007; 98: 1817-1824.
3. Sharma SV, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Rev Cancer* 2007; 7: 169-181.
4. Hirsch FR, Vignani PA. *EGFR* testing in lung cancer is ready for prime time. *Lancet Oncology* 2009; 10 (5): 432-433.
5. Pleasance ED, et al. A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure. *Nature* 2010; 463: 184-190.
6. Lee W, et al. The mutation spectrum revealed by paired genome sequences from a lung cancer patient. *Nature* 2010; 465: 473-477.
7. Mok TS, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *The New England Journal of Medicine* 2009; 361: 947-957.
8. Addario GD, et al. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Clinical Practice Guidelines. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology* 2010; 21 (Suppl 5): 116-119.
9. BATTLE Trial Personalizes Lung Cancer Therapy (2010) American Association for Cancer Research Press Release [accessed May 27, 2010] Available from: <http://www.aacr.org/home/public-media/aacr-press-releases>.
10. Eberhard DA, et al. Biomarkers of response to epidermal growth factor receptor inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer Working Group: standardization for use in the clinical trial setting. *J Clin Oncol* 2008; 26 (6): 983-993.
11. European Medicines Agency (Committee for Medicinal Products for Human Use). Summary of positive opinion for Iressa (gefitinib). London 2009; EMEA/CHMP/200756/2009.
12. Massarelli E, et al. *KRAS* mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Clinical Cancer Research* 2007; 13: 2890.

НЕОАДЮВАНТНА И АДЮВАНТНА ХИМИОТЕРАПИЯ  
ПРИ НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН  
КАРЦИНОМ

Доц. д-р Валентина Цекова, д.м.

УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ, София

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И



АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

# Неoadювантна и адювантна химиотерапия при недребноклетъчен белодробен карцином

Доц. д-р Валентина Цекова, д.м.

**Обзор:** Около 30-35% от новодиагностицираните болни с недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК) са в стадий IA-IIIА и радикалното оперативно лечение при тях е метод на избор. Въпреки радикалната операция, обаче, по-голяма част от болните умират поради развитие на далечни метастази. Провеждането на химиотерапия преди операция (неoadювантна или индукционна) или след операция (адювантна) теоретично може да доведе до увеличаване на преживяемостта. До момента нито едно от проведените клинични изпитвания фаза III върху ефекта на неoadювантната химиотерапия за увеличаване на преживяемостта при операбилни болни с НДКБК не показва статистически значимо

увеличение на този показател в сравнение със само оперирани болни. Поради това този метод не е одобрен като стандартно поведение и не трябва да се прилага извън клинични изпитвания. Последните клинични изпитвания фаза III върху ефекта на адювантната химиотерапия за увеличаване на преживяемостта на оперирани болни с НДКБК и публикуваните пет мета-анализи на всички клинични изпитвания върху адювантната химиотерапия при ранен стадий на НДКБК категорично доказват, че комбинацията *cisplatin/vinorelbine* води до статистически значимо увеличение на преживяемостта при болни в стадий II-IIIА в сравнение с провеждане само на оперативно лечение.

**О**ПЕРАТИВНОТО ЛЕЧЕНИЕ остава водещ метод на лечение при болни с ранен стадий на недребноклетъчен белодробен карцином (НДРБД), като дава най-голям шанс за излекуване. Операбилните болни в стадий IA-IIIА представляват около 30-35% от всички новодиагностицирани болни. Въпреки радикалната операция обаче по-голямата част от болните прогресират след операция.<sup>1</sup> Най-честа причина за смърт на болни след радикална операция е развитие на далечни метастази. Предполага се, че тяхната поява се дължи на наличие на окутни микрометастази по време на диагнозата. Ерадикацията на тази ранна метастатична болест с химиотерапия може теоретично да доведе до увеличение на преживяемостта. Тази химиотерапия може да се проведе преди (неoadювантна или индукционна) или след (адювантна) операцията.

## Неoadювантна химиотерапия

Неoadювантната химиотерапия има някои потенциални предимства пред незабавната операция и адювантната химиотерапия. Най-същественото е системно лечение на микрометастази възможно най-рано след поставяне на диагнозата. Независимо от нейния системен ефект, химиотерапията е цитотоксична и за първичния тумор, което води до клинична и патологична ремисия. Намаляване на размерите на първичния тумор може теоретично да доведе до по-малки резекции и дори да превърне гранично иноперабилните тумори в операбилни. Неoadювантната химиотерапия се понася по-добре от адювантната. Само 45-60% от болните завършват планираната адювантна химиотерапия без намаляване на дозата и отлагане на курсовете, докато планираната неoadювантна химиотерапия се провежда при над 80% от болните в повечето клинични изпитвания.<sup>2</sup> Други потенциални предимства на неoadювантната химиотерапия са възможността да се прецени чувствителността на тумора към приложените цитостатици и намаляване на риска от развитие на лекарствена резистентност.

Потенциалните недостатъци на неoadювантната химиотерапия са отлагане на радикалната операция, по-неточно стадиране (извършва се само клинично ста-

диране) и увеличаване на следоперативни усложнения и смъртност.

Две малки рандомизирани изпитвания при болни в стадий IIIА дават позитивни резултати за преживяемост след неoadювантна химиотерапия и стимулират по-нататъшното изследване на ролята на неoadювантната химиотерапия при ранен (IB-IIIА) стадий на НДРБД.<sup>3,4</sup> За съжаление обаче клиничните изпитвания показват тенденция към увеличаване на преживяемостта без прогресия (ПБП) и общата преживяемост (ОП) след неoadювантна химиотерапия, без да се достига статистическа значимост.<sup>5-9</sup>

Въпреки че получените резултати са под очакванията, мета-анализ на тези изпитвания показва абсолютно увеличение на броя на живите болни (с 5%) пет години след операция и проведена предоперативна химиотерапия.<sup>2</sup> Неoadювантната химиотерапия води до снижение на стадия при 40-60% от болните и до патологична пълна ремисия при 5-10% от болните. Тя обаче не води до намаляване броя на пневмонектомиите. Тези данни се подкрепят и от последващ мета-анализ.<sup>10</sup> Неoadювантната химиотерапия не води до удължаване на хоспитализацията и до увеличение на честотата на периоперативни усложнения в сравнение със самостоятелно оперативно лечение. Тя трябва да включва платинов аналог и да се проведат най-малко три цикъла.

## Адювантна химиотерапия

Ролята на следоперативната адювантна химиотерапия при радикално оперирани болни с ранен стадий на НДКБК доскоро също беше дискутабилна. Мета-анализът на ранните клинични изпитвания за адювантна химиотерапия, направени до 1995 г., показва, че докато химиотерапия с алкилиращи агенти намалява преживяемостта в сравнение със самостоятелно оперативно лечение, химиотерапията с *cisplatin*-съдържащи комбинации води до намаляване на риска от смърт, но резултатите не са статистически значими.<sup>12</sup> Тези данни стимулираха провеждане на няколко големи рандомизирани клинични изпитвания на платина-съдържаща адювантна химиотерапия. Пет от тях (ALPI,

IALT, JBR.10, BIG и ANITA) използват комбинации с *cisplatin*, докато само едно изпитване (CALGB9633) използва комбинацията *carboplatin/paclitaxel*. Тези изпитвания се различават също по стадия на включени болни и използването на следоперативна лъчетерапия. Три изпитвания (IALT, JBR.10 и ANITA) показват статистически значимо увеличение на преживяемостта при болни в стадий II-IIIА.<sup>13-15</sup> Наскоро бяха публикувани три мета-анализи, които включват данни от клиничните изпитвания на *cisplatin*-съдържаща адювантна химиотерапия и изпитванията с *tegafur uracil* (UFT), проведени в Япония, публикувани след 1995 г. *Hotta et al.* анализират осем клинични изпитвания, включващи 3786 болни, при които е проведена *cisplatin*-съдържаща адювантна химиотерапия, и установяват намаляване на риска от смърт с 11%, като в сравнение с болните, провели само оперативно лечение, разликата е статистически значима ( $p = 0.012$ ).<sup>16</sup> *Sedrakayan et al.* осъвременяват мета-анализа от 1995 г., като извършват анализ на изпитванията, включени в мета-анализа от 1995 г., комбинирани с резултати от четири по-нови изпитвания (общо 3518 болни) и установяват намаляване на риска от смърт с 11% при пациенти, провели адювантна химиотерапия, като разликата е статистически значима ( $p = 0.003$ ).<sup>17</sup> *Berghmans et al.* включват в мета-анализа си 16 клинични изпитвания и установяват намаляване на риска от смърт с 14%.<sup>2</sup> И трите мета-анализа установяват сходни резултати по отношение на редуцията на риска от смърт при болни, провели адювантна химиотерапия, в сравнение с провеждането само на оперативно лечение. Освен това те показват благоприятен ефект от адювантен UFT с намаляване на риска от смърт със 17-28%.

Важен недостатък на цитираните мета-анализи е, че използват резултати от клинични изпитвания, съобщени в литературата, а не анализират индивидуални данни на болните. Такъв анализ, направен върху индивидуални данни на 4584 болни, включени в последните пет рандомизирани клинични изпитвания на *cisplatin*-съдържаща адювантна химиотерапия, беше представен през 2006 г.<sup>18</sup> Този мета-анализ отново установява значително увеличение на преживяемостта при болни, провели адювантна химиотерапия, като абсолютното увеличение на броя на живите пациенти пет години след операцията е 5.3% ( $p = 0.004$ ).

Наскоро беше публикуван последният мета-анализ на 13 клинични изпитвания от последните 10 години, включващи над 7000 болни.<sup>19</sup> Установена е значителна абсолютна разлика в петгодишната преживяемост на болните от 2% до 11% в полза на адювантната химиотерапия.

Мета-анализите категорично доказаха ползата от адювантна химиотерапия при радикално оперира-

ни болни с НДКБК. Все още обаче има неяснота по въпросите в кой стадий адювантната химиотерапия допринася за увеличаване на преживяемостта и коя е оптималната цитостатична комбинация. Най-голяма полза от химиотерапията се установява за болни в стадий IIIА, докато при болни в стадий IV не се установява такава.<sup>13, 14, 20, 21</sup> От последните пет големи клинични изпитвания, използващи *cisplatin*-съдържаща комбинация, три са позитивни<sup>12, 13, 15</sup>, а две са негативни.<sup>22, 23</sup> В двете негативни изпитвания се използва тройна комбинация, съдържаща *cisplatin* и *mitomycin*, докато в позитивните изпитвания се използва двойна комбинация на *cisplatin* и *vinorelbine*. Получените резултати говорят, че режимът *cisplatin/vinorelbine* води до най-голям ефект като адювантна терапия. Анализът на резултатите от горепосочените изпитвания показва, че разликата в преживяемостта на болните се дължи не толкова на лекарството, комбинирано с *cisplatin*, колкото на кумулативната доза на *cisplatin*, която е най-голяма в позитивните изпитвания.<sup>19, 24</sup>

Единственото клинично изпитване, което използва режима *carboplatin/paclitaxel*, е негативно.<sup>21</sup> В него обаче са включени болни само в стадий IV. Понастоящем може само да се спекулира коя е причината за негативните резултати на това изпитване.

Най-общо казано, петгодишната преживяемост на болните с ранен НДКБК е незадоволителна. Очаква се да се получат по-добри резултати чрез индивидуализиране на терапията на базата на определяне на прогностични и предиктивни молекулярни маркери в туморната тъкан. Анализът на туморите в изпитването IALT показва, че ниската експресия на ERCC1 предсказва по-добър отговор към терапията с *cisplatin*.<sup>25</sup> В момента се изследват и други молекулярни маркери, както и по-глобални проучвания на геномни и протеомни подходи за възможността за предсказване на отговора към химиотерапия и на риска от прогресия след радикална операция.

### Заклучение

Нито едно от клиничните изпитвания фаза III не показва статистически значимо увеличение на преживяемостта след неoadювантна химиотерапия при операбилни болни с НДКБК, поради което този метод все още не е одобрен като стандартно лечение и не трябва да се прилага извън клинични изпитвания.

*Cisplatin*-съдържаща адювантна комбинирана химиотерапия се препоръчва в стадий II и IIIА (*препоръчителност А*).

Предоперативна *cisplatin*-съдържаща комбинирана химиотерапия може да се има предвид при болни в стадий IIIА-N2 (*препоръчителност В*).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Mountain CF, et al. The International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
2. Berghmans T, et al. Survival improvement in resectable nonsmall-cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 2005; 49: 13-23.
3. Roth JA, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing preoperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA nonsmall-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 21: 1-6.
4. Rosell R, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA nonsmall-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 26: 7-14.
5. Depierre A, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II and IIIA nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 247-253.
6. Pisters KM, et al. Bimodality Lung Oncology Team. Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: a novel approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 429-439.
7. Pisters KM, et al. S9900: a phase III trial of surgery alone or surgery plus preoperative paclitaxel/carboplatin chemotherapy in early stage nonsmall-cell lung cancer: preliminary results. *J Clin Oncol* 2005; 23: 16S.
8. Smith I, et al. The impact of giving neo-adjuvant chemotherapy for patients with nonsmall-cell lung cancer: data from the MRCLU22/NVALT/EORTC 08012 randomized clinical trial. *Eur J Cancer* 2005; 13: 32.
9. Scagliotti GV, et al. Preliminary results of ChEST: A phase III study of surgery alone or surgery plus pre-operative gemcitabine-cisplatin in clinical early stages non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 626S.
10. Burdett S, et al. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in nonsmall cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 611-621.
11. De Pauw R, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of nonsmall-cell lung cancer. *Cur Opin Oncol* 2007; 19: 92-97.
12. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
13. Arriagada R, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-360.
14. Winton T, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589-2597.
15. Douillard J, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (ANITA): A randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719-727.
16. Hotta K, et al. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: Reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3860-3867.
17. Sedrakyan A, et al. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 414-419.
18. Pignon JP, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4584 patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 7008.
19. Bria E, et al. Magnitude of benefit of adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: Meta-analysis of randomized clinical trials. *Lung Cancer* 2009; 63: 50-57.
20. Pignon JP, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552-3559.
21. Strauss GM, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the CLGB, RTOG, and NCCTG study groups. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5043-5051.
22. Scagliotti GV, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1453-1461.
23. Waller D, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 173-182.
24. Solomon B, et al. Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cancer Invest* 2007; 25: 217-225.
25. Soria J, et al. Immunohistochemical staining of the ERCC1 protein as predictor for benefit of adjuvant chemotherapy in the International Lung Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 7010.

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА



НЕОАДЮВАНТНА ХИМИОТЕРАПИЯ И  
ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С  
НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ:  
ПРЕЗ ПОГЛЕДА НА ТОРАКАЛНИЯ ХИРУРГ

Доц. д-р Георги Калайджиев, д.м.<sup>1</sup>  
Проф. д-р Данаил Петров, д.м.н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>СБАЛО – София

<sup>2</sup>СБАЛББ *Света София* – София

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯТ

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

# Неoadювантна химиотерапия и лъчехимиолечение при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином: през погледа на торакалния хирург

Доц. д-р Георги Калайджиев, д.м.  
Проф. д-р Данаил Петров, д.м.н.

**Обзор:** Съществува медицинска доказателственост с най-висока степен на достоверност за ползата от провеждане на неoadювантна химиотерапия (или химиолъчелечение) при пациенти с локално авансирал недребноклетъчен белодробен карцином. Провеждането на белодробна резекция след такова лечение поставя чисто хирургични въпроси за сигурност на хирургичното лечение, за адекватно предлечебно стадиране и рестадиране на болните след неoadювантно лечение. В обзора е представено състоянието на проблема и данните от три мета-

анализа и един системен обзор за неoadювантна химиотерапия. Посочени са съвременните методи за предлечебно стадиране с диагностичната им достоверност и начини за рестадиране след неoadювантна терапия, както и актуални промени в този процес. Представени са данни за следоперативна болестност и смъртност при хирургична резекция след неoadювантно лечение от множество серийни наблюдения и един системен обзор. На базата на медицинската доказателственост са формулирани препоръки по разглежданите въпроси.

**ЛЕЧЕНИЕТО** на недребноклетъчния белодробен карцином (НДКБК) е все още неефективно, въпреки напредъка на онкологията в последните десетилетия. В ранните стадии метод на избор е хирургичното лечение. Но дори в стадий I на болестта постигнатата петгодишна преживяемост е едва 50-60%. Това отдавна доведе до мисълта за провеждане на неoadювантна (индуктивна) химиотерапия (ХТ) преди операция с цел подобряване ефективността на лечението. В последните години особено актуално стана и провеждането на съчетано индукционно химиолъчелечение (ХЛЛ) при болни с НДКБК.

Неoadювантната химиотерапия при операбилни или гранично операбилни болни с НДКБК започва своята история през 80-те и началото на 90-те години на миналия век. Доказано бе, че наличието на метастази в ипсилатерални медиастинални лимфни възли не е противопоказание за оперативно лечение.<sup>1</sup> През 1987 г. бе въведена т.нар. нова система за стадиране на НДКБК, при която стадий III бе разделен на два подстадия (IIIА и IIIВ) и между тях бе прокарана границата на операбилността.<sup>2</sup> Публикувани бяха първите рандомизирани проучвания за неoadювантна ХТ при болни с НДКБК в стадий IIIА2 в началото на 90-те години.<sup>3-5</sup> Макар и при малък брой пациенти, те показаха значимо повишаване на преживяемостта в групите с индуктивна ХТ.

Необходимостта да се оперира белия дроб след неoadювантна ХТ или индукционна ХЛЛ повдигна един чисто хирургичен въпрос – за сигурността и рисковете на оперативното лечение след неoadювантна терапия. Натрупаният до момента опит е твърде противоречив. Заключениеята варират между двете крайности – от пълен оптимизъм и сигурност до песимистични оценки и съмнения в целесъобразността заради висока болестност и смъртност. Резултатите повдигат и друг много важен хирургичен въпрос: с какви инвазивни методи и в какъв порядък да се осигури точно предлечебно стадиране на болните и адекватно рестадиране след неoadювантно лечение? Само ако отговорим на този въпрос, можем да

бъдем сигурни, че изпращаме точните пациенти за индуктивна терапия и за оперативно лечение след нея.

## Съвременно състояние на проблема за неoadювантна терапия при НДКБК

В края на миналия и в началото на този век започна организиране на рандомизирани проучвания за прилагане на неoadювантна ХТ, освен при болни със стадий IIIА2, също и в по-ранни стадии – IB, II и IIIА. Този подход бе базиран на хипотезата, че ниската преживяемост в ранни стадии се дължи на наличие на микрометастази, които вече съществуват по време на оперативно лечение в тези стадии. Прилагайки неoadювантна ХТ, тези микрометастази могат да бъдат атакувани с цитотоксичните агенти и това да подобри общия контрол над болестта в ранни стадии.

Първото голямо европейско рандомизирано проучване бе публикувано през 2002 г. от *Depierre et al.*<sup>6</sup> За разлика от по-стари проучвания, тук за индуктивна химиотерапия са използвани също платина-базирани комбинации, но включващи и трета генерация цитотоксични агенти. В това проучване са наблюдавани разлики в преживяемостта между двете рандомизирани групи (само хирургия и неoadювантна ХТ плюс хирургия) в полза на групата с неoadювантна ХТ, но не е постигната статистически значимост в разликите. Постепенно се натрупаха данни от много рандомизирани проучвания по въпроса за неoadювантна терапия при НДКБК, което доведе и до възможност за обобщени изследвания.

Досега са публикувани три мета-анализа и един системен обзор. Първият публикуван мета-анализ на *T. Berghmans et al.* (2005) анализира резултати от 6 рандомизирани изпитвания и установява, че при пациенти в стадий III има тенденция за по-добра преживяемост при групата с неoadювантна химиотерапия, но без да достига статистическа значимост (HR 0.65; 95%CI 0.41-1.04).<sup>7</sup> Обобщено при всички стадии, обаче, се получава статистически значимо по-добра преживяемост

Таблица 1. Петгодишна преживяемост след неoadювантна терапия.

Проучване	Година	Обща петгодишна преживяемост	Преживяемост pN0	Преживяемост pN2
EORTC 08941 Trial <sup>13</sup>	2007	16%	29%	7%
Intergroup trial 0139 <sup>12</sup>	2006	27%	41%	24%

след неoadювантна терапия (HR 0.69; 95%CI 0.57-0.84). Година по-късно *S. Burdett et al.* (2006) обработва в мета-анализ 12 рандомизирани клинични изпитвания, създавайки обща база данни от 988 пациенти (от общо включени 1310 болни), и установява подобряване на преживяемостта в полза на неoadювантна терапия (HR 0.82; 95%CI 0.69-0.97;  $p = 0.02$ ).<sup>8</sup> Това съответства на абсолютно подобряване на петгодишната преживяемост във всички стадии с 6% (от 14% на 20%). Подобни резултати получава *D. Gilligan et al.* (2007) в осъвременен системен анализ на литературата, включвайки и данни от мултицентрово проучване NVALT2/EORTC 08012 – увеличение на петгодишната преживяемост с 5%.<sup>9</sup>

Най-новият мета-анализ по темата е публикуван през април 2010 г. от *WA Song et al.* и включва обработката на 13 рандомизирани клинични проучвания (допълнително 6 нови в сравнение с мета-анализа на *S. Burdett*).<sup>10</sup> Формирана е база-данни за 3224 пациенти – 1637 с неoadювантна химиотерапия плюс хирургия и 1587 само с хирургично лечение. Установено е подобряване на преживяемостта във всички стадии (HR 0.84; 95%CI 0.77-0.92) и подобряване на преживяемостта в стадий III (HR 0.84; 95%CI 0.75-0.95).

Посочените данни за медицинска доказателственост показват предимства на подхода с неoadювантна химиотерапия, особено при пациентите със стадий III на НД-КБК. Все още спорен остава въпросът за неoadювантна химиотерапия в ранни стадии; очакват се отдалечените резултати на няколко международни проучвания.

В края на миналия век бяха публикувани данните от проучвания фаза II за комбинирано приложение на химиотерапия и лъчетерапия в неoadювантен план.<sup>11</sup> В последствие, паралелно с проучвания върху неoadювантна химиотерапия, започнаха да се организират рандомизирани клинични изпитвания фаза III с предоперативна химио- и лъчетерапия. Налице са резултатите от няколко такива проучвания (основно American Intergroup Trial 0139), но все още не е публикуван мета-анализ на данните.<sup>12</sup> Въпреки това, във все повече центрове в Северна Америка и Европа съчетаното (конкурентно) химиолъчелечение започва да се прилага рутинно като неoadювантна терапия, особено в стадий IIIA. Известните данни ще бъдат коментирани по-долу във връзка със сигурността на последващото хирургично лечение.

През 2007 г. бяха публикувани резултати от друго голямо европейско проучване – EORTC-LCG 08941.<sup>13</sup> В него са включени общо 582 болни (80% в стадий N2, доказан чрез медиастиноскопия); от тях 332, които са с поне частичен отговор на индуктивната химиотерапия, са рандомизирани в две рамена: рамо 1 – за хирургич-

на резекция (167 болни) и рамо 2 – за дефинитивно лъчелечение (165 болни). Отчетена е средна месечна преживяемост от 16.4 месеца за рамо 1 и 17.5 месеца за рамо 2 и петгодишна преживяемост – съответно 15.7% и 14%. Както се вижда, резултатите са почти идентични и липсва достоверна разлика в преживяемостта. Това проучване е много сериозно критикувано от професионалните среди, поради това че в хирургичната група има само 50% радикални резекции, а също така и 14% с експлоративни торакотомии. Въпреки всички недостатъци, то постави сериозно въпроса дали трябва да се оперират болни след неoadювантна терапия, след като същите резултати се получават от по-малко рисковото дефинитивно лъчелечение. По същия начин споменатото по-горе проучване American Intergroup Trial 0139, където неoadювантната терапия се извършва под форма на съчетано химиолъчелечение, не намира разлика в преживяемостта в рамената с последваща операция или дефинитивно лъчелечение.<sup>12</sup> И в двете проучвания, обаче, при анализ на подгрупите болни се оформя група пациенти, които категорично имат полза от неoadювантно лечение, и след последваща резекция имат статистически значимо по-добра преживяемост в сравнение с останалите. Това са пациентите с предлечено доказан стадий N2, при които след индуктивна терапия по време на операция е доказано N0, т.е. получило се е „изчистване“ на медиастинума от метастази. На *Табл. 1* са показани резултатите от двете проучвания.

Тези две проучвания поставиха много остро въпроса за т.нар. рестадиране на медиастинума с оглед адекватен подбор на пациенти, които наистина биха имали полза от хирургична резекция след неoadювантно лечение. В крайна сметка това се оказва преди всичко хирургичен въпрос.

#### Предлечено стадиране на медиастинум при болни с НДКБК

Стандартните процедури, които се използват за предлечено стадиране на медиастинум, са: спирална компютър-томография (КТ) с контраст; позитрон-емисионна томография/компютър-томография (ПЕТ/КТ); ендобронхиална ултразвукова аспирационна иглена биопсия, насочена с (ЕБУЗ-ИБ); езофагеална ултразвукова аспирационна иглена биопсия (ЕУЗ-ИБ); трансторакална аспирационна иглена биопсия (ТТАБ); медиастиноскопия (видео-медиастиноскопия) (МС/ВМС); видео-асистирана торакоскопска биопсия (VATS). На *Табл. 2* са представени възможностите на тези методики според Европейското общество на торакалните хирурзи.<sup>14</sup>

Таблица 2. Показатели за диагностична достоверност (в %).

Метод	Сензитивност	Специфичност	НПИ	ППИ
КТ	57	82	83	56
ПЕТ/КТ	84	89	93	79
ЕБУЗ	76	96	71	100
ЕУЗ	88	91	77	98
МС	81	100	91	100

Съкращения: НПИ – негативен предиктивен индекс; ППИ – позитивен предиктивен индекс.

Както се вижда от таблицата, най-сигурна методика за доказване (или отхвърляне) на стадий N2 е медиастиноскопията, особено когато се изпълнява в технологично по-новия вариант *видеомедиастиноскопия*. Прави впечатление, че малко инвазивните методики ЕБУЗ/ЕУЗ се доближават по специфичност до медиастиноскопията, но имат по-нисък НПИ. Позитрон-емисионната томография/компютър-томография се очертава като най-информативна неинвазивна методика за диагностика на N2-3, показвайки висок НПИ, но все пак със значително по-ниска специфичност от инвазивните методи.

В посочените по-горе ръководства на ESTS<sup>14</sup> за предлечбно стадиране на медиастинум се препоръчва алгоритъм, който започва със стандартна КТ, след нея при възможност се провежда ПЕТ/КТ, следва при възможност ЕБУЗ/ЕУЗ и ако от неинвазивните методики има съмнения за медиастинално ангажиране, задължително се предприема цервикална видео-медиастиноскопия.

#### Рестадиране на медиастинум след неоадювантна терапия

Като рестадираща процедура след неоадювантна терапия ESTS препоръчва основно ремедиастиноскопия (реМС).<sup>14</sup> Серия от публикации показват приложимостта на тази методика, като всички посочват, че тя се извършва само в центрове с богат опит с медиастиноскопия (МС), а също така се отчитат и редица ограничения.<sup>15-17</sup> Наличието на сраствания и фиброза в медиастинума е основно затруднение при ремедиастиноскопия, като се приема, че те се дължат не толкова на неоадювантното лечение, колкото на предходна медиастиноскопия. Това значително намалява сензитив-

ността на методиката. В проспективно сравнително проучване *De Leyn et al.* (2008) посочват, че ремедиастиноскопията показва разочароваша сензитивност и след индуктивна терапия ПЕТ/КТ дава по-достоверни резултати в сравнение с ремедиастиноскопия.<sup>18</sup>

В системен обзор на литература в началото на 2010 г. *S. Candela and F. Detterbeck* обобщават натрупаната информация и показват данни за възможностите на рестадиращите процедури след неоадювантна терапия.<sup>19</sup> Авторите избират 32 релевантни публикации от общо 129 статии за периода 2000-2009 г. и обобщават получените резултати за ефективност на методики, използвани за рестадиране. За оценка използват, освен стандартните показатели *сензитивност* и *специфичност*, също и *фалшиво негативна* (FN rate) и *фалшиво позитивна стойност* (FP rate). Резултатите са показани на Табл. 3.

Както се вижда от таблицата, ремедиастиноскопията има висока фалшиво негативна стойност – 22%, но ако медиастиноскопията се прави за пръв път след неоадювантна терапия, тази стойност пада на 9%. Това дава основание на авторите да препоръчат промени в алгоритъма на ESTS за стадиране и рестадиране на медиастинални лимфни възли. Предлага се в предлечбното стадиране да отпадне извършването на медиастиноскопия, а основно да се разчита на данните от ПЕТ/КТ и ЕБУЗ/ЕУЗ. Приема се, че последните две методики вече се превръщат в стандарт за ендоскопска диагностика на НДКБК, разпространяват се във все повече центрове и има натрупан достатъчно опит. Тяхната специфичност се доближава до тази на медиастиноскопията и когато се извършват след ПЕТ/КТ, може насочено да бъдат търсени позитивните медиастинални лимфни възли. След неоадювантна терапия би следвало отново да се извърши ПЕТ/КТ и ЕБУЗ/ЕУЗ и при случаите, в

Таблица 3. Стойности (в %) на показатели за достоверност на диагностични методики, използвани за рестадиране.

Метод	Сензитивност	Специфичност	FN rate	FP rate
КТ	63	70	31	34
ПЕТ/КТ	70	90	23	16
ЕБУЗ/ЕУЗ	84	-	14	-
реМС	63	-	22	-
МС (първ.)	89	-	9	-



Таблица 4. Болестност и смъртност при хирургични резекции след неоадювантна химиотерапия.

Автор	Година	Брой пациенти	Стадии	Болестност (%)	Смъртност (%)
<i>Pass HI, et al.</i> <sup>3</sup>	1992	13	IIIA	23	0
<i>Rosell R, et al.</i> <sup>4</sup>	1994	60	IIIA	NS	7
<i>Roth JA, et al.</i> <sup>5</sup>	1994	28	IIIA	10	0
<i>Martin J, et al.</i> <sup>20</sup>	2001	470	IB, II, III, IV	38	2.4 (23.9*)
<i>Doddoli C, et al.</i> <sup>21</sup>	2001	69	I B, IIIA-B	25 (*БПФ – 15%)	6
<i>Siegenthaler M, et al.</i> <sup>22</sup>	2001	76	IB, II, IIIA-B	37	1.3
<i>Roberts J, et al.</i> <sup>23</sup>	2001	34	III A	47	5.9**
<i>Depierre A, et al.</i> <sup>6</sup>	2002	167	IB, II, IIIA	14	6.7
<i>Barlesi F, et al.</i> <sup>24</sup>	2003	71	IIIA	29	4.2
<i>Betticher D, et al.</i> <sup>25</sup>	2003	75	IIIA	17	3
<i>Doddoli C, et al.</i> <sup>26</sup>	2005	100*	III, IV	NS	12 (21**)
<i>Van Schil P, et al.</i> <sup>27</sup>	2005	149	IIIA	8.1	4
<i>Fujita S, et al.</i> <sup>28</sup>	2006	124	IB, II, IIIA-B	43.5	7.3
<i>Brunelli A, et al.</i> <sup>29</sup>	2006	70	II, IIIA-B	35	2.9
<i>Venuta F, et al.</i> <sup>30</sup>	2007	139	IIIA-B	38	3.5 (12.5*)
<i>Mansour Z, et al.</i> <sup>31</sup>	2007	60	IIIA-B	8.7	6.7 (11.7**)

\* резултати след пулмонектомия; \*\* 90-дневна следоперативна смъртност;  
NS – няма сигнификантност; БПФ – бронхоплеврална фистула.

които има данни за позитивни възли на ПЕТ/КТ, а не са доказани чрез ЕБУЗ/ЕУЗ, да се извършва първична цервикална медиастиноскопия. Вероятно този алгоритъм ще печели все повече поддръжници и скоро ще се превърне в стандартно поведение за подбор на пациенти за индуктивна терапия и оперативно лечение след нея.

#### Сигурност на хирургичното лечение след неоадювантна терапия

От хирургична гледна точка приложението на неоадювантна химиотерапия постави много сериозно въпроса за сигурността на оперативното лечение след цитотоксична терапия. Първите рандомизирани проучвания показаха ниска морбидност и смъртност след неоадювантна химиотерапия.<sup>1,2,3</sup> Постепенно с натрупване на опит през годините се появиха поредица публикации с противоречиви данни. На Табл. 4 са представени основни литературни източници, даващи информация за постоперативна болестност и смъртност след неоадювантна химиотерапия.

Както личи от таблицата, данните за оперативна смъртност варират от 0% до 24%, а за следоперативна морбидност – от 8% до 47%. Повечето автори за ключова приемат публикацията на *J. Martin et al.* (2001), в която е обобщен опитът на Memorial Sloan-Kettering Cancer Center в Ню Йорк, САЩ, и е най-голямата серия болни (470) с неоадювантна химиотерапия, публикувана до момента.<sup>20</sup> Макар че общата смъртност е 2.4%, авторите обръщат внимание, че при десностранни пулмонектомии получават смъртност 23.9% и съветват при необходимост от такава операция пациентите да се подбират много внимателно. Подобни резултати през 2005 г. съобщават *C. Doddoli et al.*, установявайки 21% деветдесетдневна сле-

доперативна смъртност при серия от 100 последователни пулмонектомии след неоадювантно лечение.<sup>26</sup> Противно на тези данни, през 2007 г. *F. Venuta et al.*<sup>30</sup> и *Z. Mansour et al.*<sup>31</sup> съобщават значително по-ниска смъртност след пулмонектомии – съответно 12.5% и 11.7%, като данните от втората публикация касаят деветдесетдневна смъртност. Освен това *A. Brunelli et al.*<sup>29</sup> (2006) и *Z. Mansour et al.*<sup>31</sup> (2007) сравняват ранни хирургични резултати при оперирани пациенти след неоадювантна химиотерапия и при такива без предоперативно лечение и не намират статистически достоверни разлики в следоперативната болестност и смъртност.

В публикация от 2008 г. *GH Clamon and KR Parekh* правят системен обзор на известни до момента данни за влияние на неоадювантната химиотерапия върху хирургичната болестност и смъртност при НДКБК.<sup>32</sup> Те обработват информация от 31 публикувани рандомизирани проучвания с общ брой от 2195 пациенти, оперирани след неоадювантна химиотерапия. В тази голяма група авторите установяват следоперативна смъртност 4.3%. Това показва, че смъртността при обсъждания лечебен подход не се различава значително от общоприетите стандарти за следоперативна смъртност при хирургичното лечение на НДКБК.

#### Заклучение

Провеждането на неоадювантно лечение при пациенти с НДКБК поставя пред торакалния хирург редица въпроси. Повечето от тях (с натрупания през последните години опит) получават засега задоволителни отговори, подкрепени с необходима медицинска доказателственост.

След много спорове е налице тенденция за възпри-

емане на единен алгоритъм за предлечбно стадиране и последващо рестадиране на медиастинум след неoadювантна терапия. Това позволява оптимален избор на пациенти за хирургично лечение с оглед осигуряване на задоволителна преживяемост.

Хирургичното лечение след неoadювантна терапия е достатъчно сигурно, с приемлива следоперативна болестност и смъртност. Дясната пулмонектомия след

индуктивно лечение е високо рискова и следва да се избягва (*ниво на препоръчителност В*).

При възможност за ПЕТ/КТ и EBUS/EUS в предлечбното стадиране медиастиноскопия може да не се прави. Последната има важно място за рестадиране на медиастинум след неoadювантна терапия (*ниво на препоръчителност В*).

#### ЛИТЕРАТУРА

- Naruke T, et al. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76: 833--839.
- Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986; 89: 225s-33s.
- Pass HI, et al. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: Interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 992-998.
- Rosell R., et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153-158.
- Roth JA, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy and surgery with surgery alone in respectable stage III A non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 673-680.
- Depierre A, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in respectable stage I (except T1N0), II and III A non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 247-253.
- Berghmans T, et al. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with neoadjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 2005; 49: 13-23.
- Burdett S, et al. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncology* 2006; 1 (7): 611-621.
- Gilligan D, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/ NVALT2/ EORTC 08012 multicentre randomized trial and update of systematic review. *Lancet* 2007; 369: 1929-1937.
- Song WA, et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: An updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *J Thorac Oncology* 2010; 5 (4): 510-516.
- Albain KS, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery in stages IIIA (N2) and IIIB non-small cell lung cancer: mature results of Southwestern Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1880-1892.
- Albain KS, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) versus CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) nonsmall cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139. *Oncologist* 2006; 11: 43.
- Van Meerbeeck JP, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non -small-cell lung cancer. *JNCI* 2007; 99: 442-450.
- De Leyn P, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32 (1): 1-8.
- Rami-Porta R. Restaging after induction therapy for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 8: 325-327.
- Van Schil P, et al. Remediastinoscopy after neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 37: 281-285.
- Stamatis G, et al. Repeat mediastinoscopy as a restaging procedure. *Pneumologie* 2005; 59: 862-866.
- De Leyn P, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer: A Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncology* 2008; 24: 3333-3339.
- Candela SC, Detterbeck FC. A systematic review of restaging after induction therapy for stage III A lung cancer. *J Thorac Oncology* 2010; 5 (3):1-8.
- Martin J, et al. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1149-1154.
- Doddoli C, et al. Postoperative complications in relation with induction therapy for lung cancer. *Europ J Cardio-Thorac Surg* 2001; 20: 385-390.
- Siegenthaler MP, et al. Preoperative chemotherapy for lung cancer does not increase surgical morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1105-1112.
- Roberts JR, et al. Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 885-888.
- Barlesi F, et al. Survival and postoperative complications in daily practice after neoadjuvant therapy in respectable stage III A-N2 non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2003; 2: 558-562.
- Betticher D, et al. Mediastinal lymph node clearance after Docetaxel-Cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage III A-N2 non-small cell lung cancer: A multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1752-1759.
- Doddoli C, et al. One hundred consecutive pneumonectomies after induction therapy for non-small lung cancer: an uncertain balance between risks and benefits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 416-425.
- Van Schil P, et al. Morbidity and mortality in the surgery arm of EORTC 08941 trial. *Eur Respir J* 2005; 26: 192-197.

28. Fujita S, et al. Postoperative complications after induction chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Europ J Cardio-Thorac Surg* 2006; 29: 896-901.
29. Brunelli A, et al. Gemcitabine-Cisplatin chemotherapy before lung resection: A case-matched analysis of early outcome. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1963-1968.
30. Venuta F, et al. Operative complications and early mortality after induction therapy for lung cancer. *Europ J Cardio-Thorac Surg* 2007; 31: 714-717.
31. Mansour Z, et al. Induction chemotherapy does not increase the operative risk of pneumonectomy! *Europ J Cardio-Thorac Surg* 2007; 31: 181-185.
32. Clamon GH, Parekh KR. Mortality related to neoadjuvant therapy and surgery for stage III non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2008; 9: 213-216.

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВАТ

ПРОБЛЕМИ НА ТЕРАПИЯТА ПРИ  
НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ  
В СТАДИЙ IIIA: ПРЕЗ ПОГЛЕДА  
НА МЕДИЦИНСКИЯ ОНКОЛОГ

Доц. д-р Валентина Цекова, д.м.

УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ, София

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И



АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

# Проблеми на терапията при недребноклетъчен белодробен карцином в стадий IIIA: през погледа на медицинския онколог

Доц. д-р Валентина Цекова, д.м.

**Обзор:** При пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином в стадий IIIA най-многобройна е групата с N2, която представлява около 15% от всички новодиагностицирани болни. При тези случаи извършването на радикална операция е технически трудно. Поради това са проведени клинични изпитвания върху прилагане на предоперативна химиотерапия, най-често съчетана с лъчелечение с цел снижение на стадия и осъществяване на радикално оперативно лечение. Резултатите от тези изпитвания показват, че при около 40% от болните с N2-стадий

**СТАДИЙ IIIA** на недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК) е изключително хетерогенна група, в която се включват болни с T1-2N2M0; T3N1-2M0 и T4N0-1M0. Общото за всички тях е, че са налице технически трудности за радикално оперативно лечение. Усилията на онколозите за подобряване на преживяемостта на болните в стадий IIIA са насочени в две посоки: (1) прилагане на предоперативна химиотерапия (най-често съчетана с лъчелечение) с цел снижение на стадия и позволяване на радикално оперативно лечение и (2) след неoadювантна химиотерапия провеждане на дефинитивно лъчелечение вместо операция.

При болни в стадий IIIA най-многобройна е групата с N2, т.е. с метастази в ипсилатерални лимфни възли. Около 15% от пациентите се диагностицират в стадий IIIAN2.<sup>1</sup> Тази подгрупа също е твърде хетерогенна и включва както болни с хистологично доказани метастази, така и болни с макроскопски големи пакети медиастинални лимфни възли. Степента на ангажиране на медиастиналните лимфни възли е обратно пропорционална на преживяемостта на болните. Петгодишната преживяемост на пациенти с пакети лимфни възли е 5-8%, докато при болни с хистологично установени метастази тя достига 35%.<sup>2</sup> Тази хетерогенност на стадий IIIAN2 трябва да се има предвид при интерпретация на резултатите от клиничните изпитвания.

В изпитването Intergroup 0139 са включени 429 болни с T1-3N2 (доказани хистологично или цитологично). Всички пациенти получават два курса *cisplatin/etoposide* едновременно с лъчелечение до 45 Gy. Болните без прогресия са рандомизирани в две групи: при едната се провежда оперативно лечение, а при другата се довършва лъчелечение до 61 Gy. И двете групи получават два курса адювантна химиотерапия с *cisplatin/etoposide*. Съобщени са резултати след 81-месечно наблюдение. Смъртността, дължаща се на проведено лечение, е по-висока в групата с операция (16 случая) в сравнение с групата на лъчелечение (4 случая). Десет са починали до тридесети следоперативен ден, като при всички (с изключение на един болен) е направена пулмонектомия. Патологична пълна ремисия (пПР) е установена при 15% от пациентите. Преживяемостта без прогресия (ПБП) е статистически значимо

неoadювантната химиотерапия води до снижение на стадия. Досега няма сигурни данни, че индукционното съчетано химиолъчелечение води до по-добри резултати от самостоятелна неoadювантна химиотерапия, а е свързано с по-висока следоперативна смъртност при болни с пулмонектомии. Две клинични изпитвания фаза III показват, че преживяемостта на оперирани болни в стадий IIIA е статистически значимо по-голяма след провеждане на адювантна химиотерапия в сравнение със самостоятелно оперативно лечение.

по-голяма при лекувани оперативно, но не се установява достоверна разлика в общата преживяемост (ОП) на двете групи. Въпреки това на петата година се установява абсолютна разлика от 7% в полза на оперираните болни.<sup>3</sup> Това изпитване потвърди също, че снижението на стадия до N0 предсказва по-добра петгодишна преживяемост, отколкото при персистиране на метастази в медиастинални лимфни възли.

В клиничното изпитване EORTC 08941 са включени болни с IIIAN2 стадий. Всички са провели три курса неoadювантна химиотерапия, включваща *cisplatin*. От тях 333 пациенти с клинична ремисия, доказана компютър-томографски, са рандомизирани в две групи: едната провежда оперативно лечение, а другата – лъчелечение до 60 Gy. Не е правена адювантна химиотерапия. Резултатите показват, че липсват значими разлики между двете групи както за в ПБП, така и за ОП. При 5% е установена пПР, а при 42% – снижение на стадия до N0 или N1. Следоперативната смъртност до тридесети ден е 4%, като пет от шестте починали болни са с пулмонектомия.<sup>4</sup>

В клинично изпитване фаза III на German Lung Cancer Cooperative Group са рандомизирани 558 болни в III стадий: едната група получава три курса неoadювантна химиотерапия с *cisplatin/etoposide*, а другата група – същата химиотерапия, последвана от два пъти дневно лъчелечение до 45 Gy, едновременно с *carboplatin/vindesine*. И двете групи болни след това са оперирани. Групата, която не е получила индукционно лъчелечение, следоперативно е получила облъчване до 54 Gy. Не се установяват статистически значими разлики в броя на клиничните ремисии и смъртността, свързана с лечението, между двете групи. Не се различават съществено ПБП и ОП.<sup>5</sup>

## Заклучение

Неoadювантната химиотерапия в стадий IIIAN2 на НДКБК води до снижение на стадия в около 40% от болните и увеличава шанса им за излекуване след радикално оперативно лечение. Досега няма сигурни данни, че едновременното неoadювантно химио- и лъчелечение води до по-добри резултати от самостоятелната неoadю-

вантна химиотерапия. Едновременното неoadювантно химио- и лъчелечение води до висока следоперативна смъртност при болни с пулмонектомии.

При радикално оперирани болни в стадий IIIA се препоръчва адювантна химиотерапия, съдържаща *cisplatin*. Две клинични изпитвания (IALT и ANITA) доказват, че преживяемостта на болни в стадий IIIA е

статистически значимо по-голяма след провеждане на адювантна химиотерапия, отколкото само след оперативно лечение.<sup>6,7</sup> Мета-анализът LACE установява достоверна полза за болни в стадий III, провели адювантна химиотерапия, съдържаща *cisplatin* (HR = 0.83; 95% CI 0.73-0.95).<sup>8</sup>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Mountain CF. The International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
2. Andre F, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2001; 18: 2981-2989.
3. Albain KS, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) and CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer: Outcomes update on North American Intergroup 0139. *J Clin Oncol* 2005; 23: 624s.
4. van Meerbeek J, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Nat Cancer Inst* 2007; 99: 442-450.
5. Thomas M, et al. Cisplatin/etoposide (PE) followed by twice-daily chemoradiation versus PE alone before surgery in stage IIIA non-small cell lung cancer: A randomized phase III trial of the GLCCG. *J Clin Oncol* 2004; 22: 14s.
6. Arriagada R, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2004; 360: 351-360.
7. Douillard JY, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (ANITA): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719-727.
8. Pignon JP, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552-3559.

ВЪЗМОЖНОСТИ НА СЪВРЕМЕННОТО  
ИНДУКЦИОННО, САМОСТОЯТЕЛНО  
И АДЮВАНТНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ  
(ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ) ПРИ НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН  
БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

Проф. д-р Татяна Хаджиева, д.м.н.<sup>1</sup>  
Д-р Румен Лазаров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ, София

<sup>2</sup>МБАЛ Токуда Болница – София

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯТ

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА



# Възможности на съвременното индукционно, самостоятелно и адювантно лъчелечение (лъчехимиолечение) при недребноклетъчен белодробен карцином

Проф. д-р Татяна Хаджиева, д.м.н.  
Д-р Румен Лазаров

**Обзор:** Лъчелечението (ЛЛ) е основен терапевтичен метод при недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК) и има индикации при около 75% от всички случаи в хода на развитието му. То се прилага като радикален и палиативен лечебен метод в зависимост от стадия на диагностика. Резултатите се излагат въз основа на нива на доказателственост и степени на препоръчителност, получени от медицината, основана на доказателства. В ранни стадии I-II самостоятелното радикално лъчелечение е алтернатива на хирургично лечение при пациенти, неоперабилни по медицински показания, ако клиничният мишен обем позволява облъчване в рамките на толерантните дози за здрави тъкани и органи. Следва да се прилага само от центрове, оборудвани с високотехнологична апаратура за ЛЛ. Радиохрургичното лечение не е прието за стандартно лечение,

като алтернатива на най-добрите хирургични резултати. Индукционното ЛЛ не носи подобрение в лечебните схеми. Според Български лъчелечебни стандарти адювантното ЛЛ има ефект само при R1-2 резекции. Съчетаното лъчехимиолечение (ЛХЛ) се счита за най-оптимална лечебна стратегия при локално авансирал НДКБК. Стандартно лечение при неоперабилни пациенти в стадий III е индукционно съчетано ЛХЛ. Поради висока токсичност то е показано само при пациенти с добър пърформанс статус. Съчетаното ЛХЛ с *cisplatin/etoposide* при пациенти с предоперативен стадий cN2 е със степен на препоръчителност A. При извършена операция и случайно установен стадий pN2 ефективното лечебно поведение е първоначално адювантна химиотерапия, последвана от следоперативно консолидиращо ЛЛ.

**МАЛИГНОМИТЕ** на белия дроб са водеща причина за смърт от онкологични болести в Европа и България. През 2006 г. смъртността у нас достига 3300 души.<sup>1</sup> Недребноклетъчният белодробен карцином (НДКБК) представлява около 80% от всички карциноми на бронха. В България под 10% се диагностицират в стадий I-II и са операбилни, а останалите 90% са в напреднал стадий и се нуждаят от друг вид лечение.<sup>1</sup> Ако не се лекуват, тези пациенти имат средна преживяемост под една година<sup>2</sup>.

Лъчелечението (ЛЛ) е основен терапевтичен метод при тази болест и има индикации при около 75% от всички случаи в хода на развитието ѝ.<sup>3</sup> В най-общ план ЛЛ се прилага като радикален и палиативен лечебен метод в зависимост от стадия. Няма проучвания, сравняващи радикално ЛЛ само с проследяване.

Последователно ще бъдат разгледани всички приложими лъчелечебни методи.

## Радикално лъчелечение

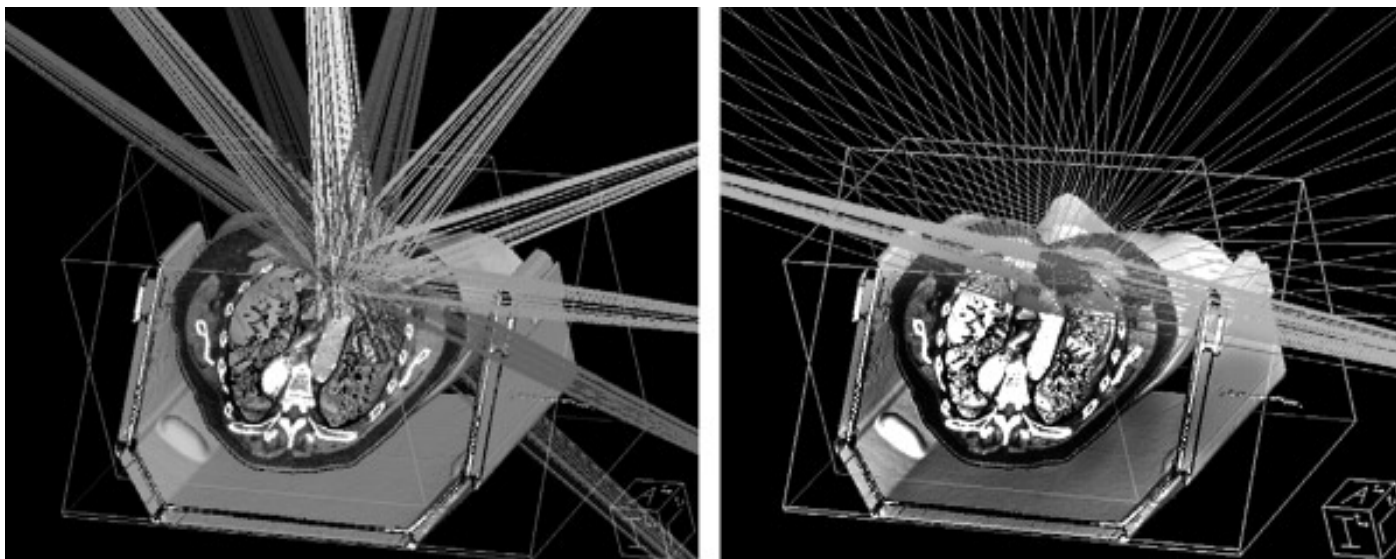
Този подход е самостоятелно ЛЛ, прилагано в стадий I-II като алтернатива на оперативно лечение.

**Самостоятелно лъчелечение с конвенционални технологични методи.** Представлява лечение с фотони чрез двуизмерно и триизмерно планиране. Един от важните въпроси, на които съвременната медицина, основана на доказателства отговаря, е дали самостоятелното ЛЛ с конвенционални методи е алтернатива на оперативното лечение в стадий I-II.

В Япония около 50% от пациентите отказват хирургична интервенция.<sup>2</sup> Голям популационен анализ (за периода 1988-2001 г.) на Американския регистър SEER (Surveillance, Epidemiology, End Results Registry) е извършен при неоперирани болни в стадий I-II. Установява се, че резултатите с лечение са по-добри от тези при нелекувани пациенти, но са

незадоволителни, защото средна стойност на общата преживяемост (ОП) е около 1.5 години, а петгодишната преживяемост е около 20% (15-30%).<sup>4</sup> Лъчелечението осигурява 5-7 месеца принос към повишаване на средната преживяемост. Изводът е, че самостоятелното конвенционално ЛЛ в края на XX век не е алтернатива на най-добрите хирургични методи. При тумори под 2 cm в стадий I петгодишната специфична онкологична преживяемост е от 92.4% до 87.6% в зависимост от големината на оперативната резекция – от сегментектомия до лобектомия.<sup>5</sup> Операции се препоръчват при тумори под 2.0 cm, а при тумори над 2 cm хирургичните резултати не са добри и се предпочита ЛЛ или лъчехимиолечение (ЛХЛ).<sup>5</sup>

Подобни проучвания, водещи до сходни резултати, се извършват в Европа през последните 10-15 години на миналия век. Шведският онкологичен център Karolinska Hospital обнародва обзор на 18 проучвания върху ролята на ЛЛ при стадий I, публикувани в периода 1988-2000 г.<sup>6</sup> Локалните рецидиви (средно 40%, в интервал 6-70%) се изтъкват като основна причина за неуспеха, а петгодишната преживяемост след конвенционално самостоятелно ЛЛ е 21%. Изводът е, че е необходимо повишаване на дозата за подобряване на локорегионалния туморен контрол и ОП. Сходни са и резултатите на обзор, публикуван от *Jeremic B, et al.* върху 26 проучвания в периода 1963-2000 г.: локалните рецидиви след приложение на дози под 65 Gy са средно 31% и са основна причина за неуспеха на ЛЛ.<sup>7</sup> Далечните (хематогенни) рецидиви са 17%, а петгодишната преживяемост достига до 30%. Изводът отново води към високодозово ЛЛ (65-70 Gy) за контрол на НДКБК като ефективен метод за лечение на пациенти в стадий I-II, отказали операция или иноперабилни по медицински показания.



Фигура 1. Възможности на МИЛЛ – чрез множество лъчеви снопове или чрез т.нар. арково лъчение.

*Неконвенционално фракциониране на дозата.* Това е подход с облъчване извън рутинната схема – пет пъти седмично (10 Gy) за 6-7 седмици до 60-70 Gy. Започват проучвания върху ЛЛ, провеждано с две и три фракции дневно. Осем проучвания (мета-анализ и две рандомизирани изпитвания) сравняват конвенционално ЛЛ над 40 Gy (с дневна еднократна фракция 2 Gy за 6 седмици), при които двугодишната преживяемост е 13- 39%.<sup>8-11</sup> При прилагане на неконвенционално фракционирано ЛЛ ОП нараства до 30% – резултат от известното английско проучване CHART (Continuous hyperfractionated radiotherapy), където се прилагат 54 Gy без прекъсване, 1.5 Gy 3 пъти дневно в продължение само на 12 дни.<sup>12</sup> Изпитването доказва, че ЛЛ е реална алтернатива на хирургията и тази схема се включва в британските препоръки за лечение на НДКБК.<sup>7</sup> По организационни и технически причини в България CHART е подходящ само за клинични проучвания.

Локалните рецидиви след самостоятелно ЛЛ са основна причина за неуспеха и варират в интервал от 6% до 70%, средно 30-40%. Далечните рецидиви в ранни стадии са по-малък проблем – средно 17-20%.<sup>6,7</sup>

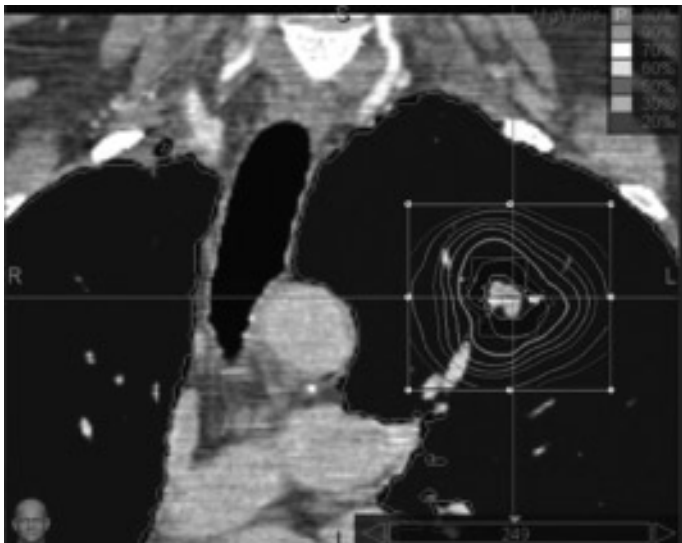
*Високотехнологично самостоятелно лъчелечение.* Проблемът за локалните рецидиви поставя необходимостта от използване на по-високи дози. В периода 1991-2003 г. в САЩ се извършват множество проучвания фаза I-II за т.нар. ескалиране на дозата. Преживяемостта нараства значително (средно с 3.4 години) при повишаване на дозата в тумора над 80.0 Gy, при стандартна дневна фракция от 2 Gy. Това е възможно само със съвременно триизмерно ЛЛ. Въпреки това токсичността при прилагане на 90.0 Gy е неприемливо висока (реакции на бял дроб, хранопровод и торакален отдел на гръбначен мозък от 3-5 степен – над 45%). Ако дозата се намали до 84 Gy, реакциите от 3-4 степен спадат на 5%.<sup>13</sup> Такава доза е възможно да се понесе от здрави тъкани само чрез високотехнологична апаратура. Изискването е да се ограничи дозата под 20 Gy в 25-

30% от здравата част на белия дроб – т.нар. стойност V20. Този показател се оказва най-важен за проява на късна белодробна токсичност.<sup>14</sup> Добавянето на седмична химиотерапия (ХТ) с *paclitaxel/carboplatin* налага намаляване на дозата до 74 Gy, но преживяемостта на първата година достига 74%.<sup>14</sup>

Изискването за високи дози в тумора продължава да се решава чрез въвеждане на все по-нови технологии. Това е т.нар. високодозово и високотехнологично ЛЛ. Възможностите се предоставят от техниките – модулирано по интензитет ЛЛ и радиохирургичните лъчелечебни методи.

*Модулирано по интензитет лъчелечение (МИЛЛ, IMRT).* Този подход осигурява промяна в интензитета на дозата през лъчелечебен сеанс, за да се реализират високи дози в сложната форма на тумора, а дозата много близко до него (в здрав бял дроб, хранопровод и гръбначен мозък) рязко да се ограничи. Това налага висока степен на прецизност и се извършва и командва от сложен хардуер и софтуер (Фиг. 1).

*Радиохирургично лъчелечение (РХЛЛ).* Представлява безкръвна хирургия по начин, подобен на МИЛЛ. Този метод осъществява необходимите високи дози в белодробния карцином, но все още е в процес на проучване и не са уточнени дозовите нива. Прилагат се три-пет фракции, така че биологичният еквивалент на дозата (БЕД) да надвишава 100 Gy. Биологичен еквивалент на дозата е сравняване на ефекта от облъчването с конвенционално ЛЛ (5 пъти седмично, 10 Gy). Японски и американски проучвания предлагат три-пет фракции по 20 Gy (БЕД 180 Gy).<sup>15,16</sup> Резултатите за петгодишна преживяемост са обнадеждаващи (83%), но се обръща внимание на висока честота на токсичност 3-4 степен (Фиг. 2).<sup>16</sup> Други недостатъци са голямата степен на сложност: прилагат се 150-200 лъчеви снопа, облъчването трае дълго (от 45 минути до един час) и др. Възпроизводимостта е трудна и това е причина да се ограничава



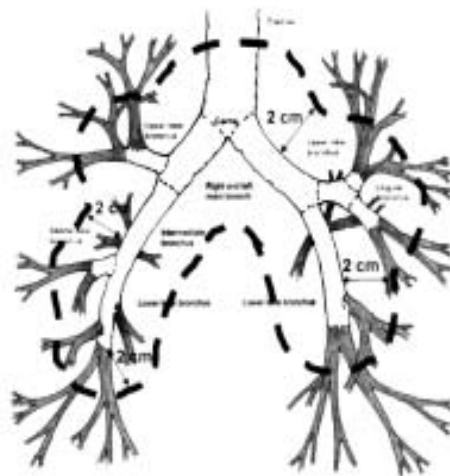
Фигура 2. Радиохирургия на белодробен карцином. Кривите около тумора представляват т.нар. изодозни криви, свързващи точки с еднакви дози. Дозата рязко спада в периферията на тумора.

броят на фракциите, което пък налага изключителна прецизност и съответстващ риск. Ефективни препоръчителни дози за рутинна практика са 70-74 Gy или техен биологичен еквивалент при неконвенционално фракциониране.

При високи дози следва да се спазват стриктно препоръките на EORTC.<sup>18</sup> Решаващо значение имат ограничаващите максимални дози в околните критични органи. Максимално допустимите дози са: (1) гръбначен мозък – 50 Gy (някои автори поставят ограничение за обем или дължина на облъчвания участък); (2) бял дроб – 20 Gy (дозата се получава в не повече от 25-37% от белия дроб, но се налага повишено внимание при ателектаза, пневмофиброза и друга редукция на активен белодробен паренхим); (3) максимално допустими дози за сърце – 40 Gy (до 100% от обема), 45 Gy (до 67%) и 60 Gy (до 33%); трябва да се прилагат внимателно при облъчване на лява камера; при сърдечни увреждания или промени в миокардната функция от лечение преценката е индивидуална и рискът е повишен; (4) хранопровод – средна доза 34 Gy (до 33% от органа със 100% от туморната доза).<sup>17</sup>

Фатални усложнения от ЛЛ са пневмонити, езофагити, фистули (езофаго-аортни, бронхо-васкуларни и бронхо-плеврални), кървене, перикарден излив, трахеална некроза, бронхиална стеноза (Фиг. 3).

**Лъчелечение с ускорени частици.** Обсъжданите досега техники използват фотони с различна енергия, но по радиобиологични съображения се изпитва и прилага ЛЛ с ускорени частици. Това са неутрони, протони, йони на въглерод, хелий, неон, аргон и др. Те имат няколко пъти (3-20) по-висока биологична ефективност, поради възможността си да предизвикват висока плътност на йонизация по хода на пробегата на частицата. Все още техниките са с ограничено приложение и продължават да се усъвършенстват. В света понастоящем има само 28 апарата за подобно лечение.



--- Defines zone of the proximal bronchial tree

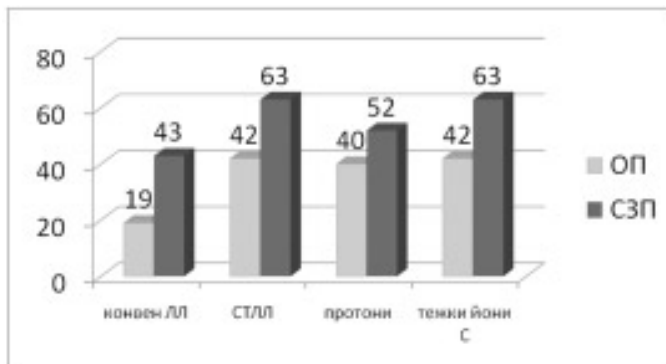
Фигура 3. Препоръки за избягване на високи дози при централни лезии, поради риск от висока токсичност (по Timberman, JAMA 2010).

Мета-анализ на 41 проучвания при ранен неоперирани НДКБК показва, че резултатите от ЛЛ с ускорени частици са сходни с тези след прилагане на радиохирургични методи (Фиг. 4).<sup>17</sup> Цитират се резултати от 22 проучвания с конвенционално ЛЛ, 11 – със стереотактично (радиохирургично), 5 – облъчване с протони и 3 – за ЛЛ с йони на въглерод. Общата петгодишна преживяемост при облъчване с протони достига 40%, а тази с въглеродни йони – 63%. За съжаление сериите болни са малко и резултатите се нуждаят от по-висока степен на доказателственост.<sup>17</sup>

### Индукционно лъчелечение (лъчехимиолечение)

Лечението на напреднал стадий на НДКБК (IIAN2) е обект на противоречиви становища. Резултатите след операция са незадоволителни – петгодишната преживяемост е 7-24%.<sup>19</sup>

**Индукционно (предоперативно) лъчелечение.** През 60-70-те години на XX век е изпитвана ролята на индукционното ЛЛ. Две големи рандомизирани проучвания



Фигура 4. Сравнителни петгодишни резултати от различни видове лъчелечение – конвенционално, радиохирургично, прилагане на протони и тежки йони при ранен стадий НДКБК.<sup>17</sup>

Съкращения: ОП – обща преживяемост, СЗП – свободна от заболяване преживяемост.



Таблица 1. Дългосрочни резултати от клинично изпитване RTOG 9410.<sup>32</sup>

	ХТ, последвана от ЛЛ	Едновременно ЛХЛ	Едновременно ЛХЛ хиперфракционирано
Болни	201	201	193
Езофагити 3-4 степен	4%	25%	47%
Средна обща преживяемост	14.6 мес.	17.0 мес.	15.2 мес.
Четиригодишна преживяемост	12%	21% (p = 0.046)	17%

изучават конвенционалното индукционно ЛЛ върху 893 болни и показват, че самостоятелното му приложение с дози 40-50 Gy няма положителен ефект върху операбилност и контрол на субклиничната болест на НДКБК.<sup>20</sup> Въпреки че ЛЛ стерилизира известен брой клетъчни популации, то е свързано с повече следоперативни усложнения. С навлизането на химиотерапията (ХТ) концепцията за индукционно ЛЛ е престанала да бъде обект на нови проучвания.

**Индукционно (предоперативно) лъчехимиолечение.** През последните две десетилетия стратегическият подход при локално напреднал стадий е комбиниране на ЛЛ с ХТ. Постиженията на тази комбинация преди операция са установени в много проучвания фаза II. Прилагането на трите метода (ХТ, ЛЛ и операция) показва, че въпреки повишената комбинирана токсичност, това е правилният подход. Основни индикации за комбиниране на ЛЛ с ХТ е при случаи, подходящи за радикално лъчелечение, с цел да се повиши туморния контрол (за разлика от самостоятелно ЛЛ или операция).<sup>21</sup> Неoadювантната ХТ се прилага при болни, неподходящи за радикална операция или ЛЛ, с цел намаляване на размера на тумора, снижение на стадия (downstaging) и превръщането му в подходящ за операция или ЛЛ. При 7 изпитвания върху самостоятелна неoadювантна ХТ е установена недостоверна полза и повишена токсичност.<sup>22, 23</sup>

Комбинирането на ЛЛ и ХТ има едновременен (радиосенсибилизация) и адитивен ефект върху туморните клоногенни клетки: ЛЛ въздейства върху първичния тумор, медиастиналните метастази и локорегионалните лимфни съдове, а ХТ – върху микрометастатичното туморно разпространение. Различните медикаменти влияят в различните фази на клетъчния цикъл по механизми, сходни или различни от тези при ЛЛ.<sup>21</sup>

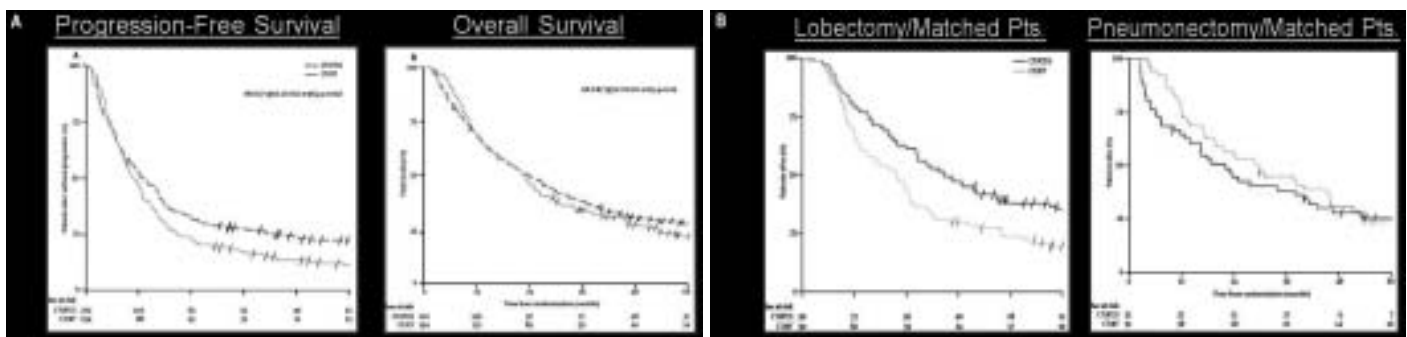
**Индукционно последователно лъчехимиолечение.** Добавянето на ХТ, съдържаща платина, към индукционно ЛЛ подобрява лечебните резултати в сравнение със самостоятелното ЛЛ, което се доказва в 7 клинични изпитвания с над 1800 болни.<sup>20, 24-30</sup> Общата токсичност не се увеличава значително, с изключение на хематологичната плюс гадене и повръщане, които зависят от вида и дозата на приложените агенти. Прилагане на неoadювантна ХТ преди ЛЛ е изследвано в 22 рандомизирани проучвания, които доказват, че ползата ѝ е 4-5% в сравнение с индукционно ЛЛ, не влошава локалния туморен контрол и основно влияе върху далечните метастази.<sup>31</sup> Липсват проучвания върху качеството на живота с тази схема.

Използването на друг вид химиотерапевтици (*methotrexate, vinblastin, mitomycin, ifosfamide, cyclophosphamide, CCNU, doxorubicin* и др.) към лъчелечението не повишава преживяемостта.<sup>28-30</sup> Това са данни от историческата контрола при прилагане на сравнително умерени дози (55-60 Gy) преди ерата на високотехнологичното ЛЛ.

**Нови проучвания с лъчехимиолечителни техники и дози до и над 65-74 Gy.** Мета-анализ на 14 рандомизирани проучвания с индукционно ЛЛ показва достоверно намален летален риск (0.93,  $p = 0.01$ ) и повишена двугодишна свободна от заболяване преживяемост (0.90,  $p = 0.005$ ), особено в групите с по-високи дози ХТ и конвенционално фракциониране.<sup>32</sup> Това обаче е свързано с повишена честота на странични реакции (езофагит, анемия), без промяна в процента на радиационни пневмонити, смъртност от реакции, белодробна фиброза и късни езофагиални фибрози.

**Индукционно съчетано лъчехимиолечение (ЛХЛ).** Стратегическият въпрос за индукционното лечение е кога да се приложи ХТ – преди или по време на ЛЛ. С рандомизирано проучване фаза III (RTOG 9410), сравняващо едновременно с последователно прилагане на ЛЛ и ХТ при 611 болни, се доказва предимство на едновременното ЛХЛ: средна ОП – 17.0 месеца срещу 14.6 месеца при последователното ЛХЛ ( $p = 0.038$ ), четиригодишна преживяемост – 21% срещу 12% (Табл. 1).<sup>32</sup> Хиперфракционирането на ЛЛ в съчетаното ЛХЛ не подобрява допълнително преживяемостта. Обзори и рандомизирани проучвания показват, че съчетаното ЛХЛ има отчетлив ефект върху локорегионалния туморен контрол, резултирайки в достоверна разлика в ОП (повишена три- и петгодишна преживяемост).<sup>33</sup> Системен обзор (Cochrane, 2004) с мета-анализ на три рандомизирани проучвания доказва ползата от съчетано ЛХЛ (ХТ с *cisplatin* и конвенционално фракционирано ЛЛ до дози 60-66 Gy) като метод на избор в сравнение с последователното прилагане на ХТ и ЛЛ.<sup>34</sup> Ефектът демонстрира статистически значимо повишаване на двегодишната преживяемост ( $p = 0.003$ ) с нарастване на токсичността (превалиране на радиационни езофагити и 3% смъртност). Острата токсичност е по-изразена при съчетано лечение, нехематологичната токсичност е еднаква, но овладяването на микрометастазите се сочи като основна полза.

При решение за дефинитивно (без операция) ЛХЛ трябва да се проведе функционално изследване на бял дроб, както преди резекция.<sup>9</sup> Особено внимание се обръща върху параметрите на лъчелечебния план като



Фигура 5. (А) Резултати от индукционно лъчехимиолечение, последвано от хирургия (тримодално лечение), и самостоятелно лъчехимиолечение: регистрира се достоверна разлика в преживяемост без болест, ако е приложена и хирургия; общата преживяемост (ОП) остава непроменена. (Б) Петгодишната ОП се подобрява само след лобектомия<sup>56</sup>.

най-ефективен начин за избягване на лъчеви увреждания. Тук следва строго да се спазват препоръките на ESTRO.<sup>18</sup>

**Индукционно съчетано лъчехимиолечение с добавяне на консолидираща химиотерапия.** В едно проучване фаза II (SWOG 9504) се докладват резултати от консолидираща ХТ след съчетаното ЛХЛ, където стартира режимът *cisplatin/etoposide* заедно с ЛЛ (61 Gy), последвани от три курса консолидираща ХТ с *docetaxel*.<sup>35</sup> Хипотезата е, че лечението с *cisplatin* предизвиква апоптоза чрез p53, което се овладява чрез *docetaxel*, чието действие не зависи от апоптозния ефект на p-53. Резултатите показват една-, две- и тригодишна преживяемост съответно 76%, 54% и 37%. Лечението е поносимо и по време на ЛХЛ демонстрира ниска честота на езофагити степен 3-4 (17%). Важно условие е да се провежда при пациенти с добър пърформанс статус (ECOG PS 0-1). Мозъчните метастази са основна причина за неуспех с честота на метастазиране – 51%. Прилагане на други медикаменти все още не е достатъчно проучено и не се препоръчва за стандартно лечение.<sup>18</sup>

**Индукционно или дефинитивно лъчехимиолечение.** Дискутира се проблемът дали е необходима хирургия след едновременно ЛХЛ. В проучване фаза II (Southwest Oncology Group 8805) върху 126 болни в стадий IIIA-B след два курса *cisplatin/etoposide* се прилага ЛЛ 45 Gy, а при неповлияване - пациентите се оперират.<sup>36</sup> Резултатите показват значително подобрене на операбилността (при 85% от пациентите в IIIA и при 80% в IIIB), а тригодишната преживяемост е 27% за IIIA и 24% за IIIB. При „стерилизация“ на медиастиналните лимфни възли след ЛХЛ е отчетена най-висока тригодишна преживяемост – 44% срещу 18% при неповлияване ( $p = 0.0005$ ). Пациентите с медиастинални метастази, персистиращи след ЛХЛ, не бива да се оперират поради висока смъртност. Според едно проучване фаза II (Intergroup 0139) най-успешно е лечението при пациенти със стадий cN2, когато се постига пълно патологично повлияване от едновременно ЛХЛ, последвано от резекция (Фиг. 5). Отчита се тригодишна преживяемост над 50%.<sup>36</sup> Болни с медиастинални метастази, неповлияни от ЛХЛ, не бива да провеждат оперативен курс.<sup>36, 44</sup> Най-лоши са резултатите след пълмонектомия.<sup>36</sup>

### Адювантно лъчелечение (лъчехимиолечение)

При напреднал стадий на НДКБК вероятността от локален рецидив след операция е голям, особено при наличие на регионални лимфни метастази. Считаше се, че ЛЛ може да „стерилизира“ остатъчната субклинична болест като намалява честотата на локорегионални рецидиви и удължава преживяемостта. В продължение на двадесет години това беше основание за рутинно използване на адювантното ЛЛ при регионални лимфни метастази и при туморна инвазия на съседни тъкани. Дванадесет проучвания върху преживяемостта след радикална операция, публикувани в периода 1980-2000 г., отчитат незначителен, дори негативен ефект.<sup>37, 38</sup> Те са твърде разнородни по дизайн, критерии за избор и брой болни, поради което имат разнопосочни резултати. Мета-анализ на 2128 пациенти демонстрира негативен ефект – достоверно снижение на двегодишната преживяемост със 7% (55% при необлъчвани срещу 48% при болни, провели ЛЛ,  $p = 0.001$ ).<sup>37</sup> Съществуват неголеми проучвания с положителни резултати от адювантно ЛЛ, проведено с модерна техника.<sup>39</sup> Една от причините за неуспех на адювантното ЛЛ е относително високият риск за рецидиви извън гръдния кош. Липсва рандомизирано проучване за адювантно съчетано ЛХЛ, което да доказва неговото предимство.<sup>40</sup>

Съществуват малко проучвания за ЛЛ след нерадикална хирургия (положителни резекционни граници), които показват впечатляващи резултати – 78% срещу 23% при самостоятелна хирургия.<sup>41, 42</sup> Българските лъчелечебни стандарти препоръчват адювантно ЛЛ в стадий III при R1-2 резекции.<sup>43</sup> Дозите и фракциониранието са все още обект на обсъждане: дози от 45-50 Gy са приложими и поносими, така че е възможно провеждане на адювантно ЛЛ с наличната конвенционална апаратура в България.

Особена група пациенти са тези с нерадикална хирургия (R1-2) и N2 метастази. При 30-40% от болните със стадий cN2 операция е нерадикална. Тъй като рискът за далечно разпространение е висок, американските стандарти препоръчват при оперирани болни със случайно установен pN2 (IIIA1-2) да се започне с адювантна ХТ, последвана от адювантно консолидиращо ЛЛ за намаляване на локални рецидиви.<sup>44</sup> При R1-2 резекция на стадий pN2 или в други случаи също се препоръч-



ва последователни ХТ и ЛЛ, или съчетано адювантно ЛХЛ с платинови препарати.<sup>44</sup>

### Заклучение

Самостоятелното радикално лъчелечение е алтернатива на хирургично лечение при следните пациенти, неоперабилни по медицински показания: (1) неподходящи за едновременно лъчехимиолечение; (2) с клиничен мишенен обем, позволяващ облъчване в рамките на толерантните дози за здрави тъкани и органи; (3) добър пърформанс статус; (4) загуба на тегло под 10% (*степен на препоръчителност В*). Възрастта не е органичаващ фактор. Ускореното хиперфракционирано лъчелечение се препоръчва при технологични и финансови възможности на лечебното зъведение (*степен на препоръчителност А*). Самостоятелното радикално лъчелечение в стадий I-III следва да се прилага от центрове с технически възможности за триизмерно компютър-томографско планиране, конформално лъчелечение, модулирано по интензитет лъчелечение и други техники, позволяващи повишаване на дозите в клиничния мишенен обем и намаляването им в критичните органи. Необходима е верификация в реално време и осигуряване на контрол на качеството на лъчелечение. Преди лъчелечение трябва да се извършат функционално изследване на дишане и оценка на пърформанс статус.

Радиохирургичното лечение се прилага само при иноперабилни болни по медицински показания или при отказ. То все още не е прието за стандартно лечение, като алтернатива на най-добрите хирургични резултати. Лъчелечение с високи дози и единични фракции на тумори в съседство с първичен или вторичен бронх трябва да се избягва поради висока токсичност и симптоматична бронхиална стеноза.

Индукционното лъчелечение няма ефект върху прогнозата и не се препоръчва (*степен на препоръчителност А*).

Прилагането на неоадювантна химиотерапия с платинови препарати и с последващо лъчелечение подобрява лечебните резултати в сравнение със самостоятелно лъчелечение в иноперабилни стадии I-IIIВ. Оптималните дози и фракционирание подлежат на допълнителни проучвания.

Съчетаното лъчехимиолечение е най-оптимална лечебна стратегия при локално авансирал НДКБК.

Овладеяването на микрометастазите е основна негова полза. Намаляването на токсичността е основна цел на бъдещи проучвания (*степен на препоръчителност А*).

Стандартно лечение при неоперабилни пациенти в стадий III е индукционно съчетано лъчехимиолечение. Поради по-висока токсичност то е показано само при пациенти с добър пърформанс статус (*степен на препоръчителност А*). При пациенти с предоперативен стадий cN2 съчетаното лъчехимиолечение с *cisplatin/etoposide* е алтернатива на оперативното лечение (*степен на препоръчителност А*). Хиперфракционирано лъчелечение не се препоръчва едновременно с химиотерапия (*степен на препоръчителност А*).

Радикално лъчелечение заедно с химиотерапия следва да се прилага от центрове с технически възможности за триизмерно компютър-томографско планиране, конформално лъчелечение, модулирано по интензитет лъчелечение и други техники, позволяващи повишаване на дозите в клиничния мишенен обем и намаляването им в критичните органи. Необходима е верификация в реално време и осигуряване на контрол на качеството. Преди лъчелечение с високи дози трябва да се извърши функционално изследване на дишането. Лъчелечение с високи дози и единични фракции на тумори в съседство с първичен или вторичен бронх трябва да се избягва поради висока токсичност и симптоматична бронхиална стеноза.

Адювантното лъчелечение не се препоръчва след радикална операция (*степен на препоръчителност А*). Българските лъчелечебни стандарти препоръчват адювантно лъчелечение в стадий III при R1-2 резекции (*степен на препоръчителност С*). Дозите и фракционирането са все още обект на обсъждане. Дози от 45-50 Gy са приложими и поносими, така че е възможно провеждане на адювантно лъчелечение с наличната конвенционална апаратура в България.

Адювантно последователно химиолъчелечение се препоръчва при НДКБК в стадий pN2, опериран с R1-2 резекция, (*степен на препоръчителност С*). При оперирани болни със случайно установен стадий N2 (IIIA1-2) се препоръчва адювантна химиотерапия, последвана от адювантно консолидиращо лъчелечение за намаляване на локалните рецидиви (*степен на препоръчителност С*).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Valerianova Z, et al. Cancer incidence in Bulgaria 2006. Bulgarian National Cancer Registry. Vo XVII . Sofia, 2008, p78-79.
2. Ginsberg RJ, et al. Non-small-cell lung cancer. In Cancer: Principles and practice of oncology, edn 6, 925-983 (Eds DeVita VT Jr, et al). Philadelphia: Lippincot Clark JA, Rosenman JG, Detterbeck FC, 2001.
3. Delaney G, et al. A model for decision making for the use of radiotherapy in lung cancer. *Lancet Oncol* 2003; 4: 120-128.
4. Wisnivesky JP, et al. Radiation therapy for the treatment of unresected stage I-II non-small cell lung cancer. *Chest* 2005; 128 (3): 1461-1467.
5. Okada M, et al. Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: the role of segmentectomy as a type of lesser resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 87-93.
6. Qiao X, et al. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41 (1): 1-11.
7. Jeremic B, et al. Radiotherapy alone in technically operable, medically inoperable, early-stage (I/II) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54 (1): 119-130.
8. Diagnosis and treatment for lung cancer. Methods, Evidence & Guidance National Collaborating Centre for Acute Care 2005, UK Guidelines.

9. Rowell NP, et al. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001; 56: 628-638.
10. Ginsberg RJ, et al. Non-small-cell lung cancer. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, edn 6, 925-983 (Eds DeVita VT Jr et al.) Philadelphia: Lippincot Clark JA, Rosenman JG, Detterbeck FC, 2001.
11. Radiotherapy alone for stage IIIA, B non-small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician*, 18,2001. pp 257-66. Philadelphia: W.B.Saunders.
12. Bentzen SM, et al. Updated data for CHART in NSCLC: further analyses. *Radiotherapy and Oncology* 2000; 55 (1): 86-87.
13. Rosenzweig KE, et al. Results of a phase I dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of inoperable non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2005; 103 (10): 2118-2127.
14. Bradley JD, et al., Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer: RTOG 0117. *J Clin Oncol* 2010; 28 (14): 2475-2480.
15. Onishi H, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007; 2: S94-100.
16. Timmerman R, et al. RTOG 0236: A Phase II trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of patients with medically inoperable stage I/II. *JAMA* 2010; 303 (11): 1070-1076.
17. Grutters JP, 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* 2009; 95 (1): 32-40.
18. S Senana, et al. Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *EORTC Radiotherapy & Oncology* 2004; 72 (2): 139-146.
19. Andre F, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2981-2989.
20. Johnson DH, et al. Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *Annals of Internal Medicine* 1990; 113 (1): 33-38.
21. Detterbeck FC, et al. Induction therapy and surgery for I-III A, B non-small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician*, 19, 2001. pp 267-82. Philadelphia: W.B.Saunders.
22. *Diagnosis and treatment for Lung cancer. Methods, Evidence & Guidance.* National Collaborating Centre for Acute Care 2005 UK.
23. Vokes EE, et al. Combined modality therapy of solid tumours. *Lancet* 1997; 349 (Suppl 2): SII4-SII.
24. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 2.
25. Morton RF, et al. Thoracic radiation therapy alone compared with combined chemoradiotherapy for locally unresectable non-small cell lung cancer: a randomized study, phase III trial. *Annals of Internal Medicine* 1991; 115: 681.
26. Albain KS, et al. Concurrent Platinol/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1880-1892.
27. Sause W, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000; 117 (2): 358-364.
28. Miller TP, et al. A randomized trial of chemotherapy and radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Therapeutics* 1998; 1: 229-236.
29. Kim TE, et al. Therapy for stage IIIB and stage IV non-small cell lung cancer. *Clinics in Chest Medicine* 2002; 23 (1): 209-224.
30. Sharma S, et al. Sequential chemoradiotherapy versus radiotherapy in the management of locally advanced non-small-cell lung cancer. *Advances in Therapy* 2003; 20 (1): 14-19.
31. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
32. Curran WJ, et al. Phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III Non-small cell lung cancer: Initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 19: 484a.
33. D'Addario G, et al. Non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl. 4): iv 68-70.
34. Rowell NP, et al. Synchronous chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer (Cochrane review in progress). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1.
35. Gandara DR, et al. Consolidation Taxotere after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003; 21 (10): 2004-2010.
36. Albain KS, et al. A North American Lung Cancer Intergroup Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *J Clin Oncol* 2005; 23 (16S): 7014.
37. Detterbeck FC, et al. Induction therapy and surgery for I-III A, B non-small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician*, 19, 2001. pp 267-82. Philadelphia: W.B.Saunders.
38. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD002142.
39. Trodella L, et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. *Radiotherapy and Oncology* 2002; 62 (1): 11-19.
40. Keller SM, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIa non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1217-1222.

41. The Lung Cancer Study Group. The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6 (1): 9-17.
42. Emami B, et al. Postoperative radiation therapy in nonsmall cell lung cancer. *American Journal of Clinical Oncology* 1997; 20 (5): 441-448.
43. Василева В, Т. Хаджиева. Български лечелечбни стан-

дарты за карцином на белия дроб, Гилдия на лъчетерапевтите в България, 2004, Титаконсулт.

44. Hensing TA, et al. Chemoradiotherapy for stage IIIA, B non-small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician*, 21, 2001. pp 291-303. Philadelphia: W.B.Saunders.

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

ПАЛИАТИВНО ЛЪЧЕЛЧЕНИЕ  
ПРИ БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

Д-р Румен Лазаров  
МБАЛ Токуда Болница – София

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И Р.

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА



# Палиативно лъчелечение при белодробен карцином

Д-р Румен Лазаров

**Обзор:** Голяма част (50-90%) от пациентите с локално напреднал или метастатичен белодробен карцином се подлагат на лечение с палиативна цел. Лечението е насочено към облекчаване на болката или други водещи симптоми, свързани с интраторакално авансиране на неопластичния процес (медиастинален синдром, диспнея, хемоптиза, тежка кашлица, бронхиална обструкция) или с далечни мозъчни,

костни или други метастази, както и към подобряване или запазване на качеството на живот. В много от тези клинични ситуации адекватното и навременно палиативно лъчелечение, самостоятелно или в комбинация с медикаменти инвазивни техники или хирургични интервенции, може да доведе до подобрене не само в качеството, но и в продължителността на живота на пациентите с белодробен карцином.

**БЕЛОДРОБНИЯТ КАРЦИНОМ** е болест с изключително висок метастатичен индекс. Степента на метастазиране показва силна зависимост от хистологичния тип. Най-ниска склонност към метастазиране показва диференцираният плоскоклетъчен карцином (60-70%), а най-често метастазира дребноклетъчният карцином (98-99%), следван от недиференцирания плоскоклетъчен и аденокарцином (95-96%). Много често мозъчните и костните метастази са първа клинична проява на болестта. Масивното лимфно метастазиране е характерно за дребноклетъчния и рядко за недиференцирания плоскоклетъчен карцином. Засягат се лимфните възли в хилуси, медиастинум и по-рядко в надключични зони. Наличието на пакети от метастатични лимфни възли при много пациенти води до медиастинален синдром. Обичайно това е симптом за напреднала болест, но може да бъде и първа клинична изява при дребноклетъчен белодробен карцином (ДКБК). Белодробният карцином е най-честа причина за метастази в мозъка (в 40-50%) и е на челните места като първично огнище при метастази в кости и черен дроб. Наличието на пулмо-пулмонални и адренални метастази също се срещат много често при белодробен карцином.<sup>1,2</sup>

адекватно и навреме проведено палиативно лъчелечение се забелязва подобрене не само в качеството, но и в продължителността на живота на пациентите с белодробен карцином.<sup>3</sup>

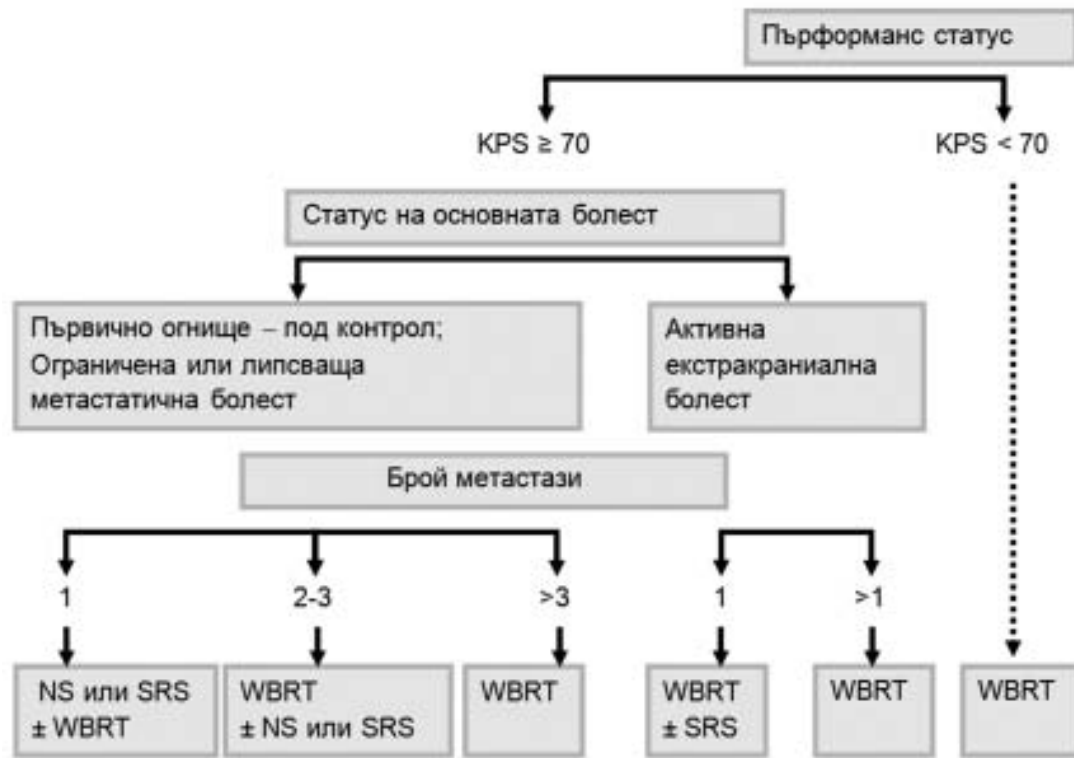
## Палиативно лъчелечение при мозъчни метастази

Около 40-50% от всички злокачествени процеси, които се развиват в мозъка, се дължат на метастази. Мозъчни метастази са причина за смъртта на около 25% (11-35%) от пациентите, които умират от рак. Клиничните проучвания включват пациенти с мозъчни метастази от различни неоплазии, най-голям дял от които са при пациенти с белодробен карцином. В около една трета от всички пациенти с белодробен карцином се откриват мозъчни метастази. Според статистически данни на Националния раков регистър на България при съвременна диагностика до 1000 пациенти годишно се нуждаят от лечение по повод на метастази в мозък. Мозъчните метастази имат значим ефект върху качеството на живот и преживяемостта и поставят сериозни проблеми в медицински, социален и икономически аспект. Най-честите симптоми включват главоболие (40%), отпадни моторни проблеми (36%), пристъпи (27%), дезориентация (24%) и летаргия (16%).<sup>4</sup> Лечението на мозъчните метастази в повечето случаи е палиативно. Понякога след реализиране на радикална доза, при единични метастази пациентите могат да имат дълготрайни ремисии.

Абсолютни противопоказания за лъчелечение на пациенти с мозъчни метастази са лош пърформанс статус (ECOG PS 4 или Karnofsky PS < 50) или повишено вътречерепно налягане от 3 диоптъра. Повишено вътречерепно налягане  $\leq 2$  диоптъра и наличието на масивни единични метастази са относителни противопоказания за лъчелечение. При стойности от 1-2 диоптъра може да се проведе подготовка на болния с *dexamethasone* (до 16 mg/дневно) и *mannitol* (до 250 ml/дневно). Същите медикаменти се препоръчват и при нормални стойности на вътречерепно налягане с *dexamethasone* – 4-8 mg/дневно и *mannitol* – 250 ml през ден. При единични метастази с размер до 3.5 cm радиохирургията е алтернативен метод на неврохирургията.<sup>5</sup>

Лъчелечение при мозъчни метастази може да бъде приложено като тотално лъчелечение на главен мозък (whole brain radiotherapy, WBRT) или локално.

Метод на избор при лечение на метастазирал белодробен карцином е химиотерапията. Въпреки значимия напредък в тази област, откриването на нови и по-ефективни медикаменти и комбинации, успехите са скромни. В последните десетилетия освен на общата преживяемост, все по-голямо значение се отдава и на качеството на живот. В част от случаите, независимо от прилагането на палиативна химиотерапия, пациентите се нуждаят от локорегионално лечение за постигане на контрол върху симптоми с определена локализация, където ролята на лъчелечението е съществена. Подобряването на оперативните техники, както и на качеството и прецизността на лъчелечението, промени представите ни и приложението на този вид лечение рязко се увеличи. От лечение, което се провеждаше предимно в провинциални центрове с посредствена апаратура, палиативното лъчелечение достигна до 20-30% от дейността на водещи центрове, в които навлязоха високи технологии като радиохирургия, модулирано по-интензитет ЛЛ (МИЛЛ-IMRT), томотерапия и др. През последните години все повече автори показват, че при



Фигура 1. Алгоритъм за лечение на мозъчни метастази.

Съкращения: KPS – Karnofsky performance status; SRS – стереотактична радиохирургия (stereotactic radiosurgery); WBRT – тотално лъчелечение на главен мозък (whole brain radiotherapy); NS – неврохирургия (neurosurgery).

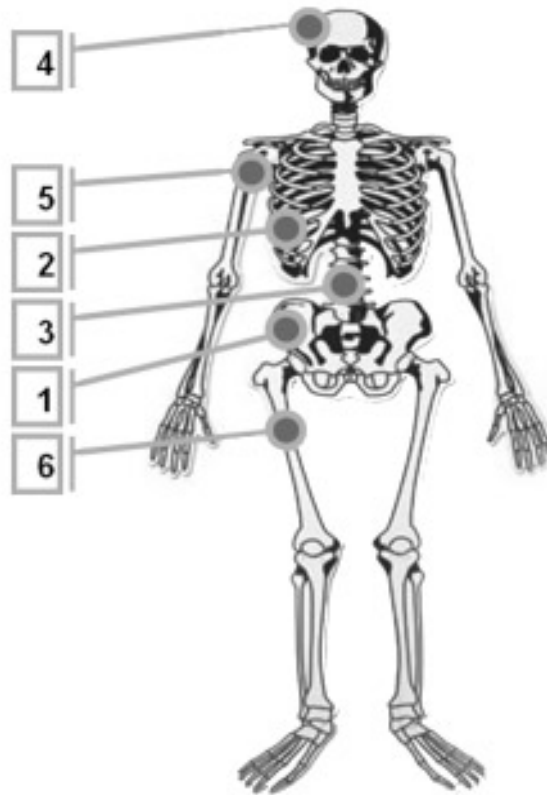
Тотално лъчелечение на главен мозък (*whole brain radiotherapy* – WBRT). Има за цел клинично подобряване на симптомите. Неврологичната симптоматика се повлиява до две седмици при 50% от болните, а до четвъртата седмица – при 75% от тях. Общата преживяемост не се променя - средно 4 месеца (от 2.5 до 5.3 месеца).<sup>6, 18</sup> При някои пациенти с пълен контрол на първичния тумор и съчетание на WBRT с хирургично отстраняване на метастазата или стереотактична радиохирургия средната преживяемост се повишава до 12 месеца (4-34 месеца).<sup>13</sup> Клиничният мишенен обем обхваща целия главен мозък. Препоръчителната доза е 10 по 3 Gy (еквивалентна на 38 Gy). Възможни са и други схеми на лечение с фракции от 1.6 до 6 Gy с еквивалентна доза от 30-40 Gy, като най-често използваните са 5 по 4 Gy и 20 по 2 Gy. При използване на едротракционрано лъчелечение се препоръчва „подготвителна” доза от 1 Gy. Едротракционраното лъчелечение не се препоръчва при данни за повишено вътречерепно налягане над 1 диоптър. Дори при нормално фракционрано лъчелечение пациентът трябва да се наблюдава особено внимателно и да получава антиедемна медикация.

**Локална радиохирургична аблация.** Показана е при болни с изолирани мозъчни метастази (до 3 броя), без данни за други далечни метастази и първичен тумор в ремисия или подлежащ на радикално лечение. Прилагат се дози от 12-20 Gy, приложени в 3-4 фракции или еднократна доза от 30 Gy. Няма клинични проучвания,

сравняващи директно радиохирургията с неврохирургията и решението за прилагане на радиохирургия / РХ/ зависи от достъпа до методиката, решението на пациента и политиката на здравното заведение.<sup>10</sup> Безспорно предимство на РХ пред операция на мозъка е, че манипулацията е безкръвна и могат да се лекуват метастази в недостъпни за хирургичния метод области. РХ не е в състояние да лекува метастази в области на мозъка с жизненоважни функции. Предизвиканата в тях радионекроза е несъвместима с живота. В тези случаи се препоръчва WBRT. Прилага се и след резекция на солитарна мозъчна метастаза.<sup>9, 18</sup>

Критични органи при облъчване на мозъчни метастази са очните лещи. Усложненията, които настъпват, са свързани с помътняване на лещата (лъчева катаракта). Дозата в очната леща не трябва да надвишава 6 Gy, което се постига чрез техника с две фигурни латерални полета. При метастаза в тази област е допустимо надвишаване на дозата в очните лещи. Усложнението се развива в рамките на шест месеца и решението за ЛЛ зависи от очакваната преживяемост на пациента.<sup>22</sup>

Възможно усложнение при ЛЛ на пациенти с масивни тумори и наличие на зони на разпад е настъпване на кръвоизлив в тумора, но то не се дължи на самото ЛЛ. Пациенти, които рязко се влошат, трябва спешно да се диагностицират с компютър-томография с контраст и при наличие на кръвоизлив да се насочат за спешно оперативное лечение.<sup>21</sup>



Фигура 2. Метастази в кости, най-чести локализации: (1) тазови кости (симфизна, илиачна, сакрална кост); (2) ребра; (3) гръбначен стълб (лумбални, торакални, цервикални прешлени); (4) черепни кости; (5) хумерус, кости на раменна става, скапула и клавикула; (6) бедрена кост, проксимална част.

#### Палиативно лъчелечение на костни метастази

Костните метастази са най-честата метастатична локализация при всички онкологични болести. Те са на второ място при пациенти с белодробен карцином, с честота около 30-40%<sup>30</sup> и средна преживяемост 6-8.8 месеца.<sup>33</sup> Най-често се засягат костите на таза, прешлените, ребрата и крайниците. Най-често се диагностицират по повод на настъпили усложнения като патологични фрактури, силна болка, вертебрални деформации, компресия на гръбначен стълб или хиперкалцемиа. Във всички случаи усложненията водят до бързо влошаване на качеството на живот, а не рядко трайно инвалидизират пациента. Превенцията и лечението на костните метастази зависи основно от ефективното лечение на самия белодробен карцином. Метастатичната костна болка се подава трудно на симптоматично медикаментозно лечение. Обезболяване е необходимо непрекъснато, тъй като то няма специфично противотуморно действие. Лъчелечението, хирургията и бифосфонатите са основните подходи за директно повлияване на костните метастази.<sup>14</sup>

Данните за ефективността на лъчелечението и рекалцификацията при костни метастази се екстраполират от рандомизирани проучвания, които включват болни както с белодробен карцином, така и с карцином на гърда, на простатата и др. и се основават на предположението за аналогично повлияване. Резултатите от тези проучвания показват значително намаляване на

болката при 78-91% от болните до пълно повлияване при 25-45% от тях.<sup>14, 27, 29</sup>

Остеосинтеза е показана при лезии, засягащи  $\geq 50\%$  от диафизата; деструкция на  $\geq 50\%$  от кортекса; лезии по-големи от 2,5 см в шийката на бедрото или интертрохантерната област; литични деструиращи лезии, разположени в други рискови зони; ангажиране на малкия трохантер, субтрохантерната и надколелна област, както и при пациенти с очаквана преживяемост над 6 месеца. В тези случаи има риск от фрактури, които ЛЛ не може да профилактира, поради бавния процес на остеосклероза.

Перкутанното лъчелечение е метод на избор при болни с единични или множествени костни метастази, свързани с болков синдром. Облъчването може да се извърши на всяка налична апаратура, но в последните години все по-често се прилага лечение с използване на високотехнологична апаратура и методики. Прилагат се различни схеми на фракциониране (от 20 по 2 Gy до 8-10 Gy еднократно). Еднократна фракция от 8-10 Gy има еквивалентен ефект на облъчване с повече фракции, особено за постигане на бързо обезболяване.<sup>12</sup> Използването на повече фракции осигурява по-дълготрайно обезболяващо действие с по-ниска честота на скелетни усложнения и по-висок ефект на рекалцификация (1 степен на доказателственост)<sup>12</sup>. Те се препоръчват при пациенти с пълен контрол на първичната болест и солитарни костни метастази.<sup>14</sup>



Макар и много рядко приложеното лечение може да постигне пълна ремисия по отношение на костните лезии, проследена чрез скитинграфски методи (костна скитинграфия и ПЕТ/КТ).

Данните за възможни усложнения при лъчелечение на костни метастази са недостатъчни. Не се намират значими различия по отношение на честотата и тежестта на гадене, повръщане и диария при различните схеми на фракциониране.

При резистентни на аналгетици, бифосфонати и лъчелечение костни болки, най-често свързани с наличие на множествени костни метастази, се препоръчва прилагане на радиофармацевтици – лечение с радиоактивен стронций, самарий, итербий, рений. Ефектът от лечението при болни с белодробен карцином е спорен и значително по-слаб в сравнение с прилагането му при пациенти с метастази от карцином на гърда или простата. Прилагането и на бифосфонати едновременно с лъчелечение е възможно при перкутанно лъчелечение и *радионуклиди* поради различни механизми на действие.

#### Лъчелечение при компресия на гръбначен мозък

Компресията на гръбначния мозък е застаряващо усложнение, което може да настъпи най-често в резултат на епидурални метастази при около 5-10% от болните.<sup>16</sup> Най-често се засяга торакалният сегмент.<sup>1</sup> По-често се наблюдава при болни с ДКБК. Усложнението представлява едно от спешните състояния в онкологията, което изисква бърза диагноза и незабавна медицинска интервенция, която да осигури най-добри шансове за неврологично възстановяване и стабилизация и да предотврати или отложи настъпването на пълна параплегия.

Лъчелечението, комбинирано с високи дози *dexamethasone*, остава основен подход при пациенти с компресия на гръбначен мозък като облекчава болката и запазва или подобрява неврологичните функции. Ако вече е провеждано лъчелечение в същата област, или неврологичната симптоматика по време на лъчелечение прогресиращо се влошава, появява се симптоматична спинална нестабилност или костни фрагменти, водещи до компресия, трябва да се обсъжда неврохирургичната интервенция (декомпресия чрез ламинектомия) с или без последващо облъчване.

Дозата и фракционирането ѝ не се различават от тези, предписвани при костни метастази. Пълен или частичен контрол по отношение на болката и неврологичната симптоматика е налице при 90% от болните, преживели шест месеца след лъчелечение и се задържа при 64% от пациентите, преживели до трета година.<sup>24</sup> Постигането на ефект зависи главно от бързината, с която е настъпила неврологичната симптоматика (под или над 14 дни). Възможностите за функционално възстановяване зависят и от срока между клиничните прояви до началото на лъчелечение. При пълна пареза, настъпила преди повече от един месец, възстановяване е невъзможно. Продължителността

на постигнатия лечебен ефект зависи и от типа на фракциониране на дозата: най-висока степен на повлияване се постига чрез кратки режими (5 по 4 Gy, 1-2 по 8 Gy), но най-продължителен е ефектът след по-дълги режими (10 по 3 Gy за 2 седмици, 15 по 2.5 Gy за 3 седмици или 20 по 2 Gy за 4 седмици).<sup>24</sup> Продължителните схеми се препоръчват при болни с очаквана по-дълга обща преживяемост.

#### Палиативно лъчелечение при синдром на горна празна вена

Синдромът на горната празна вена (СГПВ) се среща често. При 20% това е първа проява на болестта, а над 50% от пациентите развиват СГПВ при напредването на раковиен процес. Този синдром се среща по-често при ДКБК.<sup>27</sup> Дължи се на тумор в десен главен бронх, в горен десен лоб или при големи пакети от медиастинални лимфни възли. В резултат настъпва оток на лице, шия и горни крайници, а шийните и вените в областта на гръдния кош значително изпъкват.

Появата на СГПВ при белодробен карцином изисква относителна спешност. Лечението традиционно включва системно прилагане на кортикостероиди (*dexamethasone*) и/или лъчелечение (по-често при НКБК), или химиотерапия (по-често при ДКБК). Най-бърз ефект за облекчаване на компресията и възстановяване на кръвотока обаче се постига с перкутанно прилагане на ендоваскуларно стентирание, което при синдром на горна празна вена действа по-бързо и с по-голяма ефективност от палиативната ХТ и ЛЛ. Прилагането на химиотерапия, *dexamethasone* и дехидратиращи медикаменти преди лъчелечение подобрява както условията за провеждането му, така и поносимостта. Това се препоръчва от българските и световните стандарти за лъчелечение.

ЛЛ предизвиква допълнителен оток на тъканите и при първите фракции е възможно задълбочаване на симптоматиката. Поради това палиативното ЛЛ при заплашваща компресия на горна празна вена е противопоказано без предварителна медикаментозна подготовка. Препоръчва се стандартно фракциониране. При много масивни формации (над 1000 cm<sup>3</sup>) се започва с подготвителна доза от 1 Gy, особено при ДКБК. Лъчелечението се провежда фракционирано (10 по 3 Gy, 5 по 4 Gy, 20 по 2 Gy) до прилагане на еквивалентна доза от 30-40 Gy, след което се прави преоценка на постигнатия ефект. Дозата зависи и от хистологичния вид на тумора.

Данните за ефективност на лъчелечението за овладяване на СГПВ се основават предимно на нерандомизирани проучвания. Отличен резултат се получава при 20% от лекуваните. Лъчелечението (със или без химиотерапия) постига облекчаване на симптоматиката при 77% от пациентите с ДКБК и при 50-60% от тези с НКБК. При около 17-19% е възможна повторна поява на СГПВ след проведено лечение. При първичен медиастинален синдром (без

установени далечни метастази) могат да се получат много добри лечебни резултати (25% едногодишна и 10% тригодишна преживяемост).<sup>26</sup>

Критични органи при лъчелечение на СГПВ са сърце, бели дробове и гръбначен мозък, когато дозите в тях надвишават 40 Gy.

#### Палиативно лъчелечение при диспнея, кашлица и кръвохрак

Три четвърти от пациентите с белодробен карцином имат диспнея, която може да достигне 90% в последния месец от живота им.<sup>20</sup> Причините са различни, но симптомът е стресиращ, а понякога и животозастрашаващ. Затова повлияването му е от значима полза за пациента.<sup>5</sup> Лечението включва най-често перкутанно лъчелечение, което се прилага при 20-30% от пациенти с белодробен карцином.<sup>17, 28</sup> Симптомите се повлияват независимо от схемата на лечение; рандомизираните проучвания не доказват по-добро повлияване при по-високи дози, а в същото време токсичността е значимо по-висока. Препоръчва се еднократна доза от 10 Gy или 16-17 Gy, приложени в две фракции. Съпоставими резултати могат да бъдат достигнати и с доза от 5 фракции по 4 Gy.

При значителна част от пациентите с белодробен карцином са налице значими симптоми на кашлица (79%), гръдна болка (24%), кръвохрак (35%) и др.<sup>5, 8, 20</sup> Прилагането на палиативно перкутанно лъчелечение може да постигне подобряване на симптоматиката при значителна част от пациентите, в най-голяма степен по отношение на кръвохрака (68%), кашлицата (54%) и болката (51%). Палиативното ЛЛ при минимална торакална симптоматика няма предимство пред отложеното палиативно ЛЛ при поява на симптоматика. Това ясно се демонстрира от рандомизирани проучвания. Прибързаното осъществяване на ЛЛ няма преимущества нито за подобряване активността на пациентите и общата им преживяемост, нито за овладяване на психологическите симптоми на безспокойство и депресия. От друга страна, независимо от добрата поносимост при над 90% от пациентите, честотата на странични явления и усложнения (дисфагия, гадене, повръщане, пневмонити, белодробни хеморагии, фистули) е по-висока в първата група.<sup>25</sup> Затова палиативното лъчелечение може безопасно да бъде отложено до поява на значима торакална симптоматика. Прилагат се както режими с единична доза от 8-10 Gy, така и различни фракционирани режими: от 2 фракции до обща доза 12-17 Gy, 4-5 фракции до 20 Gy, 10-12 фракции до 30 Gy. По-добри резултати се отчитат с високодозови режими. Прилагане на биологично еквивалентна доза от 35 Gy е препоръчително, но с внимателна оценка на потенциалната токсичност и по-голяма инвестиция във време за лечение.<sup>7, 31</sup>

При пациенти с ендобронхиални тумори и функционални показатели за белодробна функция, които не позволяват оперативно лечение, локалното лечение

на бронхиалната обструкция е от значение, тъй като дава възможност за повлияване на причинените от нея диспнея, кашлица, кръвохрак и постобструктивен пневмонит, определящи качеството на живот. Брахитерапията е един от основните подходи за ендобронхиално лечение и се прилага за свръхдозирание след перкутанно облъчване на по-големи тумори, когато ефектът му е бързо изчерпан или има персистираща формация с разпространение извън бронха, но не повече от 1 cm. Прилага се като палиативно лечение при заплашваща обтурация на главен бронх или карина, или след лазерна реканализация на бронх. Показанията и участъкът от бронха, подлежащ на облъчване, се определят чрез бронхоскопия. Подходящи са участъци с дължина 3-4 cm, в редки случаи – до 7 cm. Необходимо е в двата края да има възможност за облъчване на осигурителна зона от 1.5 cm. Дозите, които се препоръчват при ендобронхиалната брахитерапия с висока мощност на дозата, са следните: 3 фракции по 5 Gy при свръхдозирание след перкутанно лъчелечение; 7.5-10 Gy еднократно при палиативна реканализация на дихателните пътища.<sup>3</sup>

Във всички случаи, когато има индикации за брахитерапия и размерът на облъчваната област не надхвърля 3-5 cm в диаметър, може да се приложи радиохирургия. Радиохирургията може да се приложи и при малки периферни тумори (до 3 cm в диаметър), когато пациентът не е подходящ за оперативно лечение по общи и локални показатели.<sup>23, 32</sup> Тя е показана и при пулмо-пулмонални метастази, като алтернатива на оперативното им отстраняване.

#### Заклучение

Адекватното и навреме проведено палиативно лъчелечение, самостоятелно и/или в комбинация с медикаменти, инвазивни техники и хирургични интервенции, може да доведе до подобрене не само в качеството, но и в продължителността на живота на пациентите с белодробен карцином.

Лъчелечение при мозъчни метастази може да бъде приложено като тотално лъчелечение на главен мозък (WBRT) за клинично подобряване на симптомите или локално чрез радиохирургична аблация. Най-добри резултати се получават при съчетаване на тотално лъчелечение на главен мозък с радиохирургия или неврохирургия.

При костни метастази ЛЛ редуцира болката и риска от патологична фрактура. Трябва да се има предвид степента на обхващане на периоста и някои критични костни локализации, които налагат предварителна остеосинтеза. При асимптоматични пациенти ЛЛ може да се отложи до появата на симптоми.

Индикации за спешно ЛЛ има при пациенти със заплашваща плегия поради компресия на гръбначен мозък. Използването на едри фракции се препоръчва за постигане на бърз ефект.

При синдром на горна празна вена ХТ и ЛЛ са ефективни методи за повлияване, но поставянето



на стент действа по-бързо и с по-висока ефективност. Предварителното прилагане на химиотерапия, *dexamethasone* и дехидратиращи медикаменти преди ЛЛ подобрява условията за провеждането и поносимостта му.

Прилагането на палиативно перкутанно ЛЛ може да постигне подобряване на кръвохрака, кашлицата и болката. При минимална торакална симптоматика ЛЛ може да се отложи до поява на клинично значими симптоми.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bach F, et al. Metastatic spinal cord compression secondary to lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10 (11): 1781-1787.
2. Bezjak A, et al. Randomized phase III trial of single versus fractionated thoracic radiation in the palliation of patients with lung cancer (NCIC CTG SC.15). *Intern J Rad Oncol Biol Physics* 2002; 54 (3): 719-728.
3. Celebioglu B, et al. High dose rate endobronchial brachytherapy effectively palliates symptoms due to inoperable lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32: 443-448.
4. Deterbeck FC, et al. Surgical treatment of Stage IV non-small cell lung cancer. In: Deterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, eds. Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician, Philadelphia: W.B.Saunders, 2001, pp 326-38.
5. Deterbeck FC, Jones DR, Morris DE. Palliative treatment of lung cancer. In: Deterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, eds. Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician, Philadelphia: W.B.Saunders, 2001, pp 419-36.
6. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 2007; 12: 884-898.
7. Fairchild A, et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: A systematic review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4001-4011.
8. Falk SJ, et al. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 465.
9. Gaspar LE, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96 (1): 17-32.
10. Gupta T. Stereotactic radiosurgery for brain oligometastases: good for some, better for all? *Ann Oncol* 2005; 16: 1749-1754.
11. Harstell WF, S Yajnik. Chapter 92. Palliation of bone metastases. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW (eds), Principles and practice of radiation oncology (5th edn), Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
12. Hoskin PJ, et al. Metastatic spinal cord compression: radiotherapy outcome and dose fractionation. *Radiation Oncol* 2003; 68 (2): 175-180.
13. Kalkanis SN, Linskey ME. Evidence-based clinical practice parameter guidelines for the treatment of patients with metastatic brain tumors: introduction. *Neurooncol* 2010; 96 (1): 7-10.
14. Koswig S, et al. Palliative radiotherapy of bone metastases. A retrospective analysis of 176 patients. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 (10): 509-514.
15. Kwog Y, et al. Chapter 91. Palliation of brain and spinal cord metastases. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW (eds), Principles and Practice of Radiation Oncology (5th edn), Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
16. Loblaw DA, et al. A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15: 211-217.
17. MacBeth F, et al. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4: Art No.: CD002143.
18. McPherson CM, et al. Adjuvant whole-brain radiation therapy after surgical resection of single brain metastases. *Neuro Oncology* 2010; 12: 711-719.
19. McQuay HJ, et al. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 3: Art No.: CD001793.
20. Muers MF, Round CE. Palliation of symptoms in nonsmall cell lung cancer: a study by the Yorkshire Regional Cancer Organisation Thoracic Group. *Thorax* 1993; 48 (4): 339-343.
21. Nieder C, et al. Evaluation of late neurologic adverse events in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2007; 27: 1701-1704.
22. Pease NJ, et al. Effectiveness of whole brain radiotherapy in the treatment of brain metastases: a systematic review. *Palliative Medicine* 2005; 19: 288-299.
23. Pennathur A, et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of lung neoplasm: Experience in 100 consecutive patients. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1594-1600.
24. Rades D, et al. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3388-3393.
25. Reinfuss M, et al. Palliative thoracic radiotherapy in non-small cell lung cancer. An analysis of 1250 patients. Palliation of symptoms, tolerance and toxicity. *Lung Cancer* 2010; 29 [Epub ahead of print].
26. Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4: Art No.: CD001316.
27. Salazar OM, et al. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Intern J Rad Oncol Biol Physics* 2001; 50 (3): 765-775.
28. Sirzen F, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in non-small cell lung cancer. *Acta Oncologica* 2003; 42 (5-6): 493-515.
29. The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. 2005, Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence.
30. Tsuya A, Fukuoka M. Bone metastases in lung cancer. *Clin Calcium* 2008; 18 (4): 455-459.
31. van den Hout WB, et al. Cost-utility analysis of short- versus long-course palliative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1786-1794.
32. Whyte RI, et al. Stereotactic radiosurgery for lung tumors: preliminary report of a phase I trial. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1097-1101.
33. Yoh K, et al. The effect of pain on survival in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with bone metastases receiving chemotherapy. ASCO Meeting Abstracts, May 2008; 26: 20666.
34. Наумов Г. Рентгенова диагностика на метастазите. Медицина и физкултура, София, 1988.

# СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ НАПРЕДНАЛ НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

Д-р Красимир Койнов  
УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ, София

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

# Системна терапия при напреднал недребноклетъчен белодробен карцином

Д-р Красимир Койнов

**Обзор:** Лечението на болни с напреднал недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК) включва прилагане на първа, втора и трета линия терапия, както и поддържаща терапия при постигнат първоначален лечебен ефект. Първа линия терапия включва комбинация от платинов препарат с цитостатик от трета генерация. Препоръчва се провеждането на 4 до 6 курса на лечение. Добавянето на моноклонално антитяло (*bevacizumab* или *cetuximab*) към двойната комбинация подобрява лечебните резултати по отношение на преживяемост без прогресия и обща преживяемост. При болни,

в чийто тумори се установяват *EGFR*-мутации, като първа линия терапия може са прилага препаратите *gefitinib*. За втора линия терапия са регистрирани препаратите *docetaxel*, *erlotinib*, *pemetrexed* и *gefitinib* въз основа на получените резултати от проведени с тях рандомизирани клинични изпитвания. Поддържащата терапия все още не е стандарт в клиничната практика, но първоначалните резултати от провеждащи се рандомизирани клинични изпитвания са твърде обещаващи, особено по отношение на препаратите *pemetrexed* и *erlotinib*.

**ПРЕЗ ПОСЛЕДНИТЕ ДЕСЕТ ГОДИНИ** бе постигнат значителен напредък в лечението на болните с напреднал недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК). В резултат на въвеждане на нови цитостатици и нови химиотерапевтични режими, прилагане на молекулярни таргетни терапии и по-често използване на втора линия терапия се подобри, макар и скромно, общата преживяемост на болните. Въпреки тези постижения, белодробният карцином остава водещата причина за смъртност от онкологични болести. Насоките за подобряване на лечебните резултати са свързани със създаване на нови по-ефективни препарати, с по-нататъшно развитие на таргетните терапии, с въвеждане на адекватно поддържащо лечение и не на последно място – с откриване на предиктивни и прогностични биомаркери, които ще гарантират провеждането на индивидуално лечение на всеки отделен болен с НДКБК.

тигнала плато на ефективност в лечението на напреднал НДКБК.

Съгласно препоръките на ASCO за лечението на болни с НДКБК в стадий IV химиотерапията трябва да се преустанови при прогресия на болестта или след 4 цикъла при липса на обективен отговор. В случаи на лечебен ефект двойната платинова комбинация не трябва да се прилага повече от 6 цикъла.<sup>2</sup> Тези препоръки се подкрепят от резултатите на няколко клинични проучвания, които изследват лечебния ефект в зависимост от продължителността на химиотерапия.<sup>11-15</sup>

За подобряване на лечебните резултати при болни с НДКБК в стадий IV се проучват различни стратегии, включващи отчитане на различна цитотоксична активност според туморната хистология, въвеждане на фармакогеномика, интегриране на таргетни терапии в лечебния процес, както и развитие на концепция за поддържащо лечение.

Резултатите от проведени наскоро рандомизирани клинични проучвания при болни с НДКБК показаха, че хистологията на тумора може да се използва за критерий, определящ вида на химиотерапията.<sup>16</sup> В клинично изпитване фаза III, сравняващо *pemetrexed/cisplatin* спрямо *gemcitabine/cisplatin*, се установи, че преживяемостта е сигнификантно по-добра при болни с непlosкоклетъчна хистология, получаващи *pemetrexed*-съдър-

## Първа линия лекарствена терапия

Системна химиотерапия, представляваща двойна комбинация на платинов препарат с трета генерация цитостатик, е стандартно терапевтично поведение при болни с авансирал НДКБК (стадий IIIВ и IV).<sup>1,2</sup> Въпреки това лечение, петгодишната преживяемост на тези болни е едва 2.8%.<sup>3,4</sup> Данните от няколко рандомизирани клинични проучвания<sup>5-8</sup> (Табл. 1) и няколко системни обзора<sup>9,10</sup> показват, че химиотерапията е дос-

Таблица 1. Плато на ефективност в лечението на напреднал НДКБК.

Проучване	Препарати	Брой болни	Стадий IV (%)	Общ обект. отговор (%)	Средна преживяемост	1 година (%)
Kelly, et al. <sup>7</sup> SWOG 9503	<i>Vinorelbine/Cisplatin</i>	202	88	28	8	33
	<i>Tax225/Carboplatin</i>	208	89	25	8	36
Schiller, et al. <sup>5</sup> ECOG 1594	<i>Tax135/Cisplatin</i>	288	89	21.3	8.1	31
	<i>Gemcitabine/Cisplatin</i>	288	86	21	8.1	36
	<i>Docetaxel/Cisplatin</i>	289	86	17.3	7.4	31
	<i>Tax225/Carboplatin</i>	290	86	15.3	8.3	35
Scagliotti, et al. <sup>6</sup> ILCP	<i>Vinorelbine/Cisplatin</i>	201	81	30	9.5	37
	<i>Gemcitabine/Cisplatin</i>	205	81	30	9.8	37
	<i>Tax225/Carboplatin</i>	201	82	32	9.9	43
Fossella, et al. <sup>8</sup> TAX 326	<i>Vinorelbine/Cisplatin</i>	404	67	25	10.1	41
	<i>Docetaxel/Cisplatin</i>	408	67	32	11.3	46
	<i>Docetaxel/Carboplatin</i>	406	67	24	9.4	38

Съкращения: *Tax225* – paclitaxel 225 mg/m<sup>2</sup>, *Tax135* – paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup>

жащата комбинация. Обратно, при болни с плоскоклетъчна хистология преживяемостта е значително по-добра при тези, получаващи комбинацията *gemcitabine/cisplatin*. Тези данни, подкрепени с ретроспективни анализи от други клинични проучвания с *pemetrexed* при болни с НДКБК, показват, че хистологичният подтип може вече да се използва за определяне на индивидуални болни, които ще имат по-голяма или по-малка полза от различни химиотерапевтични режими.<sup>17</sup>

Наред със значението на хистологията все по-голямо значение придобива и фармакогеномиката. Протеинът *ERCC1* (excision-repair cross complementation group 1) е високо експресиран при плоскоклетъчен карцином.<sup>18</sup> Високата *ERCC1*-генна експресия е свързана с по-кратка преживяемост на болните с напреднал стадий на НДКБК.<sup>19</sup> При болни с липса на *ERCC1*-протеин адювантната химиотерапия с *cisplatin* подобрява сигнификантно преживяемостта. Високата туморна експресия на *RRM1* (ribonucleotide reductase subunit M1) предполага резистентност на НДКБК към комбинацията *gemcitabine/cisplatin*<sup>20</sup> и същевременно корелира с благоприятна прогноза при болни с ранен стадий на НДКБК.<sup>21</sup>

Основно направление, върху което се работи изключително много през последното десетилетие, е интегрирането на таргетните терапии към системното лечение на напреднал НДКБК. Добавянето на *bevacizumab* (моноклонално антитяло срещу рецептора на съдови ендотелен растежен фактор, VEGFR) към комбинацията *carboplatin/paclitaxel* при болни с напреднал НДКБК показва удължаване на общата преживяемост в сравнение със самостоятелно приложение на химиотерапия.<sup>22</sup> При болните с аденокарцином се отчита сигнификантно удължаване на общата преживяемост с 3.9 месеца до средно 14.2 месеца. В друго подобно изпитване *bevacizumab* е добавен към комбинацията *gemcitabine/cisplatin*; отчита се сигнификантно удължаване на преживяемостта без прогресия при болни, получаващи *bevacizumab* и химиотерапия, но не е на общата преживяемост.<sup>23</sup>

*Cetuximab* (моноклонално антитяло срещу рецептора на епидермалния растежен фактор, EGFR) е проучен в голямо клинично изпитване при болни с напреднал НДКБК, получаващи комбинацията *cisplatin/vinorelbine*.<sup>24</sup> Резултатите показват сигнификантно удължаване на общата преживяемост на 11.3 спрямо 10.1 месеца при болни, получаващи *cetuximab* към химиотерапията, но това удължаване се приема за клинично незначимо. Наскоро бе публикуван мета-анализ на четири рандомизирани фаза II/III клинични изпитвания, включващи 2018 болни, получавали *cetuximab*.<sup>25</sup> Резултатите показват сигнификантно подобрене на обективния отговор ( $p = 0.010$ ), преживяемостта без прогресия ( $p = 0.036$ ) и общата преживяемост ( $p < 0.001$ ).

*Gefitinib* е тирозин киназен инхибитор, който в редица клинични изпитвания доказва висока ефективност при болни с НДКБК с доказани *EGFR*-мутации. В проучването IPASS *gefitinib* се сравнява с комбинаци-

ята *carboplatin/paclitaxel*, като при болни с установени *EGFR*-мутации препаратът постига сигнификантно по-добри резултати по отношение на обективния отговор и преживяемостта без прогресия.<sup>26</sup>

### Втора линия лекарствена терапия

Лечебните резултати от проведена първа линия терапия са все още крайно незадоволителни – почти всички болни прогресират в рамките на 3 до 5 месеца след завършване на лечението.

Първият препарат, одобрен за втора линия терапия, бе *docetaxel*. Доказателствата са въз основа на резултати от две клинични изпитвания, публикувани през 2000 г., които показаха, че *docetaxel* (75 mg/m<sup>2</sup>) подобрява преживяемостта и качеството на живот в сравнение с най-добри поддържащи грижи (средна преживяемост 7.5 спрямо 4.6 месеца) и в сравнение с *vinorelbine* или *ifosfamide* (средна преживяемост 5.7 спрямо 5.6 месеца; едногодишна преживяемост 32% спрямо 19%).<sup>27, 28</sup> Страничните ефекти на лечението с *docetaxel* включват диария, невропатия и чести високостепенни неутропении.

Друго клинично изпитване фаза III сравнява препаратите *pemetrexed* с *docetaxel* като втора линия терапия при 571 болни с напреднал НДКБК.<sup>29</sup> Параметрите за ефикасност на двата препарата са сравними, но е установена разлика в профилите на токсичност. Въз основа на резултатите от това проучване *pemetrexed*, показващ сравнима ефективност с *docetaxel* и същевременно по-добра поносимост и по-лесно приложение, бе регистриран като втора линия терапия при болни с напреднал НДКБК.

Таргетната терапия, включваща молекулярни агенти, като тирозин-киназни инхибитори на *EGFR*, бе изследвана в редица клинични проучвания с цел повишаване ефективността и намаляване на токсичността на лечението от втора линия. Публикуваните резултати от проучването BR.21 показват сигнификантно подобрене на преживяемостта (средна преживяемост 6.7 спрямо 4.7 месеца; едногодишна преживяемост 31.2% спрямо 21.5%) за *erlotinib* в сравнение с плацебо при болни с напреднал НДКБК, които не са били задължително рефрактерни към предходно лечение.<sup>30</sup>

Проучването INTEREST представлява голямо рандомизирано клинично изпитване, включващо 1466 болни, получили първа линия терапия с платинови препарати за напреднал НДКБК.<sup>31</sup> Болните са рандомизирани да получават втора линия терапия с *gefitinib* (250 mg дневно орално) или с *docetaxel* (75 mg/m<sup>2</sup> интравенозно за 1 час през 3 седмици). Резултатите показват, че *gefitinib* е не по-слабо ефективен в сравнение с *docetaxel* по отношение на преживяемост (средна преживяемост 7.6 спрямо 8.0 месеца), Значително предимство за *gefitinib* са по-добрата му поносимост и по-удобния начин на приложение, които осигуряват по-добро качество на живот на болните.

Понастоящем четирите препарата, регистрирани за втора линия терапия на болни с напреднал НДКБК, са *docetaxel*, *pemetrexed*, *erlotinib* и *gefitinib*.



### Поддържаща лекарствена терапия

Поддържащата терапия е нова лечебна стратегия, придобиваща все по-голямо признание въз основа на резултати от клиничните проучвания, които показват значимо подобрение на преживяемостта на болните с НДКБК. По отношение на термина *поддържаща терапия* все още няма единно мнение. Използват се и други термини, като *поддръжка*, *консолидация*, *последващо или удължено лечение*, *ранна втора линия химиотерапия*.<sup>32</sup> Налага се схващането, че под *поддържаща терапия* трябва да се разбира продължаване на лечението със същата схема или с един от препаратите, прилагани в началната схема на лечение.

Трета генерация цитостатици и таргетни агенти, приложени самостоятелно, са показали ефективност и добра поносимост, позволяваща продължително лечение без развитие на кумулативна токсичност. Това предполага използването им като поддържащо лечение. Прочути са както одобрените за първа линия химиотерапия цитостатици *paclitaxel*, *vinorelbine* и *gemcitabine*, така и одобрените за втора линия препарати *docetaxel*, *pemetrexed*, *erlotinib* и *gefitinib*.

*Paclitaxel* е проучен в две клинични изпитвания, чиито цели не са да изследват поддържащо лечение, поради което ролята на този препарат в поддържащата терапия не е ясно дефинирана.<sup>33, 34</sup> Едно проучване изследва поддържащо лечение с *vinorelbine* спрямо наблюдение при болни с добър ефект от комбинацията *mitomycin C*, *ifosfamide* и *cisplatin*.<sup>35</sup> Не се установява подобрение на преживяемостта, а токсичността на поддържащия *vinorelbine* е била по-голяма от докладваната преди. В друго проучване болни без прогресия на болестта след 4 цикъла *gemcitabine/cisplatin* са рандомизирани за поддържащо лечение с *gemcitabine* или за наблюдение.<sup>36</sup> Отчита се статистическо значимо подобрение на преживяемостта без прогресия с *gemcitabine* (3.6 месеца спрямо 2 месеца,  $p < 0.001$ ) и статистически незначимо подобрение на преживяемостта (10.2 месеца спрямо 8.1 месеца).

Ранно (поддържащо лечение) спрямо отложено (при прогресия на болестта) приложение на *docetaxel* е изследвано в рандомизирано изпитване при непрогресирали пациенти след първа линия химиотерапия с 4 цикъла *carboplatin/paclitaxel*.<sup>37</sup> Средната преживяемост без прогресия (5.7 месеца спрямо 2.7 месеца,  $p = 0.0001$ ) е статистически значима в полза на ранното приложение на *docetaxel*, като е наблюдавана и тенденция за по-добра обща преживяемост (12.3 месеца спрямо 9.7 месеца,  $p = 0.0853$ ). Все пак, две основни съображения трябва да се имат предвид в това проучване: само 40% от болните на отложено лечение са получили планираната терапия и при тях общата преживяемост е еднаква (12.5 месеца) с тази при болни с ранното приложение на *docetaxel*.

Данните от друго клинично изпитване фаза III, сравняващо *pemetrexed* с плацебо, като поддържащо лечение при болни, които не се прогресирали след първа линия химиотерапия със стандартни платина-съдър-

жащи дублети, показват, че *pemetrexed* сигнификантно подобрява както преживяемост без прогресия (4.3 месеца спрямо 2.6 месеца; HR = 0.50; 95% CI: 0.42-0.1,  $p < 0.0001$ ), така и общата преживяемост (13.4 месеца спрямо 10.6 месеца; HR = 0.79; 95% CI: 0.65-0.95;  $p = 0.012$ ).<sup>38</sup> Недостатък на това проучване е, че само 19% от болните с плацебо са получили *pemetrexed* като втора линия терапия. Анализ на подгрупите показва по-добра преживяемост от 5 месеца при болните с неплюскоклетъчна хистология (15.5 месеца спрямо 10.3 месеца, HR = 0.70) и еднаква преживяемост в групата с плускоклетъчна хистология.

По-високата ефективност на *pemetrexed* при аденокарцином вероятно се дължи на различната експресия на ензима тимидилат-синтетаза (TS) в различните хистологични подтипове на белодробния карцином. Тимидилат-синтетазата е основен таргет на *pemetrexed* вътре в туморната клетка и високите нива обуславят резистентност към терапия. При непровеждали химиотерапия болни с аденокарцином или плускоклетъчен белодробен карцином базисната експресия на гена и протеина на тимидилат-синтетаза са значимо по-високи при плускоклетъчни спрямо аденокарциноми.<sup>39</sup>

Описаните две изпитвания имат еднакви методологични недостатъци. Хетерогенността и непредсказуемостта на НДКБК правят трудно определянето на оптималното време за започване и за селектиране на болни, които ще имат полза от провеждането на поддържащо лечение.<sup>40</sup>

В японско изпитване 604 болни с напреднал НДКБК (стадий IIIВ/IV) са рандомизирани да получат 6 цикъла химиотерапия с платина-съдържащ дублет или 3 курса химиотерапия с платина-съдържащ дублет, последвана от *gefitinib* (250 mg перорално) до прогресия на болестта. Статистическо значимо подобрение на преживяемостта без прогресия е докладвана за болни, провели поддържащо лечение с *gefitinib* (HR, 0.68; 95% CI, 0.57-0.80;  $p < 0.001$ ). Получените резултати за общата преживяемост нямат статистическа значимост (HR, 0.86; 95% CI, 0.72-1.03;  $p = 0.11$ ). При анализ на подгрупите се установява, че болните с аденокарцином и на *gefitinib* имат значимо по-добра преживяемост спрямо болните само на химиотерапия ( $n = 467$ ; HR, 0.79; 95% CI, 0.65-0.98;  $p = 0.03$ ).<sup>41</sup>

Ролята на *erlotinib* в поддържащата терапия е проучена в две клинични изпитвания фаза III. В първото проучване 889 болни с напреднал НДКБК, непрогресирали след 4 цикъла платина-съдържаща химиотерапия, са рандомизирани за поддържаща терапия с *erlotinib* или плацебо. Основна цел на проучването е преживяемост без прогресия. С *erlotinib* е получен по-добър контрол на болестта на 12-та седмица (40.8% спрямо 27.4%), статистическо значимо подобрение на преживяемост без прогресия – 12.3 седмици спрямо 11.1 седмици (HR = 0.71;  $p = 0.000003$ ) и на общата преживяемост (12 месеца спрямо 11 месеца, HR 0.81, 95% CI: 0.70-0.95).<sup>42</sup> Второто изпитване сравнява *bevacizumab* и *erlotinib* спрямо *bevacizumab* и плацебо като поддържа-

ща терапия при болни с напреднал НДКБК, които са провели 4 цикъла химиотерапия плюс *bevacizumab* без прогресия на болестта или изразена токсичност. Анализът на данните показва сигнификантно увеличаване на преживяемостта без прогресия в полза на комбинацията (4.8 месеца спрямо 3.7 месеца; HR = 0.722; 95% CI: 0.592-0.881;  $p = 0.0012$ ).<sup>43</sup>

Поддържащо лечение със самостоятелно приложение на *pemetrexed* е нова утвърждаваща се лечебна възможност за болни с неплоскоклетъчен НДКБК, които са постигнали стационаране или ремисия на болестта след платина-съдържаща химиотерапия. В по-малка степен удължаване на преживяемостта е наблюдавано с *erlotinib*, но са необходими допълнителни изследвания за ролята на *EGFR*-мутациите в тази насока.

Наличните доказателства утвърждават поддържащия метод на лечение за тези болни, които понасят платина-съдържаща терапия без значими странични явления и които имат желание да продължат лечението. Все пак, за пациенти, понесли тежко първа линия химиотерапия, или тези, които предпочитат почивка след нея, стриктното проследяване и навременно започване на втора линия терапия остава съответна алтернатива.<sup>44</sup>

## Заключение

*Изводи с ниво на доказателственост I и степен на препоръчителност A.*

1. Платина-съдържащата химиотерапия подобрява преживяемостта, качеството на живот и симптомния контрол на болни с авансирал НДКБК с добър пърформанс статус (ECOG/Zubrod PS 0-1).

2. Първа линия терапия при болни с пърформанс статус 0 или 1 включва комбинация от два цитостатика. Режимите, съдържащи платинов препарат, се предпочитат поради по-висока честота на обективен отговор и малко по-добра обща преживяемост. Все пак, токсичността на платина-съдържащите режими може да бъде висока и платина не трябва да се прилага при болни с нарушени слух и бъбречна функция.

3. *Cisplatin* или *carboplatin* се предпочитат за първа линия терапия, комбинирани с цитостатици от трета генерация: *docetaxel*, *gemcitabine*, *paclitaxel*, *pemetrexed* и *vinorelbine*. Въпреки че с *cisplatin* може да се постигне по-висок обективен отговор, *carboplatin* предизвиква по-малко гадене, нефро- и невротоксичност.

4. Резултати от няколко мета-анализи показват, че несъдържащата платина комбинирана химиотерапия с трета генерация цитостатици може да се прилага, ако платиновата терапия е противопоказана. Повечето

проучвания показват по-нисък обективен отговор за несъдържащи платина комбинации, но близки честоти на преживяемост.

*Изводи с ниво на доказателственост II и степен на препоръчителност B.*

1. *Pemetrexed* се предпочита пред *gemcitabine* при болни с неплоскоклетъчна хистология поради постигната по-добра преживяемост в едно голямо рандомизирано клинично изпитване.

2. Голямо рандомизирано клинично изпитване показва удължаване на преживяемостта с добавяне на *cetuximab* към комбинацията *vinorelbine/cisplatin* при *EGFR*-експресиращи тумори и пърформанс статус 0-2, независимо от туморната хистология.

3. При възрастни и болни с пърформанс статус 2 трябва да се препоръчва монотерапия. При подобрени възрастни пациенти с пърформанс статус 0-2 може да се препоръча комбинирана химиотерапия. Въз основа на подгрупов анализ от големи клинични изпитвания с платина-съдържаща комбинация се постига същата честота на преживяемост, както при по-млади болни, но с увеличена токсичност.

4. Химиотерапия от първа линия трябва да се започва, когато болният е с добър пърформанс статус. Оптималният брой цикли е четири. При болни с обективен отговор не трябва да се прилагат повече от шест цикъла.

5. При болни с пърформанс статус 3-4 трябва да се прилагат най-добри поддържащи грижи (палиативно лечение).

*Извод с ниво на доказателственост II и степен на препоръчителност C.* Въз основа на резултати от две рандомизирани клинични изпитвания *bevacizumab* може да се прибави към комбинациите *paclitaxel/carboplatin* или *gemcitabine/cisplatin* при болни с неплоскоклетъчна хистология и добър пърформанс статус. Удължаване на преживяемостта се демонстрира само за режима *paclitaxel/carboplatin*. Задължителен е внимателен подбор на болни с оглед свързана с *bevacizumab* специфична токсичност.

*Извод с ниво на доказателственост III и степен на препоръчителност B.* Първа линия терапия с тирозинкиназни инхибитори (*erlotinib* или *gefitinib*) може да се препоръча при болни с *EGFR*-мутации в екзон 19 и/или 21.

*Извод с ниво на доказателственост V и степен на препоръчителност A.* При болни с пърформанс статус 3 и с *EGFR*-мутации на тумора може да бъде оправдано прилагането на лечение с тирозинкиназни инхибитори (*erlotinib* или *gefitinib*).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pfister DG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 330-353.
2. Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on chemotherapy for stage IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (36): 6251-6266.
3. Jemal A, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59 (4): 225-249.
4. Ginsberg MS, et al. Lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45 (1): 21-43.
5. Schiller JH, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346 (2): 92-98.

6. Scagliotti GV, et al. Italian Lung Cancer Project. Phase III randomized trial comparing three-platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (21): 4285-4291.
7. Kelly K, 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 (13): 3210-3218.
8. Fossella F, 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 (16): 3016-3024.
9. Delbaldo C, et al. Second or third additional chemotherapy drug for nonsmall cell lung cancer in patients with advanced disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD004569.
10. Breathnach OS, et al. Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: sobering results. *J Clin Oncol* 2001; 19 (6): 1734-1742.
11. Smith IE, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001; 19 (5): 1336-1343.
12. Socinski MA, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (5): 1335-1343.
13. von Plessen C, et al. Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2006; 95 (8): 966-973.
14. Park JO, et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (33): 5233-5239.
15. Barata FJ, et al. Optimal duration of chemotherapy in non-small cell lung cancer: multi center, randomized, prospective clinical trial comparing 4 vs 6 cycles of carboplatin and gemcitabine: P2-235. *J Thorac Oncol* 2007; 2 (Suppl. 4): S666.
16. Scagliotti GV, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (21): 3543-3551.
17. Scagliotti G, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies. *Oncologist* 2009; 14 (3): 253-263.
18. Olausson KA, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *New Engl J Med* 2006; 355 (10): 983-991.
19. Ceppi P, et al. ERCC1 and RRM1 gene expression but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non-small cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. *Ann Oncol* 2006; 17 (12): 1818-1825.
20. Bepler G, et al. RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 (29): 4731-4737.
21. Zheng Z, et al. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 356 (8): 800-808.
22. Sandler A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (24): 2542-2550.
23. Reck M, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227-1234.
24. Pirker R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373 (9674): 1525-1531.
25. Thatcher N, et al. Cetuximab plus platinum based chemotherapy as 1st-line treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of randomized phase II/III trials. *13<sup>th</sup> WCLC* 2009; A3.7.
26. Mok T, et al. Gefitinib of carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 1018-1022.
27. Shepherd FA, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-2103.
28. Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354-2362.
29. Hanna N, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-1597.
30. Shepherd FA, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-132.
31. Kim ES, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 1809-1818.
32. Jalal SI, et al. The role of maintenance chemotherapy in advanced nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2009; 21 (2): 110-115.
33. Belani CP, et al. Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol* 2003; 21 (15): 2933-2939.
34. Belani CP, Ramalingam S, Perry MC, et al. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every 3 weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (3): 468-473.
35. Westeel V, et al. Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (7): 499-506.
36. Brodowicz T, et al. Cisplatin and gemcitabine followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer* 2006; 52 (2): 155-163.
37. Fidiias PM, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (4): 591-598.
38. Ciuleanu T, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, doubleblind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374 (9699): 1432-1440.
39. Ceppi P, et al. Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer* 2006; 107 (7): 1589-1596.
40. Stinchcombe TE, Socinski MA. Treatment paradigms for advanced non-small cell lung cancer in the era of multiple lines of therapy. *J Thorac Oncol* 2009; 4 (2): 243-250.
41. Takeda K, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non small-cell lung cancer: Results of a West Japan



Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG0203). *J Clin Oncol* 2009 Dec 28. [Epub ahead of print].

42. Cappuzzo F, et al. SATURN: Efficacy and safety of erlotinib as firstline maintenance in NSCLC following non-progression with chemotherapy: results from the phase III SATURN study. *J Thorac Oncol* 2009; 4 (9 Suppl 1): S289. Abstract A2.1 and oral presentation at: 13th World Congress on Lung Cancer; July 31-August 4, 2009; San Francisco, CA.

43. Miller VA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2009; 27 (18s): 799s. Abstract LBA8002.

44. Stinchcombe TE. Maintenance therapy in non-small cell lung cancer. *Lancet* 2009; 374 (9399): 1398-1399.

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВАТ

# СЪВРЕМЕННА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ НА ДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

Д-р Светлана Ганчева

ОДОЗС – София

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И Р.

 MOPE 2010



АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

# Съвременна системна терапия на дребноклетъчен белодробен карцином

Д-р Светлана Ганчева

**Обзор:** Въпреки тенденцията към намаляване на заболеваемостта от дребноклетъчен белодробен карцином (ДКБК) през последните 25 години, не се наблюдава тенденция към увеличаване на преживяемостта, която не се е подобрила сигнификантно от въвеждане на комбинирана химиотерапия в края на 70-те години на ХХ век. Средната преживяемост при пациенти с ограничена болест е 15-20 месеца, а при пациенти с разпространена болест – 9-11 месеца, независимо

от проучването на различни терапевтични подходи през годините. Парадоксално е, че прогресът при тази системна болест се дължи на нововъведения в пълчелечebния подход при пациенти с ограничена болест. На този етап ДКБК се нарежда сред терапевтичните предизвикателства в онкологията, независимо от високия начален отговор към химио- и лъчелечение.

**ДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ (ДКБК)** е хистологична диагноза при около 12% от ежегодно диагностицираните 1.4 милиона с белодробен карцином.<sup>1</sup> Дребноклетъчният белодробен карцином е агресивна болест с уникално биологично поведение, за което са характерни ранно локорегионално и далечно метастазиране, често наличие на паранеопластични синдроми, но и висока чувствителност към химио- и лъчелечение.

в комплексния терапевтичен подход и приложение на профилактично краниално лъчелечение.

По отношение на системната терапия, независимо от очакванията, постигнатият напредък не е голям и от средата на 80-те години на ХХ век до момента единствената комбинация, утвърдила се като първа линия на лечение при пациенти с ОБ, е режимът *cisplatin/etoposide*. Този режим води до висока обективна степен на отговор (ОСО) към лечение, пълни ремисии в над 50%, средна обща преживяемост (ОП) над 14 месеца и показва най-добра толерантност в комбинация с лъчелечение.<sup>6-9</sup>

Най-важна стъпка в системното лечение на тази локализация е осъществена през 1969г., когато алкилиращият агент *cyclophosphamide* е приложен при група от 2000 пациенти във Veterans Administration Hospitals и за първи път е отчетено малко, но статистически значимо удължаване на преживяемостта (4.0 месеца спрямо 1.5 месеца,  $p = 0.0005$ ) при лечение с *cyclophosphamide*. Това е първото проучване, което демонстрира достоверно предимство от приложение на химиотерапия при пациенти с ДКБК.<sup>2</sup> През 1975 г. *Einhorn* доказва силата на комбинираната химиотерапия – триплетът *cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine* (CAV) води до висок отговор към лечение и пълни ремисии в над 20%.<sup>3</sup> В края на 70-те години на ХХ век интересът към комбинацията *cisplatin/etoposid* е предизвикан от ефекта, постигнат при прогресия след индукционно лечение с *cyclophosphamide*-базирани комбинации.<sup>4</sup> Повече от 30 години комбинираната химиотерапия е основен елемент в терапевтичното поведение при пациенти с ДКБК, осигурявайки отговор към лечението в 65-85% от случаите и пълни ремисии в 10-50% в зависимост от стадия.

В проспективно рандомизирано фаза III клинично проучване *Sundstrom et al.* сравняват ефективността на комбинацията *cisplatin/etoposide* (PE) спрямо *cyclophosphamide/epirubicin/vincristine* (CEV) при пациенти с ОБ, които получават лъчелечение от трети терапевтичен цикъл, а при постигната пълна ремисия – профилактично краниално лъчелечение. Проследяването е осъществено за период от пет години, а резултатите са категорични: две- и петгодишната преживяемост при лечение с *cisplatin/etoposid* (съотв. 14% и 5%,  $p = 0.0004$ ) са статистически значимо по-високи в сравнение с получените лечение с неплатина-базиран режим (съотв. 6% и 2%). Сигнификантно по-висока средна ОП е докладвана при приложение на платина-базиран дублет (14.5 месеца спрямо 9.7 месеца,  $p = 0.001$ ). Резултатите от това проучване с петгодишно проследяване утвърждават водещата роля на режима *cisplatin/etoposide* в комбинирания терапевтичен подход при пациенти с ОБ.<sup>9</sup>

## Системна терапия при ограничена болест

В ограничен стадий се диагностицират само около 30% от пациентите с ДКБК, като съществуващите терапевтични възможности осигуряват средна преживяемост 15-20 месеца, а двегодишната преживяемост е около 40%.<sup>5</sup> Основен стандарт в лечението на пациенти с ограничена болест (ОБ) е платина-базираната химиотерапия в комбинация с лъчелечение. В действителност напредъкът в терапевтичното поведение при този стадий се дължи основно на нововъведения в лъчелечението, където резултатите от клинични изпитвания дефинират ролята на съчетаното химиолъчелечение, фракционирането на дозата, ранното интегриране на лъчелечението

В клиничната практика доста често *cisplatin* се заменя с *carboplatin* с цел редуция на риска от гастроинтестинална, невро- и нефротоксичност. В обстоен обзор на рандомизирани клинични изпитвания фаза III е сравнена фармакологичната и клинична ефективност на *cisplatin* спрямо *carboplatin* при пациенти с редица локализации, включително и ДКБК. При ОБ се отчита статистически значимо по-висока преживяемост в клинични проучвания, в които са използвани *cisplatin*-базирани режими. Авторите на анализа правят извод, че ролята на *carboplatin* в системната терапия на пациенти с ОБ подлежи на по-нататъшни изследвания.<sup>10</sup> В рандомизирано клинично изпитване на 82 пациенти с ОБ

е сравнена ефективността на комбинацията *cisplatin/etoposid* спрямо *carboplatin/etoposid*. Отговор към лечението е получен при 76% от лекуваните с *cisplatin/etoposid* с 44 % пълни ремисии (ПР) спрямо 86% при *carboplatin/etoposid* с 37% ПР. Постигнатата обща преживяемост в двата стадия е съответно 12.5 месеца спрямо 11.8 месеца.<sup>11</sup> Аналогични показатели за сходна ефективност между двете комбинации са докладвани от *Okamoto et al.* въз основа на резултати, получени в рандомизирано проучване фаза II.<sup>12</sup> Трябва да се има предвид, че при пациенти с ОБ приложението на *carboplatin* се смята за недостатъчно проучено поради противоречиви резултати от клинични изпитвания и следва да се осъществява при наличие на сериозни контраиндикации за приложение на *cisplatin*.<sup>13</sup>

Достатъчно доказателства за еквивалентност на *cisplatin* и *carboplatin*, получени в рандомизирани клинични изпитвания фаза III, съществуват за пациенти с разпространена болест (РБ), където приложението на *carboplatin* е приемлива терапевтична алтернатива.<sup>13, 14</sup>

### Системна терапия при разпространена болест

В стадий на разпространена болест (РБ) се диагностират около 60% от пациентите с ДКБК. Химиотерапията е основен метод на лечение при пациенти в този стадий, осигурявайки висока ОСО в 60-80% от случаите, но средна ОП от 9 до 11 месеца и двегодишна преживяемост, която не надхвърля 5%.

Комбинацията *cisplatin/etoposide* е приета за основна първа линия на лечение при пациенти с РБ.<sup>2</sup> Мета-анализ на 19 рандомизирани клинични проучвания с 4054 пациенти показва, че лекуваните с цисплатина-базиран режим имат по-висока ОСО и сигнификантно по-висока ОП.<sup>15</sup> Предимствата на комбинацията *cisplatin/etoposide* са потвърдени и от два големи мета-анализа на 57 клинични проучвания.<sup>16, 17</sup>

*Sundstrom et al.* рандомизират 222 пациенти с РБ в две терапевтични рамена – *cisplatin/etoposid* (РЕ) и *cyclophosphamide/epirubicin/vincristin* (СЕV). Анализът на резултатите показва липса на статистически значима разлика както по отношение на средната преживяемост (8.4 месеца спрямо 6.5 месеца,  $p = 0.21$ ), така и по отношение на две- и петгодишната преживяемост (съотв 4% спрямо 2% и 2% спрямо 1%) между цисплатина-базиран и цисплатин-несъдържащия режим.<sup>9</sup>

Изследователите от Southeastern Cancer Study Group не намират сигнификантна разлика в средната преживяемост (съотв. 8.3, 8.6 и 8.1 месеца) при 437 пациенти с РБ, рандомизирани на лечение с *cisplatin/etoposid* (РЕ), *cyclophosphamide/doxorubicin/vincristin* (CAV) и алтерниращо приложение на CAV/РЕ. Наблюдава се статистически незначима тенденция към удължаване на времето до прогресия (ВДП) (съотв. 4.3, 4.0 и 5.2 месеца). Допълнителен извод от това проучване е, че четири цикъла на лечение с РЕ са с ефективност, сравнима с шест цикъла с CAV.<sup>18</sup>

Съществуват достатъчно доказателства, получени в рандомизирани клинични изпитвания фаза III за екви-

валентния ефект на *cisplatin* и *carboplatin* при пациенти с РБ.<sup>13</sup> *Carboplatin* е приемлива алтернатива на *cisplatin* при наличие на контраиндикации за активна хидратация или компрометирана бъбречната функция.

Замяната на *etoposide* с *irinotecan* в основната комбинация дава противоречиви резултати. В проучване на Japan Clinical Oncology Group комбинацията *cisplatin/irinotecan* води до статистически достоверно удължаване на ОП с 3.4 месеца в сравнение с *cisplatin/etoposide*.<sup>19</sup> За съжаление, тези резултати не са потвърдени от две големи рандомизирани клинични изпитвания фаза III, проведени в САЩ, които не намират сигнификантна разлика в отговора към лечение и в ОП при субституция на *etoposide* с *irinotecan*.<sup>20, 21</sup> Вероятно разликата в резултатите между двете проучвания се дължи на вариации на гени, кодиращи ензими, които участват в метаболизма на *irinotecan*, и са различни при Азиатска и Кавказка раси.<sup>1</sup> В едно рандомизирано клинично изпитване фаза III ( $n = 220$ ) комбинацията *carboplatin/irinotecan* води до малко, но сигнификантно удължаване на средната ОП в сравнение с режима *carboplatin/etoposide* (8.5 срещу 7.1 месеца,  $p = 0.02$ ) при съпоставим токсикологичен профил, което дава основание тя да бъде включена в някои препоръки за лечение.<sup>22</sup>

В най-голямото до момента клинично проучване фаза III при пациенти с ДКБК *Escardt et al.* рандомизират 859 химионаивни пациенти с РБ в две рамена: *cisplatin/etoposide* и *cisplatin/topotecan*. Докладваната ОП е идентична при двете терапевтични рамена (40.3 спрямо 39.3 седмици,  $p = 0.48$ ). Малка, но статистически достоверна разлика има във ВДП – 25.1 спрямо 24.1 седмици в полза на комбинацията *cisplatin/etoposid* ( $p = 0.02$ ).<sup>23</sup>

С цел подобряване на изхода от лечение с налични противотуморни средства при пациенти с ДКБК са използвани редица стратегии, които са обект на клинични изпитвания. Към тези подходи се отнасят: разширяване на схемата, поддържащо лечение, циклично алтерниране на два терапевтични режима, повишаване на интензивността и плътността на дозата.

### Прибавяне на трети медикамент към основния дублет

Разширяване на схемата с прибавяне на трети медикамент към стандартния платина-базиран терапевтичен режим не демонстрира предимства както при пациенти с ОБ, така и при РБ. Резултатите за ефективност на монотерапията с *paclitaxel*, получени в две клинични изпитвания фаза II, дадоха старт на рандомизирани проучвания за оценка на ефективността и безопасността на режима *paclitaxel/cisplatin(carboplatin)/etoposide*.<sup>24</sup> *Mavroudis et al.* рандомизират 133 пациенти в две рамена: *cisplatin/etoposide/paclitaxel* (ТЕР) спрямо *cisplatin/etoposide* (РЕ). Поради висока токсичност и смъртност (13%) при пациенти, лекувани с тройната комбинация, проучването е прекратено рано, като не е отчетена статистически значима разлика в отговора към лечението, ОП и еднагодишна преживяемост.<sup>26</sup> В друго голямо рандомизирано клинично изпитване с включени 587 нелекувани пациенти с РБ комбинацията *paclitaxel/*

*cisplatin/etoposide* (РЕТ) не успява да покаже сигнификантно предимство по отношение на ОП (9.9 месеца при РЕ спрямо 10.6 месеца при РЕТ,  $p = 0.169$ ). Фатална неприемлива токсичност е наблюдавана при 6.5% от пациентите, получили лечение с тройната комбинация, в сравнение с 2.4% при приложението на РЕ.<sup>27</sup>

Алкилиращият агент *ifosphamide* притежава по-малък миелосупресивен потенциал от *cyclophosphamide* и значителна активност при самостоятелно приложение. В рандомизирано клинично изпитване, сравняващо комбинацията *ifosphamide/cisplatin/etoposide* (VIP) с *cisplatin/etoposide* (РЕ), в което са включени пациенти с ОБ и РБ, не се установява статистически достоверна разлика в преживяемостта.<sup>28</sup> Обратно, друго проучване с 171 пациенти докладва малко, но сигнификантно предимство по отношение на ОП (9.0 месеца спрямо 7.3 месеца,  $p = 0.045$ ) за триплета VIP, а двегодишната преживяемост е 13% спрямо 2% в полза на тройната комбинация.<sup>29</sup>

### Продължителност на системна терапия

През 1984 г. *Feld et al.* докладват резултати от голямо клинично изпитване, демонстриращо, че шест цикъла САВ (*cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine*) в комбинация с лъчелечение водят до преживяемост, идентична с преживяемостта, получена при приложение на 12 цикъла поддържаща терапия.<sup>30</sup> Впоследствие голям брой рандомизирани клинични изпитвания се опитват да намерят отговор на въпроса има ли потенциал за удължаване на преживяемостта чрез поддържаща системна терапия. В мета-анализ на *Sculier et al.* са включени 13 рандомизирани клинични проучвания. Едно от тях показва статистически сигнификантна разлика в преживяемостта в полза на поддържаща терапия; пет проучвания докладват подобряване на преживяемостта при определена подгрупа пациенти, получавали поддържаща системна терапия; едно проучване установява статистически значимо по-ниска преживяемост в групата с поддържащо лечение и шест проучвания докладват сходни резултати.<sup>31</sup> Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) провежда проучване, в което 402 пациенти с РБ, при които е отчетена частична ремисия или стабилна болест, са рандомизирани в две рамена: четири цикъла поддържаща терапия с *topotecan* или наблюдение. Въпреки че поддържащото лечение с *topotecan* подобрява сигнификантно ВДП (3.7 месеца спрямо 2.3 месеца,  $p < 0.001$ ), липсва разлика по отношение на ОП (9.3 месеца спрямо 8.9 месеца,  $p = 0.43$ ). Противно на очакванията поддържащото лечение с *topotecan* не води и до редукция на риска от възникване на метастази в централна нервна система.<sup>32</sup>

Анализ на резултати от четири големи рандомизирани изпитвания показва, че поддържащата системна терапия след четири-шест цикъла на индукционно лечение не води до подобряване на ОП при пациенти с ОБ или РБ, отговорили на индукционния режим.<sup>33-36</sup>

### Алтерниращ подход

Разпознаването на туморната хетерогенност, както и невъзможността за изпълнение на терапевтични режими, включващи повече от три-четири медикамента поради припокриваща се токсичност, насочиха интереса към алтерниращо приложение на химиотерапевтични комбинации. Според модела на *Goldie and Goldman*, ако два еквивалентно ефективни и притежаващи некръстосана резистентност режима се приложат алтерниращо един след друг, се очаква по-голяма ефективност от алтернирането им на всеки три цикъла.<sup>37</sup> *Roth et al.* изследват 437 пациента с РБ в рандомизирано изпитване, сравняващо четири цикъла *cisplatin/etoposide* (РЕ), шест цикъла *cyclophosphamide/doxorubicin/vincristin* (САВ) и алтерниращо приложение на САВ и РЕ до шест терапевтични цикъла. Въпреки статистически незначимата тенденция към подобряване на ВДП (съотв. 4.3, 4.0 и 5.2 месеца,  $p = 0.052$ ), липсват сигнификантни различия в отговора към лечението (съотв. 61%, 51% и 59%) и средната преживяемост (съотв. 8.6, 8.3 и 8.1 месеца). Авторите правят заключение, че алтерниращото приложение няма терапевтични предимства в сравнение с всеки един от двата режима, приложени самостоятелно.<sup>38</sup> Ефективността на алтерниращия подход е обект на изследване в редица клинични изпитвания и при пациенти с ОБ. National Cancer Institute (NCI) на Канада рандомизира 300 пациенти в две рамена: три цикъла САВ, последвани от три цикъла РЕ, спрямо алтернирането на САВ с РЕ. Не се намира достоверна разлика както по отношение на отговора към лечението, така и по отношение на ВДП и ОП.<sup>39</sup>

*Wolf et al.* рандомизират 3341 пациента с ОБ и РБ на лечение с *ifosphamide/etoposide* (IE) алтерниращо с *cyclophosphamide/doxorubicin/vincristin* (САВ) и ориентирано спрямо постигнатия ефект на лечение с IE, до максимален отговор с последващо превключване на САВ. При пациенти с ОБ постигнатата средна преживяемост е 12.5 месеца в рамото с циклично алтерниране спрямо 12.3 месеца при другото рамо. За пациенти с РБ средната преживяемост е съответно 8.5 спрямо 9.1 месеца. Авторите правят извода, че цикличното алтерниране според хипотезата на *Goldie and Goldman* няма предимства пред секвенционално приложение.<sup>40</sup>

### Повишаване интензивността на дозата

След повече от четвърт век интензивни изследвания ролята на повишаване на интензивността на дозата, като метод за подобряване прогнозата на пациенти с ДКБК, остава дискусабилна. През 1984 г. *Hruniuk and Bush* въвеждат понятието *интензивност на дозата* (DI), дефинирано като количество, въведено за единица време. Според тази концепция, интензификация може да се постигне както чрез покачване на дозата, така и чрез покачване плътността на дозата, т.е. намаляване на интервала между терапевтичните курсове.<sup>41</sup> Обаче, мета-анализ на 60 клинични проучвания върху пациенти с ОБ и РБ намира ограничена и противоречива корелация



ция между интензивност на дозата, отговор към лечението и средна преживяемост.<sup>42</sup> Голям брой клинични проучвания се опитват да установят дали повишаването на интензивността на дозата подобрява преживяемостта при пациенти с ДКБК. В клинично проучване върху 298 пациенти с РБ се сравнява стандартна спрямо интензифицирана доза *cyclophosphamide/doxorubicin/vincristin* (CAV); резултатите показват увеличена токсичност и липса на статистически значима разлика в ОП между двете рамена (29.3 спрямо 34.7 седмици,  $p > 0.05$ ).<sup>43</sup> *Ichde et al.* извършват рандомизирано сравнение между висока и стандартна доза *cisplatin/etoposide* (PE) при пациенти с РБ и правят извод, че липсва терапевтична полза от увеличаване на планираната доза с 67% (средна преживяемост 10.7 спрямо 11.4 месеца,  $p = 0.68$ ).<sup>44</sup> В друго изпитване 403 пациенти са рандомизирани да получат шест цикъла *cyclophosphamide/doxorubicin/etoposide* (CAE) през интервал от три (група С) или две седмици на фона на гранулоцитен колони-стимулиращ фактор (G-CSF) (група G). На практика интензивността на дозата при пациенти от група G се увеличава с 34%. Анализът на резултатите показва сигнификантно по-висока преживяемост в група G (47% дванадесетмесечна преживяемост спрямо 39% в група С,  $p = 0.04$ ). Авторите докладват повишена честота на тромбоцитопении и необходимост от хемотрансфузии и трансфузии на тромбоцитна маса при пациентите в група G, като качеството на живот (QOL) е съпоставимо между двете групи.<sup>45</sup>

Все още резултатите от рандомизирани клинични проучвания не са достатъчни, за да определят мястото на интензивизирането на дозата в стандартното лечение на пациенти с ДКБК извън рамките на клинични проучвания.

### Втора линия системна терапия

Дребноклетъчният белодробен карцином е химиочувствителен тумор с висок отговор към първа линия на лечение. Пълна ремисия (CR) се постига при 45-75% от пациентите с ОБ и при 20-30% от РБ. Но отговорът към лечението в по-голямата част от случаите е краткотраен и рецидиви настъпват в рамките на 1-2 години. Установено е, че 80% от пациентите с ОБ и почти всички с РБ рецидивират или прогресират.<sup>46, 47</sup> Част от тези пациенти са все още с добър пърформанс статус и са кандидати за втора линия системна терапия. Отговорът към втората линия на лечение е в пряка зависимост от ефекта, постигнат от индукционния режим, преживяемостта без прогресия (ПБП), остатъчната токсичност и пърформанс статуса на пациента. Преживяемостта без прогресия е основен прогностичен и предиктивен фактор за чувствителността към втора и последваща линии на лечение, въз основа на който се дефинират две категории пациенти.<sup>48</sup> Прогресирали или рецидивирали до три месеца от приключване на първа линия се определят като резистентни, а рецидивирали или прогресирали след повече от три месеца от приключва-

не на първа линия – като чувствителни. При последните степен на обективен отговор към индукционния химиотерапевтичен режим се очаква в около 50%, но за сметка на по-висока токсичност.<sup>49</sup>

Инхибиторът на топоизомеразата I *topotecan* е един от най-изследваните в клинични изпитвания кандидати за втора линия на лечение. Изследователите се базират на идеята за ъпрегулация на ензима топоизомеразата I при пациенти, предварително третирани с инхибитори на топоизомеразата II, както е *etoposide*, в резултат на което инхибиторите kd топоизомеразата I биха били по-активни.<sup>50</sup> Едно рандомизирано изпитване фаза III сравнява *topotecan* и най-добри поддържащи грижи при чувствителни или резистентни пациенти с рецидив. Отчита се статистически достоверно по-висока средна преживяемост при болни, получавали *topotecan* (25.9 спрямо 13.9 седмици), по-висока шестмесечна преживяемост при лекувани с *topotecan* (49% спрямо 26%), както и по-добро качество на живот и контрол над симптоми. Сигнификантна полза по отношение на преживяемостта се отчита при субгрупа болни с ПБП  $\leq 60$  дни (23.3 спрямо 13.2 седмици).<sup>51</sup>

*Topotecan* се използва в перорална и парентерална форма, като и двата начина на приложение водят до несигнификантни различия на клинична активност и профил на токсичност.<sup>52, 53</sup>

В рандомизирано проучване фаза III е сравнена ефективността на *topotecan* спрямо комбинацията *cyclophosphamide/doxorubicin/vincristin* (CAV), приложени като втора линия при пациенти, прогресирали най-малко шестдесет дни след приключване на първа терапевтична линия. Не се намира статистически значима разлика в средна преживяемост (25.0 спрямо 24.7 седмици,  $p = 0.552$ ) и средно ВДП (13.3 спрямо 12.3 седмици) между двете рамена. При лекувани с *topotecan* е наблюдавано сигнификантно подобрене на симптомите и качеството на живот ( $p < 0.043$ ), но и по-голяма хематологична токсичност – тромбоцитопения и анемия от 3-4 степен ( $p < 0.001$ ).<sup>54</sup>

### Нови перспективи

*Amrubicin*. Това е синтетичен антрациклин и мощен инхибитор на топоизомеразата II, който притежава по-изразена противотуморна активност *in vitro* от своите производни, значително по-ниска кардиотоксичност от *doxorubicin* в експериментални модели и вече е одобрен в Япония за лечение на пациенти с ДКБК. Приложена като първа линия на лечение при пациенти с РБ, комбинацията *amrubicin/cisplatin* води до отговор към лечение в 88% и средна ОП от 13.6 месеца.<sup>55</sup> Рандомизирани клинични проучвания са в ход, за да определят мястото на *amrubicin* в лечението на пациенти от други етнически групи. На годишния конгрес на ASCO 2010 бяха изнесени резултатите от рандомизирано клинично проучване фаза II, в което 88 нелекувани пациенти с РБ са рандомизирани в три рамена: лечение с *amrubicin*, комбинация *amrubicin/cisplatin* и стандартен режим с *cisplatin/etoposide*. Отгово-



рили на лечението са 61% от пациентите в първо рамо, 77% от пациентите, лекувани с *amrubicin/cisplatin*, и 63% от получените комбинация *cisplatin/etoposide*.<sup>56</sup>

**Picoplatin.** Това е платинов аналог, чиято молекула е модифицирана с цел преодоляване на резистентността и намаляване на невро- и нефротоксичността, характерна за платиновите съединения. SPEAR е рандомизирано клинично проучване фаза III, изпитващо ефективността и безопасността на *picoplatin* в комбинация с най-добри поддържащи, спрямо най-добри поддържащи грижи при пациенти с ДКБК, рефрактерни или прогресирали до шест месеца от приложението на първа линия платина-съдържаща химиотерапия. Анализът на предварителните резултати показва, че сигнификантно подобряване на преживяемостта се наблюдава при рефрактерни пациенти (18 спрямо 14 седмици). Преживяемостта без прогресия в рамото с *picoplatin* е 9 спрямо 7 седмици в рамото с най-добри поддържащи грижи ( $p = 0.03$ ), а ВДП – 11 спрямо 7 седмици ( $p = 0.02$ ).<sup>57</sup>

**Таргетна терапия.** При значителните успехи, постигнати от приложение на таргетната терапия при някои локализации, съвсем логични са опитите въздействие върху редица клетъчно-сигнални пътища, ангажирани в патогенезата на ДКБК. Две клинични проучвания фаза II съобщават резултати от приложение на моноклоналното анти тяло срещу VEGF *bevacizumab* при пациенти с нелекуван ДКБК. Полученият отговор към лечението е 69-74%, а докладваната средна преживяемост – 11.7 месеца. Нивата на VEGF и PDGF не показват корелация с отговора към леченето, ОП и ПБП.<sup>58,59</sup>

**Vandetanib (ZD6474),** инхибитор на тирозин-киназния домейн на VEGF и EGFR рецептори, е прилаган като поддържаща терапия в двойно-сляпо рандомизирано клинично проучване фаза II при пациенти с пълна или частична ремисия от индукционен терапевтичен режим. Липсва статистически достоверно удължаване на ОП и ПБП при приложението на *vandetanib* (ZD6474).<sup>60</sup>

Тирозин-киназният инхибитор на EGFR *gefitinib* е прилаган при рефрактерни случаи и пациенти с чувствителен рецидив, без да доведе до отговор към лечението.<sup>61</sup>

Свързвайки се с рецептора си, IGF1 повишава антиапоптозния ефект чрез активация на клетъчно-сигнал-

ния път PIK3-AKT1-FRAP1, който участва в медиране на резистентност към таргетни агенти при ДКБК. *Temsirolimus* инхибира FRAP1 и е прилаган в клинично проучване при пациенти с РБ, отговорили на индукционен режим. За съжаление, не се отчита отговор към лечението и удължаване на ПБП.<sup>62</sup>

Инхибиторът на тирозин-киназния домейн на *alb, c-kit* и PDGF-R *imatinib* показва *in vitro* инхибиране на растежа на клетъчни линии от ДКБК. Четири клинични проучвания фаза II докладват резултати от приложението на *imatinib* при нелекувани или рецидивирали пациенти с ДКБК: установява се липса на противотуморна активност от приложението на *imatinib* при тази локализация.<sup>63-66</sup>

Матриксните металпротеинази (MMPs) са фамилия ензими, които са отговорни за ремоделиране и за морфогенни процеси на екстрацелуларните тъкани и изпълняват определена роля в туморното развитие и прогресия. Увеличената експресия на MMPs е идентифицирана като негативен предиктор за преживяемостта при дребноклетъчен карцином. Два инхибитора на MMPs (*marimastat* и *tanomastat*) са изследвани като консолидираща терапия в две рандомизирани проучвания фаза III при пациенти с ДКБК, отговорили на индукционен режим. И двете проучвания докладват негативно въздействие на MMPs-инхибиторите по отношение на безопасност и качеството на живот, без да водят до удължаване на преживяемостта.<sup>67</sup>

Поради биологията и системния характер на ДКБК най-големи надежди се възлагаха на химиотерапията, където съществуват възможности за промяна на лекарствени комбинации, на ритъма на приложение и на дозовите варианти. Факт е, че редица нови подходи в опитите за терапевтично повлияване на ДКБК не успяха да променят съществуващия стандарт, а редица обещаващи молекули не показаха достатъчна активност в клинични условия, въпреки рационалния подход. Но тази първа генерация клинични проучвания поставя само начало и с напредъка в разбирането на молекулярните механизми на канцерогенеза вероятно предстои дефиниране на оптимален терапевтичен подход.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Puglisi M, et al. Treatment options for small-cell lung cancer – do we have more choice? *B J Cancer* 2010; 102: 629-638.
2. Green RA, et al. Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Am J Med* 1969; 46: 516-525.
3. Einhorn LH, et al. Improved chemotherapy for small-cell undifferentiated lung cancer *JAMA* 1976; 235: 1225-1226.
4. Evans WK. Etoposide and cisplatin: an effective treatment in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3: 65-71.
5. Osterlind K et al. Long-term disease free survival in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1307-1313.
6. Evans WM, et al. VP-16 and cisplatin as first line-therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1471-1477.
7. Jackman DM, et al. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2005; 366: 1385-1396.
8. Einhorn LH, et al. Cisplatin plus Etoposide consolidation following cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine in limited small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 451-456.
9. Sundstrom S, et al. Cisplatin and Etoposide regimen is superior to Cyclophosphamide, Epirubicin, and Vincristin regimen in small-cell lung cancer: Results from a randomized phase III trial with 5 years follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 24: 4665-4672.
10. Ronald S, et al. Adjei review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17: 409.

11. Skarlos DV, et al. Randomised comparison of etoposide-cisplatin vs etoposide-carboplatin and irradiation in small cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1995; 5: 501-607.
12. Okamoto H, et al. Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 35-40.
13. NCCN Clinical practice guidelines in Oncology, 2010.
14. Okamoto H, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007; 97: 162-169.
15. Pujol JL, et al. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000; 83(1): 8-15.
16. Bergman T, et al. A meta-analysis of the role of etoposide (VP-16) and cisplatin (CDDP) in small-cell lung cancer with a methodology assessment. *Eur J Cancer* 1999; 35: s248.
17. Chute JP, et al. Twenty years of phase III trials for patient with extensive stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1794-1801.
18. Roth BJ, et al. Randomised study of cyclophosphamide, doxorubicin and vincristin versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in Small cell lung cancer: a phase III trial of Southeastern Cancer Study group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 82-291.
19. Noda K, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive stage small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 85-91.
20. Hanna N, et al. Randomised phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposid/cisplatin in patients with previously untreated extensive stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2038-2043.
21. Natale RB, et al. SO 124: A randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin (IP) with etoposide/cisplatin (EP) in patients with previously untreated extensive stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 7512.
22. Hermes A, et al. Irinotecan plus Carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive stage small cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4261-4267.
23. Escardt JR, et al. Comparable activity with oral Topotecan/ Cisplatin as treatment for chemotherapy – naïve patients with extensive disease small cel lung cancer: final results of a randomized fase III trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2044-2051.
24. Ettinger DS, et al. Phase II study of paclitaxel in patient with extensive disease small cell lung cancer: an ECOG study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1430-1435.
25. Kirschling RJ, et al. A phase II trial of taxol and GCSF in previously untreated patients with extensive stage small- cell lung cancer (abstr.1076). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 326.
26. Mavroudis D, et al. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first line treatment in patient with small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001; 12 (4): 463-470.
27. Niell HB, et al. A randomized phase III intrgroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony – stimulating factor in patient with extensive stage small-cell lung cancer. Cancer and Leucemia Group B Trial 9732. *J Clin Oncol* 2005; 23 (16): 3752-3759.
28. Loehrer PJ, et al. Etoposide, Iphosphamide and Cisplatin in extensive small- cell lung cancer. *Cancer* 1992; 69: 669.
29. Loehrer PJ, and al. Etoposide plus cisplatin with or without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2594-2599.
30. Feld R, et al. Combined modality induction therapy without maintenance chemotherapy for small cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1984; 2: 294.
31. Sculier JP, et al. Maintenance chemotherapy for small cell lung cancer: a critical review of the literature. *Lung Cancer* 1998; 19: 141-151.
32. Schiller JH, et al. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593 – a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2114-2122.
33. Sculier JP, et al. Randomized trial comparing induction chemotherapy versus induction chemotherapy followed by maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer. European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1996; 14 (8): 2337-2344.
34. Giaccone G, et al. Maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer: long-term results of a randomized trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993; 11 (7): 1230-1240.
35. Bleehen NM, et al. A randomised trial of three or six courses of etoposide cyclophosphamide methotrexate and vincristine or six courses of etoposide and ifosfamide in small cell lung cancer (SCLC). I: Survival and prognostic factors. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1993; 68 (6): 1150-1156.
36. Controlled trial of twelve versus six courses of chemotherapy in the treatment of small-cell lung cancer. Report of the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1989; 59: 584-590.
37. Goldie JH, Goldman AJ. Rationale for the use of alternatingq non-cross resistant chemotherapy. *Cancer Treatment Rep* 1982; 66: 439.
38. Roth BJ, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: A phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 282-291.
39. Feld R, et al. Canadian multicenter tandomised trial comparing sequential and alternating administration of two non- cross-resistant chemotherapy combinations in patient with limited disease small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1401.
40. Walf H, et al. Cyclic-altrnating versus response-oriented chemotherapy in small cell lung cancer: a German multisenter randomized trial of 321 patients. *J Clin Oncol* 1991; 9: 614.
41. Hruniuk W, Bush H. The importance of dose intensity in chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1281.
42. Klassa RJ, et al. Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regiments in small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1991; 9: 499.
43. Jhonson LH, et al. A randomized comparison of high-dose versus conventional dose cyclophosphamide, doxorubicin, Vincristin for ESCLC: a phase III trial of SCCG. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1731-1738.
44. Ichde I, et al. Prospective randomized compatison of high-dose and standart dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with ESCLC. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2022.
45. Improving survival without reducing QOL in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with GCSF support: Result of a British Medical Research Council

Multicenter Randomised trial. *J Clin Oncol* 2000; 2: 395.

46. Ardizzoni A. Topotecan in the treatment of recurrent small sell lung cancer; an update. *Oncologist* 2004; 9 (Suppl): 4-13.

47. Clarc R, Ihde DC. Small-cell lung cancer: treatment progress and prospects. *Oncology* 1998; 2: 647-658.

48. Kim YH, et al. Performance status and sensitivity to first-line chemotherapy are significant prognostic factor in patients with recurrent small cell lung cancer receiving second line chemotherapy. *Cancer* 2008; 113: 2518-2523.

49. Postmus PE, et al. Retreatment with the induction regiment in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23 (9): 1409-1411.

50. Julie R, et al. The role of Topotecan in the treatment of small cell lung cancer. *The Oncologist* 1998; 3: 11-14.

51. O' Brien ME, et al. Phase III study compared supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 (34): 5441-5447.

52. von Pawel J, et al. Phase ii comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosnsitive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1743-1749.

53. Eckardt JR, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (15): 2086-2092.

54. von Pawel J, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristine for treatment of recurrent small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 658-667.

55. Puglisi M, et al. Treatment options for small cell lung cancer – do we have more choice? *British J of Cancer* 2010; 102: 628-638.

56. ASCO Annual Meeting 2010, abstract 7052.

57. Ciuleanu T, et al. Randomized phase III study (SPEAR) of picoplatin plus best supportive care (BSC) or BSC alone in patients (pts) with SCLC refractory or progressive within 6 months after first-line platinum-based chemotherapy, ASCO 2010, abstract 7002.

58. Sandler A, et al. A phase II study of cisplatin (P) plus etoposide

(E) plus bevacizumab (B) for previously untreated extensive stage small cell lung cancer (SCLC) (E3501): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group [abstract 7564]. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S).

59. Ready N, et al. CALGB 30306: a phase II study of cisplatin (C), irinotecan (I) and bevacizumab (B) for untreated extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) [abstract 7563]. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S).

60. Arnold AM, et al. Phase II study of vandetanib or placebo in small-cell lung cancer patients after complete or partial response to induction chemotherapy with or without radiation therapy: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.20. *J Clin Oncol* 2007; 25 (27):427.

61. Morinaga R, et al. Sequential occurrence of non-small cell and small cell lung cancer with the same EGFR mutation. *Lung Cancer* 2007; 58 (3): 411-413.

62. Randya KJ. Patients with extensive-stage small-cell lung cancer who have responding or stable disease after induction chemotherapy: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1500). *J Thorac Oncol* 2007; 2 (11): 1036.

63. Johanson BE, et al. Phase II study of imatinib in patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5880-5887.

64. Dy GK, et al. A phase II trial of imatinib (ST1571) in patients with c-kit expressing relapsed small-cell lung cancer: a CALGB and NCCTG study. *Ann Oncol* 2005; 16 (11):1811-1816.

65. Spigel DR, et al. Irinotecan, carboplatin, and imatinib in untreated extensive-stage small-cell lung cancer: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Thorac Oncol* 2007; 2 (9): 854.

66. Schneider BJ, et al. Phase II trial of imatinib maintenance therapy after irinotecan and cisplatin in patients with c-kit positive extensive-stage small cell lung cancer (ES SCLC) [abstract 17089]. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18S).

67. Rossi A, et al. Maintenance or consolidation therapy in small cell lung cancer ( SCLC) with non chemotherapeutic agents: asystematic overview. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl. 5): v139.

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРЕКОСВАВАТ

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА



СА  
СЪЧЕТАНО ТОРАКАЛНО ХИМИОЛЪЧЕЛЕНИЕ  
ПРИ ОГРАНИЧЕН СТАДИЙ НА ДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН  
БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

Доц. д-р Лена Маринова, д.м.

Медицински университет – Варна

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

# Съчетано торакално химиолъчелечение при ограничен стадий на дребноклетъчен белодробен карцином

Доц. д-р Лена Маринова, д.м.

**Обзор:** Дребноклетъчният белодробен карцином (ДКБК) представлява 20-25% от всички белодробни карциноми. Основният проблем при ограничен стадий на ДКБК е незадоволителен локален туморен контрол (ЛТК), две- и тригодишна обща преживяемост (ОП). След хиперфракционирано торакално лъчелечение (ТЛЛ), съчетано с химиотерапия (*cisplatin/etoposide*), редица рандомизирани проучвания и мета-анализи отчитат достоверно повишена ОП от 19 месеца

ДРЕБНОКЛЕТЪЧНИЯТ БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ (ДКБК) представлява 20-25% от всички белодробни карциноми. Само 25% от него се диагностицират в ограничен стадий, останалата част от пациентите са в разпространен стадий (с интра- и/или екстраторакално метастазирание). Основният проблем при ограничен стадий е бърза локална и далечна прогресия и незадоволителни лечебни резултати след химиотерапия. Поради необходимост от повишаване на локалния туморен контрол (ЛТК) и общата преживяемост (ОП) при ограничен стадий на ДКБК се налага въвеждане на самостоятелно торакално лъчелечение (ТЛЛ), а в последствие – и ТЛЛ, съчетано с химиотерапия.

## Преглед на доказателствената медицина

Торакалното лъчелечение подобрява преживяемостта на пациенти с ограничен стадий.<sup>1</sup> Мета-анализ показва, че ТЛЛ редуцира локалните рецидиви до 25-30% и повишава две- и тригодишната преживяемост с 5-7%.<sup>2-5</sup> Най-често прилаган режим е комбиниране на химиотерапия (*cisplatin/etoposide*) с ТЛЛ. Отчита се средна обща преживяемост (ОП) – 18-24 месеца, двегодишна преживяемост – 40-50%, повишен локален туморен контрол (ЛТК) с 25% при < 3% терапевтична смъртност.<sup>4,5</sup> Назначаването на ТЛЛ включва следните компоненти: (1) комбиниране (едновременно или последователно провеждане) на ТЛ с химиотерапия (ХТ); (2) ранно или късно съчетаване на ТЛЛ с химиотерапия; (3) определяне на оптимален клиничен мишенен обем (КМО) (туморен обем, подлежащ на лъчелечение) чрез компютър-томография (КТ); (4) определяне на оптимално ефективна сумарна обща огнищна доза (ООД); (5) фракциониране на съчетаното химиолъчелечение (конвенционално, хиперфракционирано или акцелерирано).

Рандомизирано изпитване сравнява самостоятелно проведеното ТЛЛ със съчетаването му с химиотерапия и отчита, че съчетаването достоверно подобрява преживяемостта.<sup>6</sup> Общото изискване при селекция на пациенти за съчетано химиолъчелечение са добра белодробна функция и добър пърформанс статус (ECOG PS).

Рандомизирано изпитване сравнява лечебните резултати при ТЛЛ, ранно съчетано с химиотерапия на втори и шести химиотерапевтичен цикъл, отчита значимо подобрени ЛТК и ОП след ранно съчетано химиолъчелечение и препоръчва ранно комбиниране (още през първи или втори

на 23 месеца, подобрена петгодишна преживяемост от 16% на 26%, двегодишна ОП – 60% и ЛТК – 91% при по-висока честота на ранни лъчеви езофагити (3-4 степен). Торакалното лъчелечение, съчетано с химиотерапия, се препоръчва при пациенти с добър пърформанс статус (PS 0-1), добри функционални белодробни показатели и ранно включване (още през първи или втори цикъл на химиотерапия).

цикъл).<sup>5</sup> Други проучвания потвърждават тези данни, но не отчитат сигнификантно повишена ОП.<sup>7</sup> Проучване ECOG/RTOG фаза II сравнява лечебните резултати на едновременно химиолъчелечение при конвенционално (една дневна фракция пет пъти седмично в продължение на пет седмици) и хиперфракционирано (две фракции дневно по 1.5 Gy до ООД 45 Gy, реализирани за три седмици) приложение.<sup>8</sup> След хиперфракционирано съчетано химиолъчелечение се отчита достоверно повишена ОП (от 19 месеца на 23 месеца), подобрена петгодишна преживяемост (от 16% на 26%), обща двегодишна преживяемост (60%), ЛТК – 91% и повишена честота на ранни лъчеви езофагити 3-4 степен.<sup>9</sup> За съкращаване на общото лечебно време се въвежда акцелерирано ТЛЛ, съчетано с химиотерапия (две фракции дневно, без почивка събота и неделя). ECOG и RTOG сравняват акцелерираното хиперфракционирано химиолъчелечение (два пъти дневно с 1.5 Gy през 4-6 часа, 30 фракции за 3 седмици до 45 Gy), съчетано с химиотерапия още през първи цикъл (*cisplatin/etoposide*) с конвенционално фракционирано ТЛЛ (до ООД – 45 Gy, ДООД – 1.8 Gy за 5 седмици). При акцелерирано хиперфракционирано ТЛЛ се наблюдават повече ранни лъчеви езофагити степен 3 (26% срещу 11%), без значимо повишаване на късната лъчева токсичност. Петгодишната ОП се повишава значимо от 21% на 28%. Ръководството на NCCN препоръчва съчетано хиперфракционирано химиолъчелечение (с начало още през първи или втори химиотерапевтичен цикъл; две дневни фракции по 1.5 Gy до ООД – 45Gy) или конвенционално фракционирано съчетано химиолъчелечение (една дневна фракция с ДООД – 1.8-2 Gy до ООД – 60-70 Gy).<sup>2,7,10-12</sup>

## Обсъждане

Дискутабилен е въпросът дали съчетаното хиперфракционирано химиолъчелечение е по-ефективно от конвенционално фракционираното след реализиране на биологично еквивалентна ООД. Рандомизирано изпитване фаза III не отчита значима разлика в ОП след сравняване на хиперфракционирано химиолъчелечение до ООД – 48 Gy и конвенционално химиолъчелечение до ООД – 50.4 Gy.<sup>10</sup> При определяне на клиничния мишенен обем (КМО) се налага използване на КТ преди химиотерапия, за да се включат и метастатичните лимфни възли.<sup>13,14</sup> Предпочита се 3D-конформална лъчева техника.<sup>5</sup>

RTOG провежда съчетано акцелерирано химиолъчение за период от три седмици с бавно повишаване на дозата. Тенденцията е през последните две седмици на ТЛЛ да се провежда свръхдозирание чрез втори ежедневен лъчев сеанс, ТЛЛ да продължава пет седмици, а през това време да се провеждат четири курса химиотерапия. Преценява се дали свръхдозиранието да е в края на ТЛЛ поради засилена пролиферация на резистентните остатъчни туморни клетки. Все още липсват пълни и ясни заключения за съчетаното акцелерирано химиолъчение, то не се приема за стандартно лечение и се препоръчва за клинични проучвания.

### Заключение

1. Хиперфракционираното торакално лъчелечение (два пъти дневно с 1.5 Gy до ООД – 45 Gy, реализирани за 3 седмици) се препоръчва пред конвенционално лъчелече-

ние (една фракция дневно 1.8-2 Gy до ООД – 60-70 Gy). Съчетаното (едновременно) химиолъчелечение се препоръчва при пациенти с добър пърформанс статус (PS 0-1) и добри функционални белодробни показатели (*степен на препоръчителност А*).

2. Препоръчва се ранно включване на съчетано (едновременно) химиолъчелечение (*cisplatin/etoposide*) – още през първи или втори цикъл на химиотерапия (*степен на препоръчителност А*).

3. За включване на метастатичните лимфни възли в КМО се използват компютър томографски срезове преди химиотерапия, ако тя предшества съчетаното химиолъчелечение. Предпочитана лъчева техника е 3D-конформалното лъчелечение.

В България изпълнението на горните три препоръки е възможно в лъчетерапевтични центрове с високотехнологично лъчелечение.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Simon G, et al. Small-cell lung cancer. *Chest Surg Clin N Am* 2001; 11: 165-188.
2. Pignon JR, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-1624.
3. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10: 890-895.
4. Turrisi AT 3rd, Glover DJ. Thoracic radiotherapy variables: influence on local control in small cell lung cancer limited disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19 (6): 1473-1479.
5. Murray N, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 336-344.
6. Takada M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposid for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3054-3060.
7. Fried DB, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4837-4845.
8. Turrisi AT, 3<sup>rd</sup>, et al. A preliminary report: concurrent twice-daily radiotherapy plus platinum- etoposide chemotherapy for limited small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 183-187.
9. Turrisi AT, 3<sup>rd</sup>, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340: 265-271.
10. Schild SE, et al. Long term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 943-951.
11. Miller KL, et al. Routine use of approximately 60 Gy once-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 355-359.
12. Roof KS, et al. Radiation dose escalation in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 701-708.
13. Bogard JA, et al. 70Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. Analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 460-468.
14. Lingswanwong V, et al. Limited-stage small-cell lung cancer patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 496-502.



**ЕКСПЕРТЕН БОРД МОРЕ 2010**  
Поведение при белодробен карцином

**Проф. д-р Анелия КЛИСАРОВА**  
*Медицински университет – Варна*

**Доц. д-р Анна МИХОВА**  
*Военномедицинска академия – София*

**Доц. д-р Боян БАЛЕВ**  
*УМБАЛ Св. Марина – Варна*

**Доц. д-р Валентина ЦЕКОВА**  
*УМБАЛ Царица Йоанна – София*

**Д-р Владимир КАНАРЕВ**  
*МДОЗС–Пловдив*

**Доц. д-р Владимир ХОДЖЕВ**  
*УМБАЛ Св. Георги – Пловдив*

**Д-р Галина КИРОВА**  
*Токуда Болница – София*

**Доц. д-р Георги КАЛАЙДЖИЕВ**  
*СБАЛО – София*

**Проф. д-р Данаил ПЕТРОВ**  
*СБАЛББ Св. София – София*

**Доц. д-р Димитър КАЛЕВ**  
*УМБАЛ Св. Марина – Варна*

**Доц. д-р Димитър КОСТАДИНОВ**  
*СБАЛББ Св. София – София*

**Проф. д-р Драга ТОНЧЕВА**  
*Медицински университет – София*

**Доц. д-р Екатерина СОФТОВА**  
*УМБАЛ Св. Марина – Варна*

**Доц. д-р Елисавета ВЪЛЧЕВА**  
*УНКБ – София*

**Д-р Живка ДАНЧЕВА**  
*УМБАЛ Св. Марина – Варна*

**Д-р Красимир КОЙНОВ**  
*УМБАЛ Царица Йоанна – София*

**Доц. д-р Лена МАРИНОВА**  
*Медицински университет – Варна*

**Д-р Милена ЕНЧЕВА**  
*Военномедицинска академия – София*

**Проф. д-р Петър УЧИКОВ**  
*УМБАЛ Св. Георги – Пловдив*

**Доц. д-р Радослав РАДЕВ**  
*УМБАЛ Св. Марина – Варна*

**Д-р Румен ЛАЗАРОВ**  
*Токуда Болница – София*

**Д-р Светлана ГАНЧЕВА**  
*ОДОЗС – София*

**Проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА**  
*УМБАЛ Царица Йоанна – София*

**Доц. д-р Явор ИВАНОВ**  
*УМБАЛ Г. Странски – Плевен*

**Доц. д-р Янина СЛАВОВА**  
*СБАЛББ Св. София – София*

АВТОРСКИ ПРАВА – ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

**УЧЕБНА КНИГА 2010**

**Поведение при белодробен карцином**

Редактор: *Димитър Калев*

Дизайн на корица: *Танграм медия ООД*

Предпечатна подготовка: *Филип Филипов*

Коректор: *Ася Консулова*

Формат 60/90 Печатни коли 8

Издател: Танграм медия ООД

Варна, бул. Княз Борис 151

[www.tangrambg.com](http://www.tangrambg.com)

БЪЛГАРСКО  
ОНКОЛОГИЧНО  
ДРУЖЕСТВО



МЕДИЦИНСКИ  
УНИВЕРСИТЕТ  
ВАРНА



УМБАЛ  
"СВ. МАРИНА"  
ВАРНА

Втора национална годишна конференция



# МОРЕ 2011

**М**ултидисциплинарни  
**О**нкологични  
**Р**азговори  
**Е**кстракти

## Тема

*Поведение при  
колоректален и анален карцином*

6–8 октомври 2011, Варна  
[www.more-conference.com](http://www.more-conference.com)



