

Az Egészségügyi Minisztérium

szakmai irányelve

**a tüdőrák és a mellhártya elsődleges rosszindulatú
megbetegedéseinek diagnosztikájához és kezeléséhez**

2002

A TÜD RÁK ÉS A MELLHÁRTYA ELSŐLEGES ROSSZINDULATÚ MEGBETEGEDÉSEINEK DIAGNOSZTIKÁJA ÉS KEZELÉSE

1. Bevezetés

A tüdőrák - mint halálok - a malignomák között mind a férfiaknál, mind pedig a nőknél vezető helyen áll, az ötéves túlélés 10-15%-os. Hazánkban az incidencia növekedése az utóbbi években megállt.

A hazai gyakorlatban a tüdőrákos betegek zömét jelenleg a tüdőbeteg gondozó intézetekben fedezik fel. A tünetek megjelenésével vagy panaszok alapján, továbbá a betegek kivizsgálását, kezelését és gondozását is a pulmonológiai szakhálózat koordinálja.

A tüdőrákos betegek ellátása azonban komplex feladat, amely feltételezi a stratégiai kérdésekben egységes szemléletet: epidemiológusok, háziorvosok, tüdőgyógyászok, képalkotó diagnoszták, patológusok, mellkassebészek, sugárterapeuták, és rehabilitációs szakemberek hatékony együttműködését. Ennek megfelelően feltétel, hogy minden olyan pulmonológiai intézetben, ahol tüdőrákos beteget kezelnek, Onkológiai Munkacsoport szerveződjen, amelynek tagjai (minimálisan elengedhetetlen feltételként) képalkotó diagnosztika, patológus, pulmonológus, mellkassebész, klinikai onkológus és sugárterapeuta. A munkacsoport elsődleges feladata a diagnózis megállapítását közvetlenül követően a terápiás terv felállítását (terápiás döntéshozatal), annak tervszerű megvalósítását és szükség szerinti módosítását.

A jelen módszertani ajánlás a diagnosztika és a terápia elveinek és módszereinek egységes alkalmazását hivatott szolgálni.

2. Szűrés, korai felismerés

Minél korábbi stádiumban sikerül a hörgőrákot felfedezni, annál nagyobb az esély a teljes gyógyulásra. Az e célból végzett ernyfényképszűrés hatékonyságát több, mint húsz éve vizsgálják és a vita e kérdésben napjainkban is tart. Abban azonban egyetértés van, hogy szűrés vizsgálatokkal, így a hazánkban alkalmazott ernyfényképszűréssel gyakrabban lehet korai stádiumban felfedezni a tüdőrákot. Ennek eredményeképpen lényegesen jobb a reszekabilitás, nagyobb arányú a szűrt csoportban az ötéves túlélés, mint a panaszokkal felfedezetté körében. Ezt a hazai tapasztalatok is megerősítik: az 1998-as adatok szerint szűréssel 37%-ban, a panasszal orvoshoz fordulóknál 15%-ban bizonyult a daganat reszekálhatónak. A veszélyeztetett populáció spirál-CT alacsony sugárdózisú szűrése szakmailag megfontolandó, ez irányú hatékonysági és költség-hatékonysági nemzetközi vizsgálatok folyamatban vannak..

Az ernyfényképszűrés hatékonyságát csökkentő legfontosabb tényezők:

- észlelési mérethatár 1 cm.
- szubjektivitás (elnézés) az értékeléskor 10 - 15 %
- évről évre csökken a szűrésen megjelenők száma

Összefoglalva: ernyfényképszűréssel ma a tüdőrákosok egyharmadát emelik ki. Ebben a betegcsoportban viszonylag magas az operálhatók aránya. Ezért **továbbra is indokolt a 40 év feletti lakosság - különösen pedig a dohányosok - évenkénti ernyfényképszűrése.**

3. A tüdőrák klinikuma

Korai stádiumban a tüdőrákosok többségének nincsenek markáns klinikai tünetei. Alapos anamnézissel azonban kideríthető, hogy a szűréssel kiemelték közel felében olyan tüneteket lehet retrospektíve megállapítani, amelyek alapján, ha a beteg orvoshoz fordult volna, a diagnózis korábban felállítható lett volna.

A tüneteket a daganat lokális hatása, a metasztázisok, valamint a paraneopláziás jelenségek váltják ki.

3.1. Panaszok, tünetek

3.1.1. A **köhögés** jelentkezése, feler sődése, jellegének (hangjának) megváltozása, alapos gyanújelnek tekinthet, különösen a nagy rizikójú populációban.

3.1.2. A **vérköpés** a hörgő rákosok 20-30%-ában fordul el. Vérköpésnél a bronchoszkópia 10%-ban igazol centrális tumort. Bár a haemoptoe hipertóniában, bal szívfél elégtelenségben, tüdő embóliában röntgenelváltozás nélkül is gyakori, a hörgő rákot ilyenkor is ki kell zárni.

3.1.3. A **mellkásfájdalom** a tüdő rákosok egynegyedénél-felénél fordul el. Az egyik típusa intermittáló; azon az oldalon jelentkezik, ahol a daganat van, oka nem ismert, de nem jelenti a hörgő rák inoperabilitását, szemben a súlyos, állandó jellegű fájdalommal, mely arra utal, hogy a daganat ráterjedt a mediastinumra, pleurára, vagy mellkasfalra.

3.1.4. **Sípolás -stridor** a trachea és nagyhörgők tumoros szűkülete esetén észlelhető.

3.1.5. **Azonos lokalizációban ismétlődő pneumónia**, ismeretlen eredetű láz, mindaddig tüdő rák gyanúját kelti, ameddig azt nem sikerül kizárni.

3.1.6. **Diszpnoe** perifériás tumorok esetén nem szokott el fordulni. A nagyhörgők elzáródása (pneumonitisz, atelektázia), pleurális folyadékgyülem, lymphangitis carcinomatosa, perikardiális folyadékgyülem okozhatják, általában a III-IV. stádiumban. Korai diagnosztikus értéke elhanyagolható.

3.1.7. A **rekedség és rekeszbénulás** a nervus recurrens, illetve a nervus phrenicus tumoros involvációjára utal. Míg az előbbi rekedséget okozva arra készíteti a beteget, hogy orvoshoz forduljon, az utóbbi nem ritkán tünetmentes radiológiai lelet.

3.1.8. A **mellkasi folyadék** leggyakrabban adenokarcinomához társul, többnyire a daganat ráterjedt a pleurára és a mellkasfalra és általában inoperabilitásra utal. Az esetek 5-10%-ában azonban a tüdő rák mellett a nyirokkeringés zavara, postobstrukciós pneumonitisz, tüdő infarktusz következtében is létrejöhet pleurális folyadék, ezért ha a citológiai vizsgálat ismételtén negatív, és nem bizonyítható, hogy a tumor ráterjedt a falra, a resezabilitást nem szabad eleve kizárni.

3.1.9. A Pancoast syndromát általában nem kissejtes típusú, tüd csúcsi, a plexus brachialist, a C.VII - Th. I-II-t, a ganglion stellatumot is involváló tumor okozza. Vállfájdalommal jár, melyhez Horner-trias társulhat.

3.1.10. A vena cava superior syndromát ödémás, plethoras arc, telt nyaki vénák, diszpnoe jellemzi. Törekedni kell a patomorfológiai verifikációra, ha csak a beteg nem igényel intenzív ellátást.

3.1.11. A májmetasztázis általában nem okoz tüneteket, de a májenzimek az esetek 50-70%-ában kórosan emelkedettek lehetnek.

3.1.12. A mellékvese áttét tüd rákban viszonylag gyakori, mely általában tünetmentes; klinikailag ritkán észlelhetők hipofunkciós tünetek. Sajnálatos módon a CT szenzitivitása ezen áttétek esetében nem haladja meg az 50%-ot.

3.1.13. Csontok: a kissejtes tüd rák lokalizáltnak látszó formájában az esetek 30-40%-ában mutatható ki áttétképzés és klinikai és laboratóriumi tünetek nélkül. A nem kissejtes rákban a bizonyított csontáttétek aránya 10%.

3.1.14. Az agyi áttétek gyakran tünetmentesek. Növekedésük fejfájást, hányingert, hányást idézhet el, göctünetek is jelentkezhetnek, mint hemiparesis, agyidegbénulásos tünetek, látómező kiesés. Leggyakrabban a kissejtes, majd az adenokarcinoma ad a központi idegrendszerbe áttétet.

3.1.15. Paraneopláziás tünetek: A tumor szisztémás hatása a betegek 10-20%-ában igen változatos tüneteket hozhat létre, melyek a daganat eltávolítása után vagy kemoterápiát követően visszafejldnek, a tumor progressziójakor súlyos, akár halálos szövdményeket okozhatnak.

Paraneopláziás tünetek

Vázizom rendszer

Hypertrophias osteoarthropathia

Polymyositis

Dobver ujjak

Hematologiai

Trombocitózis

Policitémia

Haemolyticus anaemia

Vörös vérsajt aplázia

Leukemoid reakció

Eozinofília

Trombocitopéniás purpura

Endokrin

Cushing szindróma

Antidiuretikus hormontútermelés tünete(SIADH)

Hiperkalémia

Karcinoid szindróma

Hiper-hipoglicémia

Növekedés hormon-kiválasztás fokozódása

Vaszkuláris

Tromboflebitisz

Artéria-trombózis

Nem bakteriális trombotikus endokarditisz

Neurológiai

Lambert-Eaton szindróma

Perifériás neuropátia

Encefalopátia

B r

Dermatomiozitisz

Pruritus

Hiperpigmentáció

Erythema multiforme

Vegyés

Hiperurikémia

Nefrozis szindróma

Cachexia

4. A tüd rák kockázati tényez i

4.1. Dohányzás

Az elszívott cigaretta mennyisége, a cigaretta kátrány tartalma, valamint a tüd rák el fordulása között bizonyított a szoros összefüggés, vonatkozik a passzív dohányzásra is. A dohányzás megelőzésére és leszoktatására irányuló programokat minden módon támogatni kell, még ha annak eredménye csak évtizedek múlva lesz is mérhető.

4.2. Foglalkozási ártalmak

A dohányzással együtt hatványozottan, de a dohányzástól függetlenül is növelik a tüd rák kockázatát az azbeszt, a radon, a policiklikus aromás szénhidrogének, a króm, a nikkel, és az arzénvegyületek. Amíg a dohányzás 15-szörösére növeli a tüd rák kockázatát, a dohányzás és az azbeszt expozíció együtt ötvenszeresére.

4.3. Obstruktív légzési betegségek

A dohányosoknál kialakult obstruktív légúti megbetegedések esetében ($FEV_1 < 60\%$) hatszor gyakoribb a tüd rák el fordulása, összehasonlítva azokkal a dohányosokkal, akiknél nincs hörg obstrukció. Ezt a tényt a ráksz rés rizikócsoportjának a kialakításakor is figyelembe szükséges venni.

4.4. Nem és kor

Míg 1960-ban a n /férfi halálozási arány 1:8 volt a n k javára, ma már 1:3. N knél gyakoribbá vált a fiatal kori manifesztáció és az adenokarcinoma el fordulása. A tüd rákosok kevesebb, mint 10%-a kerül ki a 45 évnél fiatalabbak közül. A legveszélyeztetettebb a 60 - 69 éves populáció.

5. A tüd rák patológiája

5.1. Preinvazív léziók

A primer malignus tüd daganatok szövettani felosztása a WHO 1999-ben kiadott klasszifikációján alapul (lsd. melléklet), melyben helyet kaptak a preinvazív léziók is; a laphámrákot megelőző squamosus dysplasia/carcinoma in situ (CIS), valamint az atípusos adenomatosus hiperplázia (AAH) és a diffúz idiopatiás neuroendokrin sejt hiperplázia (DIP-NECH). Ez utóbbiakat az adenokarcinómák, illetve a karcinoidok prekursor lézióinak tartják. A squamosus dysplasia/CIS egyre gyakoribb diagnosztizálását nagyban elő segítette az autofluoreszcens bronchoszkópos vizsgálatok növekvő mértékű elterjedése. Morfológiai hasonlóságuk miatt az AAH sokszor igen nehezen különíthető el a non-mucinosus bronchiolo-alveoláris karcinómától; a 0,5 cm-nél kisebb átméretű elváltozások az AAH diagnózisát erősítik. Érdemes megjegyezni, hogy mai tudásunk szerint nem mindegyik preinvazív lézió válik invazív tüd rákká, sőt spontán regressziót is megfigyeltek. Ez a tény fontos szerepet játszhat terápiás döntéshozatalainkban.

A tüd rákoknak az alábbi négy fő altípusát különböztük el: laphámrák, adenokarcinóma, kissejtes tüd rák és nagysejtes tüd rák.

5.2. Laphámrák

A laphámrákok a tüd rákok közel 30 %-át alkotják és kialakulásukban a dohányzás döntő szerepet játszik. Kb. kétharmaduk centrális elhelyezkedésű következményes atelectasiát és obstructív pneumonitist eredményezve. Leggyakoribb az elszarusodó altípus, amit – különösen a jól differenciált daganatokban – szarugyöngyök, sejt keratinizáció és intercelluláris hidak megléte jellemez. Főbb variációi a papilláris, a világos sejt, a kissejtes és a bazaloid laphám karcinóma. Ritkán a laphámrák laringo-tracheo-bronchiális papillomatosis talaján alakul ki; az ilyen tumorokban gyakran humán papillomavírus DNS mutatható ki.

5.3. Adenokarcinóma

Az adenokarcinómák a tüd rákok valamivel több, mint 30 %-át teszik ki. Elfordulási gyakoriságuk az utóbbi években – különösen a nők körében – ugrásszerűen megnőtt. A daganatok kb. 80 %-a perifériás elhelyezkedésű. Számos szövettani altípusuk ismeretes, mint pl.: acináris, papilláris, mucint termelő szolid forma, pecsétgyűrűsejtes stb. Igen gyakran heterogén megjelenések, illetve kombinált tumorok egyik komponensét alkotják. A szoliter kerekárnyék formájában megjelenő adenokarcinómánál mindig ki kell zárni annak metasztatikus eredetét; ehhez klinikai és speciális immunhisztokémiai (pl. TTF-1) vizsgálatok elvégzése nyújthat segítséget. Az adenokarcinómák egyik jól elkülönülő fajtája a bronchiolo-alveoláris karcinóma, amit jól differenciált hengerhámsejtek alkotnak. A daganat stromát alig termel és invázió jelei nélkül, az alveoláris szeptumok mentén terjed. Radiológiaiilag szoliter göb, vagy diffúz infiltrátum formájában jelenik meg. Az előbbi gyakran non-mucinosus tumor és kedvező prognózisú, míg az utóbbi többnyire mucint termel és igen rossz prognózisú.

5.4. Kissejtes tüd rák

A kissejtes tüd rákok a primer bronchus karcinómák kb. 20 %-át alkotják. Közel kétharmaduk radiológiailag perihilaris árnyék formájában jelentkeznek, melynek háttérben gyakori centrális elhelyezkedés és igen korai hilusi nyirokcsomó érintettség áll. Szövettanilag vékony citoplazmájú, kicsiny kerek sejtekből épül fel; gyakori a mitózis és a nekrosis. Immunhisztokémiailag jellegzetes a gyakori NSE, chromogranin A, synaptophysin és bombesin immunpozitivitás. A kissejtes tüd rák diagnózisa haematoxylin-eosin festett metszetek vizsgálatán alapul; ezt fontos kihangsúlyozni, hiszen pl. a nem-kissejtes tüd rákok közel 20 %-a mutat neuroendokrin differenciációt immunhisztokémiai és/vagy elektronmikroszkópos vizsgálat során. A kissejtes tüd rákok kevesebb, mint 10 %-a kombinált (kissejtes – nem-kissejtes) tumorok egyik alkotórészét képezi.

5.5. Nagysejtes tüd rák

A nagysejtes tüd rák rosszul differenciált karcinóma, mely nem mutatja sem a laphámrák, sem az adenokarcinóma, sem pedig a kissejtes tüd rák jellegzetességeit, így a diagnózis leginkább kizáráson alapul. Prominens nukleolusokat tartalmazó, nagy, polimorf sejtek jellemzik. Gyakori a nekrosis. Legfőbb altípusai a világos sejtes karcinóma, a lympho-epitheliomaszerű carcinoma és a nagysejtes neuroendokrin karcinóma. Prognózisa rendszerint igen rossz.

Elfordulási gyakoriságuk, illetve klinikai jelentőségük alapján megemlítendő még az alábbi tüd rák altípusok:

5.6. Típusos és atípusos karcinoid: Jól differenciált neuroendokrin karcinómák, melyek döntően (90%) centrális elhelyezkedésűek. Az atípusos karcinoidot a karcinoiddal szemben a nagyobb fokú atípiák, a gyakoribb sejtosztások, a nekrosisok jelenléte, valamint a kifejezettebb metasztázáló hajlam jellemzi. Egyesek átmeneti formának tartják a karcinoid és a kissejtes tüd rák között.

5.7. Bronchusmirigy karcinómák: Identikusak a nyálmirigyekben elforduló tumorokkal. Ide tartozik az adenoid cisztikus karcinóma (régibbi nevén cylindroma) és a mukoepidermoid karcinóma.

5.8. Adenosquamosus karcinóma: Az új WHO/IASLC kritériumok szerint a tumor legalább 10-10 %-ban kell, hogy tartalmazzon adenokarcinóma és laphámrák komponenseket. Egyesek laphám irányú differenciációt mutató adenokarcinómának tartják.

5.9. Pleomorf, szarcomatoid, vagy szarcomatosus elemeket tartalmazó karcinóma: Epiteliális és mesenchimális komponens is tartalmazó, rossz prognózisú daganatok. E csoportba tartozik többek között az óriássejtes karcinóma, a karcinószarkóma és a pulmonáris blastoma.

A hisztopatológia döntő szerepet játszik a tüdőrák diagnosztizálásában, a pontos stádium meghatározásában (a tumor és a környező szervek viszonya, nyirokcsomó érintettség stb.), valamint a daganat sebészi eltávolításakor a metástatikus preparátum (metástatikus szél, hörgőreszekciós vonal stb.) megítélésében.

Ideális esetben tumor miatti tüdőreszekcióra a daganat preoperatív citológiai és/vagy hisztológiai verifikációja után kerül sor. Amennyiben ez nem lehetséges, úgy a metástatikus alatti biztosítani kell fagyasztott szövettani vizsgálat elvégzésének feltételeit.

A patológiai staging számos nyirokcsomó régió átvizsgálását jelenti. A mikrometasztázisok detektálása néha (különösen kis kereksejtes tumoroknál) rendkívül nehéz; ilyenkor immunhisztokémiai vizsgálatok (pl. három markerek) nyújthatnak segítséget.

Annak ellenére, hogy a tüdőrák számos szövettani altípusát ismerjük, terápiás döntésünket alapvetően a **kissejtes – nem-kissejtes tüdőrák** elkülönítés határozza meg. Hasonlóképpen, ismeretesek a *tumorok olyan fénymikroszkópos jellemzői (pl. differenciáltsági fok, mitózis index, érbetörés, nyirokérbetörés), amelyek átfogó, nemzetközi vizsgálatok alapján prognosztikai faktornak tarthatók, ennek ellenére jelenleg nem képezik neoadjuváns és/vagy adjuváns kemo/radioterápia indikációját.*

6. Diagnosztika

A tüdő daganat diagnosztizálásának igazolása szakkórház feladata, ami nem jelent feltétlenül kórházi bennfekvést. A vizsgálatok többsége járóbeteg ellátás formájában is végezhető (1. ábra).

A tüdőrák diagnosztizálása egyenlő a patomorfológiai igazolással. Az anyagvételei módszerek - a köpetcitológia kivételével - invazív beavatkozást jelentenek. Alapvetően elfogadható, hogy a különböző mintavételi technikák alkalmazása csak akkor indokolt, ha a pozitív eredménynek terápiás és prognosztikai következményei vannak. Egyetlen kivételtől eltekintve (véna cava superior szindróma) a citosztatikus és/vagy sugárkezelés is csak igazolt daganat esetén alkalmazható, de a hosszabb időn keresztül adott major analgetikumok is a megbetegedés természetének tisztázását igénylik.

6.1. Képképző eljárások

6.1.1. Hagyományos radiológiai módszerek

6.1.1.1. Mellkas röntgenfelvétel-átvilágítás

A keménysugár-technika (120-160 kV) és az újabban elterjedt digitális radiográfia jelentősen javítja a mellkasi átnézeti felvételtechnika szerepét a tüdőrákok diagnosztikájában. E technikákkal készített kétirányú mellkasfelvétel az elsőként választandó alapvizsgálat szűrés után vagy diagnosztikus célból, mely átvilágítással kiegészítendő a szummálódott árnyékok szétvetítésére és a kardiorespiratorikus mozgások értékelésére.

A daganatdiagnosztikában a dinamikus értékelés a szűrés vizsgálatok státusz rögzítésében szerepét alapszik.

6.1.1.2. Csontfelvételek

Panaszos betegeknél csontfájdalmak helyének megfelelően célzott felvételeket készítünk a csontszerkezet megítélésére, illetve pozitív csontizotóp vizsgálat esetén kontrolláljuk a megfelelő területet.

6.1.2. Computertomográfia (CT)

6.1.2.1. Mellkasi CT-vizsgálat

Mellkasi CT-vizsgálat elvégzése thoracotomia előtt minden esetben szükséges és kötelező. Ha a mellkasfelvételen felmerül a tüdőrák lehetsége vagy bronchoszkópia a daganatot bizonyította a következő lépésként a diagnózis pontosítására és tumor stádiummeghatározására CT-vizsgálatot végzünk. A CT előnye, hogy nagy térbeli- és kontrasztfelbontó valamint szöveti karakterizációs képessége alapján a segítségével egyszerre és részleteiben is lehet ábrázolni a parenchimat, a mediastinum képleteit, a hilusokat, a pleura és mellkasfal struktúráit és kontrasztanyag felhasználásával az ereket és a szívet. Mindezen jellemzők lehetővé teszik, hogy aktuális differenciáldiagnosztikai kérdéseket megoldva alapvető vizsgálat legyen a tumordiagnosztikában, különös tekintettel a stádiumbesorolásra. Különösen a spirál-CT pontos az 1 cm-nél kisebb multiplex göcök detektálásában.

A vizsgálati régióba a mellékvesék minden esetben beletartoznak.

A CT használható mediastinum mértékénél szűrésére, az N2 nyirokcsomók megítélésére, a negatív prediktív érték meghaladja a 85-90 %-ot. Mikrometasztázis az esetek 10-14 %-ban fordul elő.

6.1.2.2. Hasi CT-vizsgálat

Hasi CT-vizsgálatra kiegészítésképpen, elvégzett UH-vizsgálat után, bizonytalan eredmény birtokában kerülhet sor. Előnyös sorban az extrahepatikus áttétek pontos kimutatásában van az értéke. A spirál-CT alkalmazásával a CT-angiográfia szenzitivitása kicsiny májáttétek esetén is igen magas.

6.1.2.3. Agyi CT-vizsgálat

Idegrendszeri tünetek esetén vagy kissejtes és agresszív sejtípusú daganatoknál, metasztázis gyanújakor a koponya CT-vizsgálat a kontrasztanyag mellkasi vizsgálattal egyúttal elvégezhető. Multiplex agyi (mikro)metasztázisok kimutatásában azonban jóval elmarad az MR mögött, ezért szoliter agyi metasztázis CT diagnózisa esetén, mint említett, kontrasztanyag MR-vizsgálat indokolt.

6.1.3. Mágneses rezonancia (MRI)

6.1.3.1. Mellkasi MR-vizsgálata

A tüdő daganatos betegeknél az MR-vizsgálatot, mint kiegészítést, problémamegoldó módszert kell alkalmazni, mindig csak elvégzett CT után, akkor ha nem egyértelmű a mediastinum és a mellkasfal struktúráinak tumoros infiltrációja, a nagyerek és a daganat viszonya, a bal pitvar vagy a szívizom érintettsége. A többsíkú ábrázolás pontosabb megítélést tesz lehetővé a Pancoast tumorok, a plexus brachiális, a paravertebrális és rekeszközeli folyamatok esetén. A vizsgálat eredménye hozzájárulhat a daganat rezekeálhatóságának eldöntéséhez.

6.1.3.2. Idegrendszer MR-vizsgálata

Az agyi és gerincvelői áttétek megítélésében a legmagasabb találati aránnyal rendelkező vizsgálati technika az MR.

Agyi mikrometasztázisok vagy multiplicitás bizonyítására a legalkalmasabb módszer. Sürgős sebészi vagy sugárkezelést igénylő gerincvelői harántlézió esetében akut gerinc MR-vizsgálat szükséges.

6.1.3.3. Kiegészítő MR-vizsgálatok

Pozitív izotóp vizsgálatok, szimptomák esetén az érintett csontokról és lágyrészekről célszerűen készített MR távoli áttétek pontos leírását adja, hozzájárulva metasztázis sebészeti terveihez.

6.1.3.4. Hasi MR-vizsgálat

A máj kiegészítő vizsgálatára akkor kerül sor, ha az UH és a CT lelet ellentmondásos. Mellékvese-áttétek és adenomák elkülönítése zsírtartalmuk alapján történhet.

6.1.3.5. MR-angiográfia (MRA)

Natívan vagy kontrasztanyaggal végzett vizsgálatok a nagyerekekről és tüdőerekekről adnak többlet információt, és mindig a mellkasi MR-vizsgálattal együtt kell értékelnünk.

6.1.4. Ultrahang diagnosztika

6.1.4.1. Mellkasi ultrahang vizsgálat

Az ultrahang technika a mellkasban korlátozott értékű a csontok és a levegő zavaró hatása miatt. Megfelelő akusztikus ablak segítségével (máj, lép, rekeszizom, pleurális folyadék, perifériás atelektázia, stb.) elsősorban a mellkasfal, pleurális és a szubpleurális régió vizsgálata lehetséges. A tüdőrákok stagingjében fontos kiegészítő vizsgálat lehet az UH pleurális folyadék és áttétek kimutatásában és aspirációjában.

Speciális vizsgálatra, *echocardiográfiára* lehet szükség a daganat szívizomzatra és szívüregbe való terjedésének kimutatására.

A tüdőrákok helyi és regionális kiterjedésének meghatározásában a minimális transzducert alkalmazó *transzbronchiális endoszonográfiának* egyre nagyobb térhódítása várható.

6.1.4.2. Hasi ultrahang vizsgálat

A hasi ultrahang a tüd rákok m tét el tti stádium meghatározásában nélkülözhetetlen, a vizsgálat sz r jellegét kell kiemelni els sorban. A karcinóma kórisméje után panaszmentes betegeknel is rutinszer en el kell végezünk a vizsgálatot, mert ebben a populációban is a távoli áttétek 5-10 %-os gyakoriságával kell számolnunk. A máj és mellékvese a metasztázisok predilekciós helyei, de nyirokcsomókba, lépbe és vesékbe is szórhat a tumor.

Abban az esetben, ha az UH-vizsgálattal biztos diagnózis nem adható, kiegészít CT/MR-vizsgálat vagy UH- és CT- vezérelt biopszia biztosít többlet információt.

6.1.5. Angiográfia, DSA

A klasszikus angiográfiát a tüd daganatok diagnosztikájában a részletgazdag lágyrész ábrázolással és kiegészít angioprogramokkal rendelkező CT és MR váltja fel.

Intraarteriális DSA során az arteria bronchialisok szelektív katéterezésével ábrázolhatók a daganatot tápláló erek és megkísérülhet palliatív megoldásként embolizációjuk vagy a karcinóma katéteres kemoterápiája.

6.1.6. Izotópvizsgálatok

6.1.6.1. Tüd szcintigráfia

Az izotópvizsgálatok a morfológiai képalkotás és a pulmonális funkcionális tesztek közt lévő diagnosztikus rést töltik ki. A perfúziós tüd szcintigráfia elvégzése különösen fontos pulmonectomia el tt. A szcintigramokból az ép és kóros tüd részek összehasonlításával (jobb-bal tüd , V/Q-scan) következtetni lehet a posztoperatív tüd funkciókra, így meghatározható a még megengedett legnagyobb tüd rezekció mértéke, természetesen a spirometriai adatok egybevetésével. Perifériás karcinómák és AV-shuntok elkülönítésében a perfúziós szcintigramon látható jelentős aktivitásfokozódás segíthet.

6.1.6.2. Csontszcintigráfia

A csontscan panaszokat nem okozó csontáttétek korai kimutatásában érzékenyebb, mint a hagyományos felvételtechnika, hónapokkal előbb ábrázolhatja azt, de a vizsgálati eredmény nem specifikus. Thoracotomia előtt kissejtes rákoknál kötelező elvégezni. Panaszos betegnél (csontfájdalom, magas szérumszintű alkalikus foszfatáz, és/vagy Ca) elvégzése szintén indokolt. Tekintettel, hogy kóros izotópdúsulás önmagában nem jelent metasztázist, a csontdestrukció megérősítésére célzott röntgenfelvételt vagy kiegészítő CT- vagy MR-vizsgálatot kell végeznünk, szükség esetén biopsziával kiegészítve. Csontszcintigráfia javíthatja a diagnosztikus pontosságot.

6.1.6.3. Egyéb izotópvizsgálatok

Tünetmentes távoli áttétek (csontáttét kivételével) keresésére az izotópvizsgálatok nem alkalmasak. Az *immunszcintigráfia* (IS) módszerek előtt nagy jövő áll mind a daganat lokalizációjának meghatározásában, mind a terápiás hatékonyság mérésében. Az IS helyettesítheti a CT-t a perifériás benignus kerekárnyékok diagnosztikájában és a mediastinális (N2) nyirokcsomó-áttétek igazolásában.

6.1.7. A FDG-PET

Noninvazív staging technika, mely első sorban nem kissejtes tüdőrákban kap jelentőséget a primer tumor, a nyirokcsomóáttétek és a távoli metasztázisok feltérképezésében, ha már bronchoszkópia vagy más invazív biopsziás eszközzel a daganat patológiai kimutatása megtörtént. A CT és az MRI pontossága csak kb. 60% (Ak). Ennél lényegesen magasabb (90%) a PET-vizsgálat pontossága (ACR=Amerikai College of Radiology 1999c, Brit Thoracic Society, Vansteenkiste, Ak), de még ilyenkor is számolni kell mintegy 10% álpozitivitással és álnegativitással. A PET-vizsgálat negatív prediktív értéke ugyan közel 100%-os (a diagnosztikai problémát első sorban a mikrometasztázisok és kisebb mértékben a low-grade daganatok jelentik), de a pozitív prediktív értéke csak 90% körül mozog, ami főleg azzal kapcsolatos, hogy a gyulladásszerű nyirokcsomók álpozitív leletre vezethetnek. A PET alkalmas a terápia követésére és a recidívák kimutatására is.

6.1.8. Képfúziók

A CT vagy MR és PET képanyagának komputeres fúziója anatómia pontosságú fiziológiai elemzéseket tesz lehetővé.

6.2. Légzésfunkciós értékhatárok tüd reszekció el tt

A beteg funkcionális terhelhet sége határt szab akár a thoracotomiának is. Összességében az megfogalmazható, hogy a vitálkapacitás a thoracotomiától a pulmonectomiáig az el írt érték legalább 35, illet leg 50%-át érje el (1,2 liter felett). A dinamikus paraméterek (FEV1) esetén pedig a referencia érték 50%-át (legalább 0,6 liter) haladja meg.

Határesetekben a farmako-spirometria, ergo-spirometria végzése, perfúziós szcintigráfia és a beteg kardiorespiratorikus teherbíróképességének szakvéleményezése után az egyéni megítélés indokolt. A beteg általános klinikai állapotát mindig meghatározó figyelemmel kell értékelni (mellékbetegségek, dohányzás, pszichés állapot, kooperációs készség).

6.3. Anyagvéiteli módszerek

6.3.1. Bronchoszkópia

Tervezett mellkasebészeti beavatkozások el tt a bronchoszkópos vizsgálat elvégzése kötelez . A beavatkozás célja a megbetegedés természetének tisztázása, az endoszkópos reszekciós szint megállapítása és az egyéb megbetegedések kizárása. A vizsgálat elvégzésének szükségessége sebészi beavatkozás közben is felmerülhet. A beavatkozás eredményességét jelent sen javíthatja, ha a vizsgálatot a mellkasi CT vizsgálat eredményének birtokában lehet elvégezni.

Az endoszkópos látható tumorokban a pathomorfológiai verifikáció eredményessége meghaladja a 90%-ot. Ezekben az esetekben kombinált mintavételi eljárások (hörg kefe, excízió, bronchoalveoláris lavage) alkalmazása a verifikáció eredményességét tovább javítja. , Perifériás árnyékokban a találati arány - az elváltozás nagyságától, helyét l és a biopsziás módszerekt l és azok kombinációjától függ en 20-70%-os eredményt ad.

A napjainkban klinikai kutatás tárgyait képez virtualis bronchoszkópia, autofluorescens bronchoszkópia és bronchoszkópos ultrahang módszerek sokat ígér technikák, melyek jelenleg klinikai tanulmányok tárgyait képezik és melyek a korai daganat-felismerést és a pontosabb stádiumba-sorolást próbálják el segíteni.

6.3.2. *Perthorakális t biopszia*

Bronchoszkóppal el nem érhető perifériás tüdő elváltozásoknál a perthoracális vékonytű biopsziát alkalmazzuk. Megfelelő többirányú célzási technikával (képerítéssel, ultrahang, CT) elvégzett anyagvételek eredményessége - különösen, ha azt gyors citológiai festéssel kombináljuk - meghaladja a 90 %-t.

6.3.2.1. *CT-vezérelt biopsziák*

CT-vezérelt *mellkasbiopsziára* akkor kerül sor, ha az elváltozás CT-n jobban látható, ha a tűvezetés biztonságosabb, így a szövetszámítás jobban elkerülhető, ha a képlet kisebb, mint 2 cm, ha az elvégzett perthorakális vagy transzbronchiális biopszia sikertelen volt.

Mellékvese-biopszia UH- és CT-vizsgálatok nem tudják mindig kellő biztonsággal a mellékvese-megnagyobbodás okát meghatározni, ekkor, ha az anatómiai szituáció megengedi, UH- vagy CT-vezérelt biopsziát végzünk. Az MR és az izotópvizsgálat együttesen nagymértékben valószínűsítheti a diagnózist, de a biopsziát nem pótolja.

6.3.3. *Köpet citológia*

A tüdőrák diagnosztikájának egyszerű módszere. Hatékonyságát számos tényező befolyásolja. Centrálisan elhelyezkedő laphámrák esetében 70-80%-os pozitívítást is adhat ismételt köpetmintából, mirigy- és nagysejtes tüdőrákban azonban kevésbé eredményes. A köpetcitológia első sorban akkor ajánlott, ha a beteg rossz általános állapota miatt főként csak tüneti kezelés jöhet számításba.

6.3.4.1. Sebészi anyagvételei technikák

6.3.4.1.1. Mediasztinoszkópia

A felső elülső mediasztinum, a paratracheális, szubkarinális és tracheobronchiális nyirokcsomók érintettségének (N₂ N₃) vizsgálatára alkalmas, magas diagnosztikus értékű operatív diagnosztikus módszer.

Indikációja:

- m. tét. el. tt, ha az ellenoldalon megnagyobbodott nyirokcsomó gyanítható (III/A. és III/B. stádium elkülönítése)
- kissejtes rákban m. tét. el. tt
- neoadjuvans kemo- és radioterápia indikációjakor
- onkológiai operabilitás edöntésére (1. és 2. régiók nyirokcsomói és az úgynenevett szűklyő nyirokcsomók)

A CT és MR által leírt megnagyobbodott nyirokcsomók csak pozitív szövettani eredménnyel együtt bizonyító erejűek. Bal oldalon az aorto-pulmonális ablakban elhelyezkedő nyirokcsomók csak a kiterjesztett mediasztinoszkópiával (un. laterális mediasztinoszkópia) érhetők el.

6.3.4.1.2. Video-Thoracoszkópia (VATS)

A VATS segíthet mind a diagnózis, mind a stádium megállapításában, ha ez egyéb módszerekkel nem volt sikeres. Figyelembe kell venni, hogy a vizsgált oldal tüdő kollapszusa mellett végezhető csak el, ezért megfelelő légzési tartalékok esetén javasolható. Segítségével biopszia végezhető a perifériás tüdő elváltozásokból, pleurából, valamint a mediasztinális nyirokcsomókból (hátsó mediasztinum, ligamentum). Lehetőség van a sTö faktor (tumor kiterjedtsége, T3-4) pontosítására, így a reszekabilitás eldöntésére is.

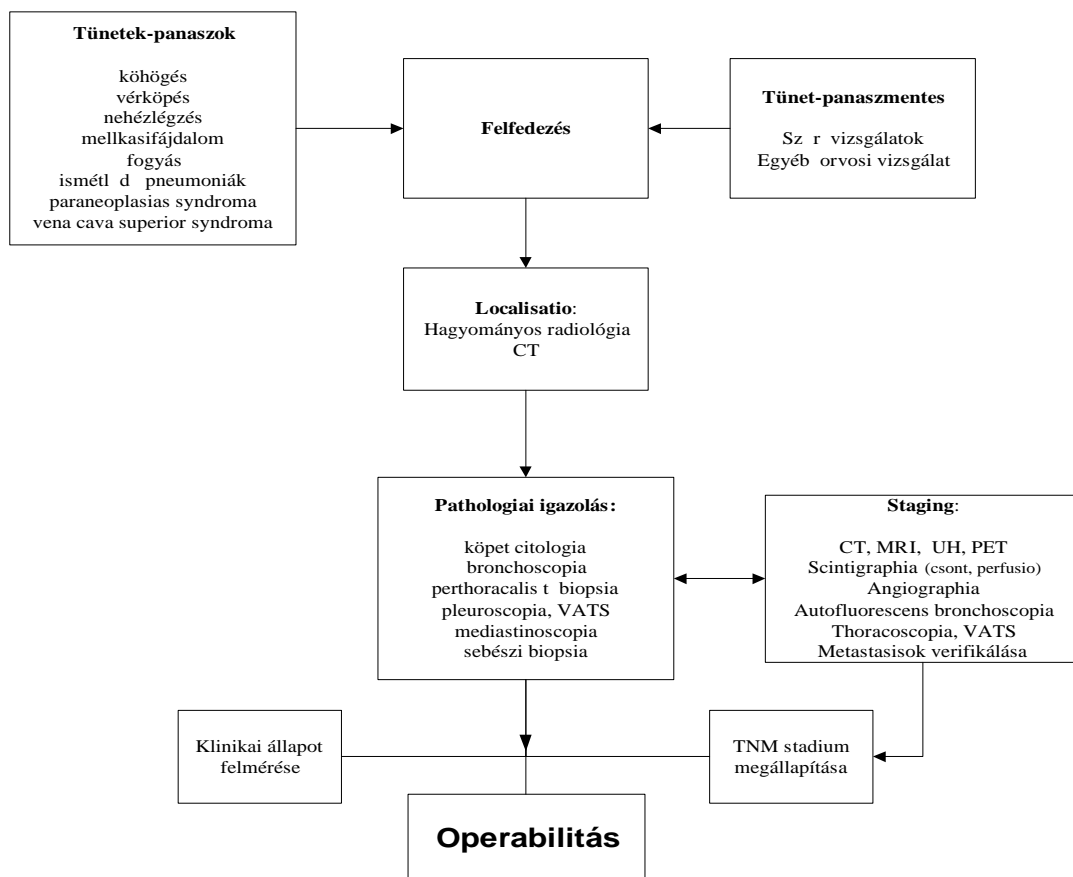
6.3.4.1.3. Thoracotomia

A tüdő rák patomorfológiai diagnózisa thoracotomia nélkül az esetek 85-95%-ában állítható fel. Az esetek kis részében csak a thoracotomia során elvégzett gyors citológiai és fagyasztásos szövettani verifikáció tisztázhatja a diagnózist, valamint a technikai és onkológiai reszekabilitást (ilyenkor a thoracotomia során d. l. el, hogy a daganat T3 vagy T4, illetve a nyirokcsomó N2 vagy N3 osztályba sorolható esetleg M1 áll fenn).

6.4. A kivizsgálás menete

A diagnosztikus módszerek sorrendjét, számát a célszerűség, a gyorsaság, a beteg kímélete, a gazdaságosság és hozzáférhetőség szabja meg.

A kivizsgálás menete és módszerei az alábbi ábrán látható:



6.4.1. TNM klasszifikáció

A tüd rák ismételten módosított WHO klasszifikációjának meghatározása a terápia tervezésénél és a prognózis felállításánál döntő jelentőségű. A TNM stádium a betegség folyamán módosul, ezért annak meghatározását ismételten szükséges elvégezni.

T primer tumor

- TX A primer tumor nem ítélt meg, *vagy* kimutathatók malignus sejtek a köpetben, *vagy* a bronchusmosó folyadékban, anélkül, hogy akár bronchoszkópiával, akár radiológiai vizsgálattal látható volna a tumor.
- T0 Primer tumor nem igazolható.
- Tis Karcinóma in situ.
- T1 A tumor legnagyobb kiterjedése 3 cm, vagy annál kisebb, tüd szövet vagy viszcerális pleura fogja körül, bronchoszkópos vizsgálattal nem mutatható ki infiltráció egy lebenyhörg t 1 proximalisan (a f hörg szabad).
- T2
- a tumor legnagyobb kiterjedésében 3 cm-nél nagyobb,
 - a tumor befogja a f hörg t, 2 cm-re, vagy annál távolabb a carinától,
 - a tumor infiltrálja a viszcerális pleurát
 - kíséri atelectasia, vagy a hilusig terjedő obstruktív gyulladás, mely azonban nem terjed ki az egész tüdre.
- T3 Bármely méretű tumor, mely közvetlenül ráterjed a következő struktúrák egyikére: mellkasfal (beleértve a sulcus superior tumorait), rekeszizom, mediasztinális pleura, parietális perikardium; *vagy* f bronchusban elhelyezkedő tumor, mely 2 cm-nél kisebb távolságban helyezkedik el a carinától disztálisan, de maga a carina nincs beszűkítve; *vagy* a tumor az egész tüd atelektáziáját, vagy obstruktív gyulladását okozza.
- T4 Bármely nagyságú tumor, mely infiltrálja a következő struktúrák egyikét: mediasztinum, szív, nagyerek, trachea, oesophagus, csigolyatest, carina; *vagy* tumor malignus pleuralis, perikardiális folyadékgyülemmel, vagy különálló daganatfészkek az azonos tüd lebenyben.

N nyirokcsomók

- NX Regionális nyirokcsomók nem megítélhetők.
- N0 Nincs regionális nyirokcsomó-metasztázis.
- N1 Metasztázisok az ipsilaterális peribronchiális nyirokcsomókban, és/vagy az ipsilaterális hilusi nyirokcsomókban (ideértve a primer tumor közvetlen ráterjedését is).
- N2 Metasztázisok az ipsilaterális mediasztinális és/vagy szubkarinális nyirokcsomókban.
- 1-es régió: felső mediasztinális
 - 2-es régió: felső paratracheális
 - 3-as régió: praetracheális
 - 3a régió: elülső-felső mediasztinális
 - 3p régió: hátsó-felső mediasztinális
 - 4-es régió: tracheobronchiális
 - 5-ös régió: szubaortikus (aorto-pulmonális ablak)
 - 6-os régió: paraaortikus
 - 7-es régió: szubkarinális
 - 8-as régió: paraoesophageális
 - 9-es régió: pulmonális ligamentum
- N3 Metasztázisok a kontralaterális mediasztinális, kontralaterális hilusi, ipsi- vagy kontralaterális scalenus- vagy szupraklavikuláris nyirokcsomókban.

M áttétek

- MX A metastázisok jelenléte nem ítélt meg.
- M0 Nincs metastasis.
- M1 Áttétek kimutathatók. Ide tartoznak a másik - azonos vagy ellenoldali - lebenyben lévő különálló daganatfészkek is.

A tüd rák TNM klasszifikációja (Mountain 1997.)

Occult carcinoma	T_x	N₀	M₀
I/A Stádium	T₁	N₀	M₀
I/B Stádium	T₂	N₀	M₀
II/A Stádium	T₁	N₁	M₀
II/B Stádium	T₂	N₁	M₀
	T₃	N₀	M₀
III/A Stádium	T₃	N₁	M₀
	T₁₋₃	N₂	M₀
III/B Stádium	T₁₋₃	N₃	M₀
	T₄	bármely N	M₀
IV Stádium	bármely T	bármely N	M₁

Kissejtes tüd rákban is a TNM klasszifikáció alkalmazandó.

7. A nem kissejtes tüdő rák kezelése

7.1. Sebészi kezelés

A tüdő rák sebészi kezelésében az elmúlt tíz év szemléleti változást hozott. Egyrészt a TNM- besorolás révén a nem kissejtes és a kissejtes tüdő rák meghatározott algoritmus szerint operálható, másrészt az operálhatóság kritériumai is változtak. Köszönhető annak az alapvető változásnak, hogy a kemoterápiával és egyéb kiegészítő kezelésekkel a sebészi beavatkozások eredményeit javították, másrészt ezek hatásossága a határtalanul kiterjesztett, illetve onkológiailag kétséges esetekben a sebészi beavatkozással azonos eredményeket nyújt. E szempontok aláhúzzák a klinikai és különösen a sebészi staging pontosságának felértékelését.

Abszolút inoperabilitás

- hematogén disszemináció a tüdőben
- pleuritis carcinomatosa bármely formája
- III/B-(T4 vagy N₃), kivéve carina érintettség
- távoli áttétek (kivéve lásd később)

Relatív inoperabilitás

- recurrens parézis (bal oldali N₂, jobb oldali Pancoast)
- frenikus infiltráció (kp. leány, lingua tumor)
- szoliter agyi metasztázis sebészi vagy sugársebészeti kezelés után
- szoliter ellenoldali tüdő áttét (azonos leányban T4)
- véna cava superior infiltrációja
- szelektált esetekben szoliter mellékvese ill. májáttét

A tüdő reszekció vezet alapelve ma még egyértelműen lobectomia ill. pneumonectomia végzése, minden tumoros szövet komplett eltávolításával. Ma már elfogadottnak tekinthető, hogy az elzárásokban hangsúlyozott komplett reszekcióra törekvés mellett az ún. *palliatív műtétek* lehetősége is növekszik.

Ma hazánkban és még sok civilizált országban a VATS szerepe a tüdő rák kezelésében sem technikailag, sem onkológiailag nem egyértelműen tisztázott.

Tüdő reszekció esetén a vezető onkológiai alapvető egyértelműen lobectomia ill. pneumonectomia végzése, minden tumoros szövet komplett eltávolításával (a hörgőplasztikák ill. anasztomózisok onkológiailag elfogadható elektív beavatkozások). A tüdő takarékos reszekciók első sorban funkcionális okok miatt kerülhetnek szóba.

7.1.1. 00. stádiumú tüdőrák (in situ karcinóma) esetén a tervezett reszekció lobektómia, de onkológiailag az izolált hörgő reszekció is megfelelő módszer. A sebészi beavatkozás a legkedvezőbb eredményel jár (80% feletti 5 éves túlélés).

7.1.2. I. II. stádiumban a komplett reszekció jó esélyt ad a gyógyulásra, az öt éves túlélés az I. stádiumban 50-70%-os lehet, míg a II-ban 40% körüli. Ez utóbbi esetekben vagy lokális recidíva (elsősorban laphámcc.), vagy nyirokrendszeri propagáció (főleg adenocarcinómánál) jelenik meg. A klinikai és sebészi stagingben az N₂-t kell kizárni. N₁ esetén az adjuváns kezelés értéke még vitatott.

7.1.3. III/A. stádiumban elrehabilitált daganat áll fenn, elsősorban az operabilitás és reszekálhatóság eldöntése pontos klinikai, majd sebészi és patológiai stádium-meghatározást kíván. N₂ gyanú esetén a nyirokcsomó-státusz patológiai megítéléséhez leggyakrabban mediastinoszkópia szükséges. Intrakapszuláris nyirokcsomó áttét esetén napjainkban legelfogadottabb sebészi kezelési taktika a *preoperatív kemoterápia (neoadjuváns vagy indukciós kezelés)* bevezetése. Az ún. downstaging mindig az N-státuszra vonatkozik, a T változása (regressziója) az eredeti reszekciós szintet mai álláspontunk szerint nem befolyásolhatja. A várhatóan 50% feletti remisszió, esetleg változatlan állapot (östable disease) mellett thoracotómia jön szóba illetve következik. A várható 5-éves túlélés 25-40% között kedvezően tekinthető, de ezt a posztoperatív adjuváns kezeléssel együtt (kemoterápia folytatása, esetleg radioterápiával kombinálva) lehet elérni. Ennek melléése esetén, csak a sebészi reszekcióval jóval szerényebb eredmények várhatóak (5-éves túlélés 20% alatt). Ugyanakkor szembe kell nézni azzal a ténnyel, hogy a multicentrikus értékelések alapján a posztoperatív mortalitás és morbiditás is valamelyest magasabb.

A súlyos vérköpés, nagy, lokális fájdalom, szepszikus állapotot okozó tumor-tályog inkomplett eltávolítása (*palliatív műtét*) nemcsak az életminőséget javítja, hanem a beteg életét is meghosszabbítja. Továbbá ez után már elvégezhetővé válik az adjuváns kezelés is.

Különleges helyet foglal el a kezelési csoportban a *sulcus superior tumorok* sebészete. A daganat az első bordákat destruálja, a plexus ill. nagyerek érintettségével jár. A kezelés algoritmusa preoperatív radioterápia, sebészi reszekció (elfogadott a parenchima kímélő műtét), amely után posztoperatív radioterápiával folytatódik. Az öt éves túlélés elérheti a 30-40%-ot. Lényegesen rontja a túlélést a nyirokcsomó érintettség illetve a csigolyatest destrukciója.

A *mellkasfalat involváló tumorok* kezelésénél is komplex protokollt érdemes választani. Kérdéses a preoperatív radioterápia szükségessége, de az önen-blokk tumor-mellkasfal reszekciót radiotherápiával szükséges kiegészíteni. A mellkasfali infiltráltság mélységét függően az 5-éves túlélés elérheti a 35-60%-ot, nyirokcsomó érintettségénél ~ 15%.

7.1.4. A *III/B. stádium* nem minden esetben jelent onkológiai inoperabilitást. A carina tájéki tumorok pulmonectomiával, vagy izolált carina reszekcióval operálhatók. Jóllehet a mortalitás magas (akár 15-20%), de az 5-éves túlélés megközelíti a 20%-ot. Vena cava superior érintettség, csigolyatest destrukció esetén szelektált esetekben az életminőség javítására palliatív műtétek szóba jöhetnek. A pitvarreszekció illetve rekesz irányába végzett kiterjesztések onkológiai értéke és a későbbi eredmények szerények, ezek indikációja nagyon kétséges.

7.1.5. A *IV.stádiumú* tüdőrák alapvetően nem sebészi eljárással kezelendő. Ugyanakkor bizonyos jól válogatott esetekben az interdiszciplináris gyógyítás a tüdőreszekció mellett a sugárterápiát is felveti. A tüdőrák *szoliter agyi metasztázis* esetén egyéb szervi propagáció kizárása mellett elvileg reszekálható, az 5-éves túlélés megközelítheti a 20%-ot. Természetesen az agyi metasztázis (radio)sebészi kezelésével kombinálva. Ugyancsak helye lehet a sebészi terápiának a tüdőrák *szoliter mellékvese* és ritkán *májmetasztázisok* megjelenése mellett is. Ma már kategorikusan nem jelent onkológiai kontraindikációt a *tüdőrák szoliter tüdőáttéte* sem (azonos lebenyben T₄, más megjelenésben M₁). A tüdőreszekció(k) után a várható 5-éves túlélés 20-25%-ot is elérheti! Az alapelvek, hogy a tüdőrák szoliter metasztázisai mellett a reszekciótól csak akkor várható kedvezőbb eredmény, ha a primér daganatot komplet(radikális) műtéttel lehetett eltávolítani!

7.1.5. *Recidív tüdőrákok* vonatkozásában kijelenthetjük, hogy a nyirokrendszerben recidiváló folyamat az onkológiai alapelvek szerint nem sebészi eljárással kezelendő! A re-reszekció indikációjának algoritmusát a metasztázis sebészetben alkalmazott elvekhez igazodni kell. A re-intervenció nem technikai kérdés, hanem a komplex onkoterápia alapelveit kell, hogy kövesse!

7.1.6. *Szinkron tüdőtumorkok előfordulása 1 % körül van.* Sokszor nehéz elkülöníteni a szinkron kettős megjelenést a szoliter metasztázistól. Az onkológiai kiterjesztésnek ebben az esetben sincs értelme. Emiatt helyesebb döntés akár kétoldali lokalizáció esetén is az együlésben végzett reszekció. Az 5-éves túlélés 20-25% között várható.

7.2. Sugárkezelés

7.2.1. A tüdőrák sugárkezelésével szorosan összefüggő ismeretek

A besugárzás helyi terápiás eljárás, melynek indikációjához, tervezéséhez és adekvát kivitelezéséhez elengedhetetlen az anatómiai/patológiai, élettani/kórleletani, valamint a sebészi információk ismerete (The Japan Lung Cancer Society). Ezek közül is kiemelt jelentősége van a stádiumot, a mellkasi nyirokcsomóterhelést, az eltávolított nyirokcsomók tokját, a reszekciós vonalat és a pleurális mosófolyadékot jellemző adatoknak. Emellett a beteg általános állapota, kísérő betegségei (következményként a tüdőfunkciója) is fontos tényezők a sugárkezelés indikációja szempontjából.

A tumoros folyamat kiterjedésének meghatározása a képalkotó eljárások, illetve patológiai mintavétel segítségével lehetséges. A CT és MR-módszer korábban említett korlátai, valamint a PET vizsgálat hazai elérhetőségének nehézségei miatt jelenleg a sebészi beavatkozások (mediasztiinoszkópia vagy m. tét) biztosíthatnák a nyirokcsomó-staginget. A patológiai stagingre a sugárterápia szempontjából különösen nagy szükség lenne, ugyanis annak hiányában (még a hagyományos képalkotó vizsgálatok mediastinális negativitása esetén is) a mediastinum elektív besugárzására kényszerülünk, ami jelentősen megemeli a sugárzásból eredő korai és későbbi morbiditást. Az Egyesült Államokban a szisztematikus mediastinális disszekció abszolút elvárás az adekvát terápiás döntés kialakításához, Magyarországra ugyanakkor a patológiai nyirokcsomó-staging csaknem teljes hiánya jellemző.

A sebészi beavatkozásokat követően minden esetben fontos tudni, hogy honnan és hány pozitív nyirokcsomót távolítottak el, ugyanis a radiogén mellékhatások csökkentése érdekében az a legfontosabb jelenlegi trend, hogy a mediastinális besugárzást igyekeznek csak a patológiailag érintett nyirokcsomó-csoportokra korlátozni. A tüdő rákok jellemzően egymás után betegítik meg az egyes nyirokcsomó-állomásokat, hangsúlyozni szükséges azonban, hogy ugrások is előfordulhatnak. Így a hilaris nyirokcsomók negativitása esetén is mintegy 20%-ban előfordul, hogy a mediastinumban már vannak (esetleg csak mikroszkopikus méretű) nyirokcsomóáttétek (Keller Ann Thorac Surg). A nyirokterjedés legfontosabb, említést érdemlő jellegzetessége az, hogy a bal oldali tüdő rákok viszonylag korán adnak áttétet a jobb oldali nyirokcsomó-csoportokba (pl. a jobb supraclaviumban levő, laphámkarcinóma szövettanú nyirokcsomóáttét okkult primer tumora gyakran a bal tüdőben helyezkedik el). Daganatos nyirokcsomók esetén igen fontos információ a nyirokcsomó tokjának jellemzése (látható-e extrakapszuláris tumorterjedés), ugyanis tokáttörés mellett az érintett nyirokcsomó-állomásra kiegészítő (boost) dózis indikált a sugárterápia során.

A m. tétet követően makroszkópos és mikroszkópos vizsgálattal egyaránt meg kell határozni a rezekciós vonalak állapotát (infiltráltak-e vagy nem) és azt, hogy az infiltráció hány mm-re található a rezekciós vonaltól. Legfontosabb a bronchus beszűkítésének a megadása, mivel a daganatterjedésnek ez a fő útvonala. Az újabb tanulmányok adatai alapján a hörgőben a pozitív rezekciós vonal előfordulása 2-4% között mozog (Ghiribelli, Massard). Ha a rezekciós vonal és a makroszkóposan látható tumor között <1 mm a távolság, akkor 100%, 2-5 mm-es távolság esetén 30%, 5-10 mm esetén 15% és 10-20 mm közötti távolság mellett már csak 5% valószínűséggel találhatók daganatsejtek (Kayser). Más adatok szerint a mikroszkopikus méretű gócok 95%-a adenokarcinóma esetén 8 mm-en, laphámkarcinóma esetén pedig 6 mm-en belül helyezkednek el a daganathoz képest (Giraud 2000).

Sugárterápiás szempontból pozitív rezekciós vonalról beszélünk, ha a daganat elérte a sebszéleket vagy ha a sebszél 10 mm-re megközelítette. Mivel a mikroszkopikus méretű daganatos gócok 10 mm-en túli előfordulási gyakorisága csak ≤5%, ezért a sugárterápiás gyakorlatban a makroszkóposan látható daganat körül 10 mm-es biztonsági zóna tervezése általában elégséges. Spiculált megjelenésű primer góc, valamint kifejezett nyirok- és vénás inváziót mutató tumoroknál (Giraud 2000) a mikroszkopikus kiterjedés feltételezett mértékét célszerűen nagyobbabbnak választani. A bronchusokon kívül viszonylag gyakran találunk pozitív sebszéleket perifériás daganatoknál a mellkasfal közelében, illetve a hilus-mediastinum tájékán levő tumoroknál a mediastinum szöveteiben is.

A pleurális mosófolyadék vizsgálata a mellhártyán bekövetkező disszemináció tisztázása érdekében szükséges, és a pozitívítás a továbbiakban csak palliatív kezelési indikációt, s azon belül is elsősorban kemoterápiát jelent. A beteg általános állapotát is figyelembe kell venni a lehetséges sugárkezelési módzatoknál. Vezérelveként lehet szögezni, hogy jó általános állapot mellett jön csak szóba a nagyobb térfogatok besugárzása (így az elektív indikációk), valamint a kemoterápiával való kombináció. Rossz általános állapot esetén kisebb térfogatok irradációja, valamint a citosztatikumok elhagyása a jellemző (a dózist lehet legfeljebb nem szabad csökkenteni). A jó általános állapot definíciója: $\geq 70\%$ Karnofsky-index (Karnofsky) és $< 5\%$ testsúlyvesztés.

A sugárterápia szempontjából fontos az egy másodpercre esztrahált expirációs volumen (FEV1) értéke is. Az alacsony (700 ml vagy 30% alatti) FEV1-es betegekben a sugárkezelés térfogatát mindenképpen csökkenteni kell, amire a háromdimenziós (3D) CT-alapú tervezés a legalkalmasabb (a dóziscsökkentés nem fogadható el). Mérlegelendő a besugárzott térfogat redukciója 1200-1700 ml (40-50%-os) FEV1 mellett is.

A sugárkezeléshez a kemoterápia konkurrens vagy szekvenciális módon kapcsolódhat. A konkurrens radiokemoterápia többnyire valamivel jobb lokális kontrollt és hosszabb túlélést eredményez. A konkurrens kezelés további előnye a szekvenciális adással szemben az, hogy nem jelent idővesztést, ugyanakkor toxikusabb. Ez utóbbi következtében csak jó általános állapotú beteg ellátására alkalmazható.

7.2.2. Posztoperatív sugárkezelés

Célja

A műtét után jelen levő mikroszkopikus méretű nyirokcsomóáttétek és/vagy a műtét területén visszamaradt daganatsejtek elpusztítása. A szisztematikus sebészi mediasztinális staging elvárás lenne a posztoperatív kezelési terv felállításához, de ezt Magyarországon általában nem végzik el, ezért a korlátozott stagingre (vagy annak teljes hiányára) is útmutatót kell adni.

Evidenciák

A konszenzus-vélemények a randomizált vizsgálatokból (Van Houtte, PORT, Stewart), a szakértői véleményekből (ACR 1999a-b) és nagyobb tanulmányokból (Martini, Trastek, Keller N Eng J Med) levezethető evidenciák (bár sokan - Dautzenberg, Kal, Machtay, Munro, Rowell - kritizálták a PORT-ot) alapján az alábbi szempontok szerint foglalnak állást.

Nyirokcsomó-régió- és tumorágybesugárzás

A posztoperatív besugárzás indikációja

- indokolt a primer tumor helyének (beleértve a mellkasfalat) és a nyirokrégiók posztoperatív besugárzása azoknál a betegeknél, akiknél a lokális és regionális kiújulás valószínűsége (és az abból eredő halálozás kockázata) a klinikai adatok alapján jelentős, mert a besugárzás csökkenti a lokális és regionális kiújulást (és ezzel növeli a túlélést). Ezek a következők: a tumor közel van a sebszélhez vagy érinti azt, a hilaris (bizonyos esetekben) és a mediasztinális nyirokcsomókban tumoros érintettség mutatható ki, de az nem bulky-jellegű (tehát a távoli áttétképződés miatti halálozás valószínűsége nem jelentős, ellenkező esetben ugyanis a lokális/regionális besugárzásnak tulajdoníthatóan a halálozás nem csökkenne, mert a betegnek már ugyanis lenne távoli áttéte, ami a kórlefolyás során halálókká válna).
- ha nem történik patológiai mediasztinális staging, akkor a hagyományos képalkotó vizsgálatok (CT, MRI) negativitása esetén is elektív besugárzásban kell általában részesíteni a mediasztinumot.

A posztoperatív besugárzás kontraindikációja

- nincs szükség a posztoperatív mediasztinális nyirokrégió besugárzásra a pT1-3 pN0 és a pT1-2 pN1, negatív rezekciós vonallal operált esetekben.
Külön kiemeljük, hogy a T3os tumorok kuratív rezekálását követően (negatív rezekciós vonal, pN0) nem indikált a besugárzás. Kivételt jelent a pT3 pN0 sulcus superior tumor, amelyben ilyenkor is ajánlott a tumorágy besugárzása, ugyanis definíció szerint e betegségekben olyan kiterjedt környezeti tumoros infiltrációról van szó, melyet nem lehet biztonsággal az épből eltávolítani.

Sugarterápia a műtét előtti mellkasfali érintettség esetén

A daganatoknak csupán 5%-a érinti a mellkasfalat. A probléma viszonylagos ritkasága következtében nincs elég beteg ahhoz, hogy jelentősebb számú randomizált tanulmányt végezzenek. Ezen kívül a

tesztelhetőség is problematikus, ugyanis jó kórjóslatú, lehet legnyirokcsomóáttét nélküli vagy csak minimális számú/tumormennyiségű nyirokcsomóáttéttel rendelkező beteg kiválasztására lenne szükség bármilyen kérdés helyes felvetéséhez és megválaszolásához.

Sugárterápia pozitív rezekciós vonal esetén

Nincs bizonyító értékű tanulmány a pozitív rezekciós vonalra vagy az azzal egyenértékű leletre (a legfelső mediasztinális nyirokcsomó, a #1 nyirokrégió érintettségére) vonatkozóan. Ennek ellenére a retrospektív tanulmányok és konszenzus-vélemények alapján pozitív rezekciós vonal esetén indikált a sugárkezelés.

A sugárterápia dózisa

50-50,4 Gy a standard adjuváns dózis (a dózisértékeket végig inhomogenitás-korrekciónak adjuk meg), napi 2-1,8 Gy frakcióban és minden mező naponta kezelve. A dózis eskalálásának eldöntése individuális. Mivel a kimutatható mellkasi érintettség, extrakapszuláris nyirokcsomó-érintettség, pozitív rezekciós vonal, R2-rezekció esetén további 5-15 Gy boost-dózis adása indokolt.

7.2.3. A marginálisan rezekábilis daganatok sugárkezelése

A randomizált tanulmányok alapján ezekben az esetekben a sugárkezelés egyedüli preoperatív (Shields, Warram, Brit Thoracic Society, ACR 1999b) és posztoperatív (ACR 1999b) alkalmazása nem növeli a túlélést, legfeljebb a lokális/regionális kontrollt javítja. Ez várható eredmény, hiszen ebben a stádiumban a beteg életkilátásait a távoli áttétek valószínű jelenléte szabja meg, és nem a helyi/regionális daganatkiterjedés.

A fentiekkel ellentétben a kemoterápiát és sugárkezelést is alkalmazó, neoadjuváns vizsgálati karokon a betegek daganatspecifikus túlélése jobbnak bizonyult a pusztán besugárzást tartalmazó karokénál (ACR 1999b, Albain, Pisch és Malamud 1993, Pisch 1995, Sridhar). Az ilyen típusú kezelések jelenleg intenzív klinikai vizsgálatok tárgyát képezik, ugyanis a megvalósított alkalmazva növelhetik a rezekabilitást (alacsonyabb TN-kategóriába kerülés, down-staging révén). A kemoterápia szekvenciális és konkurrens alkalmazása egyforma túlélési eredményeket ad, ugyanakkor viszont nagyobb a toxicitás a konkurrens karon. Ez utóbbi miatt kizárólag jó általános állapotú beteget lehet konkurrens radiokemoterápiával kezelni, rossz általános állapot vagy súlyos kísérő betegségek esetén csak önálló sugárkezelés javasolható.

7.2.4. Aggresszív nem sebészi kezelés (I-III/B stádium)

A kezelési forma azt jelenti, hogy a beteg a sugárterápia kívánatos dózisát a daganatos terjedés kockázatának kitett egész szöveti térfogatra megkapja. Emellett a stádium által megkívánt kemoterápiát is teljes dózisban alkalmazzák. Irányelvként megállapítható, hogy jó általános állapot mellett a tumor elrehabilitált volt, míg korai daganatok esetén a rossz általános állapot vezethet a sebészi kezelés elmaradására. E kategóriába tartoznak a következő klinikai entitások:

- sebésziileg operálható I-IIIa. stádiumú daganatok, melyeket a beteg valamilyen tüdőfunkciós, kardiovaszkuláris vagy egyéb orvosi problémái miatt nem lehet megműteni. Ilyenkor a beteget besugárzással és kemoterápiával (vagy utóbbi nélkül) kezelik. A sugárkezelést legalább CT alapján, de legcélszerűbben 3D konformális módszerrel ajánlatos megtervezni, egyelőre azonban nem bizonyítják a túlélési mutatók az utóbbi módszernek a hagyományos tervezéssel szembeni előnyét.
- sebésziileg nem operálható, IIIb. stádiumú daganatok. Jó általános állapot esetén konkurrens radiokemoterápia indikált. Rossz általános állapot mellett palliatív kezelést alkalmaznak egyedüli sugárterápia vagy egyedüli kemoterápia formájában.

A randomizált tanulmányok szerint a radiokemoterápiás (konkurrens vagy szekvenciális) karkötés túlélése jobbnak bizonyult az egyedüli sugárterápiás karkötésénél, de nagyobb volt a toxicitás (ACR 2000a, Pisch és Malamud 1993, Pisch 1995, Sridhar, Fukuoka). Konkurrens alkalmazás esetén mindkét hatás jobban érvényesül, ezért ilyen esetekben különösen fontos, hogy az igen költségigényes szupportív kezelés elérhető legyen.

A sugárterápia dózisa

Primer tumor: 64-66 Gy/2-1,8 Gy frakciónként

Nyirokrégiók: 50-50,4 Gy/2-1,8 Gy frakciónként, boost-dózis: 10-15 Gy a jelentősen megnagyobbodott nyirokcsomókra

7.3. Kemoterápia

A nem kissejtes tüd rák kemoterápiára kevésbé érzékeny daganat. A jelenlegi álláspont szerint a nem kissejtes tüd rákban megfelelő indikációval, a komplex kezelés részeként alkalmazott, meghatározott ideig és megfelelő dózisban adott platina bázisú, kombinált szisztémás kemoterápia alkalmazása szelektált betegcsoportban indokolt. A szelekció kritériuma a betegek jó általános állapota. A nem kissejtes tüd rák citosztatikus kezelésében hatékony hagyományos gyógyszerek: **cisplatin, carboplatin, vindesin, vinblastin, ifosfamid, mitomycin, etoposid, epirubicin**. Az utóbbi évtizedben számos új hatékony kemoterápiás szer került kipróbálásra nagy nemzetközi randomizált klinikai vizsgálatok keretein belül. Ezek a **taxanok (paclitaxel, docetaxel), gemcitabine, vinorelbine és a camtothecin analógok**.

7.3.1. Preoperatív kemoterápia

Az I-es és II-es stádiumban neoadjuváns kemoterápia adása nem indokolt. A III/A (N2) stádiumban alkalmazott két-három ciklus kemoterápia után 50 % feletti remissziót lehet elérni, javul a reszekciós ráta és növekszik az átlagos túlélési idő.

7.3.2. Adjuváns kemoterápia

Ablasztikusan reszekált betegeknél a adjuváns kemoterápia adása, jelenlegi ismereteink szerint, csak klinikai vizsgálatok keretén belül indokolt. Nem ablasztikus műtét esetén az onkológiai stádiumtól függően határozandó meg a terápiás stratégia, kemoterápia és sugárkezelés kombinált alkalmazása szükséges.

7.3.3. Kombinált kemo-radioterápia

A lokálisan kiterjedt nem reszekálabilis (III. B stádiumú) betegek esetén a komplex daganatellenes kezelés megvalósítása a cél. A szekvenciálisan adott radio-kemoterápiánál jobb túlélési eredmények mutatkoznak az együtt adott (konkurrens) sugár+kemoterápiás alkalmazási módokban. Az új kemoterápiás szerek beépítése a konkurrens sugárterápiás módszerbe további túlélési javulást eredményezhet.

7.3.4. IV-es stádiumú betegek kemoterápiája

Az új szerek platina bázisú kombinált kemoterápiájával elért remissziós rátája jobb, mint a klasszikus platina bázisú kombinációké. A túlélés szempontjából azonban csak szerény különbség észlelhető, javul viszont a betegségmentes túlélési idő. Ennek oka feltehetően abban keresendő, hogy az új szerek hatékonyabban pusztítják a szenzitív daganatsejteket, viszont a rezisztens populációk megölik a beteget. Az új szerek platina bázisú kombinált kemoterápiában azonos hatékonyságúak, különbség a toxicitási profilban mutatkozik meg. Az alkalmazott protokoll kiválasztásában elsődleges a költség-hatékonysági szempont.

A kemoterápia hatékonyságának megítélése legalább két ciklus után lehetséges, majd a második kemoterápia után 3-4 héttel restaging vizsgálatok szükségesek. A terápiás válasz függvényében dönthetünk a további kezelésről. Újabb adatok szerint első választásként négy ciklus kemoterápiánál többet nem érdemes adni (ASCO 2001).

7.3.5. Második választásként adott kemoterápia

Második választásként is adható kemoterápia a nem kissejtes tüdőrák esetén. Jelenleg még nincs meghatározva pontosan a második gyógyszerkombináció indikációs köre. A legtöbbet tanulmányozott protokoll a docetaxel monoterápia, melynek alkalmazása platina rezisztens esetekben, jó általános állapotú betegeknél (akiknek nincs tünetes agyi metasztázisa) jön szóba, bár a terápiás válasz az eddigi mértékadó vizsgálatok alapján alacsony, viszont nem a túlélési idő (2-3 hónappal).

7.4. A nem kissejtes tüdőrákos betegek követése

2 éven át 3 havonta, majd 3 éven át fél évente, ezután évente javasolt az anamnézis felvétele, fizikális vizsgálat és mellkas röntgen elvégzése. A mellkasi CT helye a betegek követésében vitatott. Egyéb vizsgálatok végzése a betegek tüneteinek és panaszainak alapján indokolt.

8. Kissejtes tüd rák terápiája

8.1. Kemoterápia

A kissejtes tüd rák generalizált betegségként fogható fel, ezért a kezelés alapja a kombinált szisztémás kemoterápia. Míg a nem kissejtes tüd rák kombinált kemoterápiájának indikációja relatívnak tekinthető, addig a kissejtes tüd rák esetében a kemoterápia alkalmazása abszolút indikációval bír. A kissejtes tüd rák kemoterápiájában hatékony gyógyszerek: **cyclophosphamid, ifosfamid, doxorubicin, epirubicin, vincristin, vindesin, cisplatin, carboplatin, etoposid, teniposid**. Kísérlet alatt álló gyógyszerek: **vinorelbine, taxanok (paclitaxel, docetaxel), topotecan, irinotecan, zeniplatin, gemcitabine**.

E gyógyszerkombinációk hatására a IV-ik stádiumú betegek várható élettartama 7-9 hónapra, I-III/B stádiumban átlagosan 20 hónapra nő.

A kemoterápia 4-6 ciklusból áll, az ennél hosszabb kezelés nem javítja a túlélést.

8.1.1. Recidíva, progresszió

Ha a remisszió három hónapig, vagy annál tovább tart, az eredeti hatékony kombináció visszaadása szükséges. Hatékony lehet az CAV/ECO kezelés után (ld. melléklet) adott platina és/vagy ifosfamid kombináció, vagy bármelyik kombináció után monoterápiában alkalmazott topotecan kezelés. A második választásként adott kemoterápiával elérhető terápiás válasz jóval alatta marad az első választásként elérhető terápiás válasznak és a túlélési mutatók is szerények, ezért a költség hatékonysági mutatók figyelembe vétele ebben az esetben is indokolt.

8.2. A kissejtes tüd rák sugárkezelése

A tüd rákok kb. 20%-a kissejtes rák. Bár a daganatok egynegyede szlimitedő (korlátozott) kiterjedésű, az áttétképződés ezeknél a betegeknél is szinte kivétel nélkül bekövetkezik. Az elmondottak alapján a betegség ellátására kombinált kezelési eljárások javalltak (Johnson, Turrisi, Warde, Harvey 1993), melyek között elsőleges a kemoterápia alkalmazása. A daganat megfelelő mellkasi kezelése ugyanakkor elengedhetetlen, hogy ezzel csökkenteni lehessen a helyi kiújulást, ami megrövidítené a beteg életét. A metaanalízisek és randomizált tanulmányok kimutatták, hogy a mellkasi tumor besugárzása csökkenti a helyi kiújulást és meghosszabbítja a túlélést (Johnson, Turrisi, Warde).

8.2.1. A szűkített kiterjedésű betegség standard sugárkezelése

Dozírozás a mellkasban

- napi egyszeri 1,8 Gy, az összdózis 54-56 Gy, minden harmadik héten kemoterápiával.
- napi kétszeri 1,5 Gy, legalább 6 órás időközlel, az összdózis 45 Gy. Az első és harmadik héten kemoterápia, f leg ciszplatin és etoposid (a taxán-származékok adása még kísérletes). A kezelés időigénye és mellékhatásai számottevőek, így a kezelési séma hazai alkalmazása egyelőre nem reális.

8.2.2. Profilaktikus koponyasugárzás

Komplett remisszióba került betegekben 15x2 Gy (Auperin, Carney).

8.2.3. Az elrehabilitált betegség kezelése

Palliatív célkitűzésű radiokemoterápia, melyben a sugárkezelés dózisa 40-50 Gy.

8.3. Sebészeti kezelés

A kissejtes tüdőrák sebészeti kezelésében a limited és extenzív besorolás némi kaotikus megítéléssel járt. Talán a legtöbb mellkassebész a 70-es évek elejétől következetesen kitartott a TNM rendszer alkalmazása mellett. Ma is ez a sebészeti indikáció vezető elve. Alapelve az, hogy az onkológiai operabilitást elsősorban az N-státusz határozza meg. A kedvező eredmények N₀-nál várhatóak, de N₁-nél sem kell kategorikusan elvetni a reszekció lehetőségét. N₂-nél azonban a műtét értelmetlen, a beteg sorsát akár kedvezőtlenül is befolyásolhatja. A daganat tipizálása után a pontos sebészeti staging-gel az N-státuszt kell meghatározni. Ezt követően a műtétre alkalmas folyamat esetén neoadjuváns kezelést szükséges kezdeni, majd a klinikai restaging és extratorakális propagáció kizárását (koponya CT/MR, csontscintigráfia, hasi UH/CT) követően kerülhet sor a torakotómiára. A posztoperatív kezelés (kemo-,radioth.) a komplex terápia része. A fenti protokoll után 15-20%-os, vagy kedvezőbb 5-éves túlélést remélhetünk a sebészileg is kezelt betegeknél.

8.4. A kissejtes tüdőrákos betegek követése

Fél éven át 2 havonta, majd másfél éven át 3 havonta, majd 3 éven át fél évente javasolt az anamnéziss felvétele, fizikális vizsgálat és mellkas röntgen elvégzése. A mellkasi CT helye a betegek követésében vitatott. Egyéb vizsgálatok végzése a betegek tüneteinek és panaszainak alapján indokolt.

9. A pleura malignus mesotheliomája

Az incidencia az iparilag fejlett országokban 1975 és 85 között négyszeresére nőtt, ennek oka a XX. század első kétharmadában bekövetkezett jelentős azbeszt felhasználás. Az azbeszt expozíció kezdete és a mesothelioma észlelése között általában 20-40 év telik el. Az expozíció mértéke és a mesothelioma kialakulásának valószínűsége között nincs szoros összefüggés.

9.1. Tünetek:

Az első tünetek a nehézlégzés, tompa mellkasi fájdalom. A fájdalom a has felső részébe és a vállba sugározhat. Később fokozódó dispnoe, köhögés, láz fogyás jelentkezhet. A betegek 75 %-nál észlelhet mellkasi folyadék.

9.2. Patológia:

A betegség korai stádiumában mellkasi folyadék mellett multiplex csomók észlelhetők a fali pleurán. Ezek összefolyása után a pleura diffúzan egyenetlenül megvastagszik. A tumor beborítja és infiltrálja a tüdőt, a rekeszt, a perikardiumot, a szívet és az ellenoldali pleurát. Az érintett oldali mellkasfél zsugorodik. A hasban folyadék, a peritoneumon tumoros göbök jelennek meg.

Hisztológiailag a diffúz malignus mesothelioma 1, epiteliális, 2, mesenchimális és 3, kevertsejtes típusra osztható. Az esetek fele epiteliális.

9.3. Diagnosztika:

A mellkasi folyadék exsudatum, az esetek felében véres. A folyadékban 30 %-ban mutathatók ki mesothelioma sejtek, ezek adenokarcinóma sejtektől való elkülönítéséhez immuncitokémia reakciók szükségesek. A mesothelioma diagnózishoz az esetek zömében szövettani vizsgálat kell, gyakran immunhisztokémiai vizsgálattal kiegészítve.

9.4. A malignus mesothelioma Butchart (1981) szerinti stádium beosztása:

Stádium	A mesothelioma kiterjedése
I.	A tumor az azonos oldali pleura rön belül van, ill. a tüdőn, perikardiumon és rekeszen nem terjed túl
II.	A tumor a mellkasfalat és a mediastinumot is beszűri, toracális nyirokcsomó metasztázisok lehetnek
III.	A tumor a rekeszen át a peritoneumra terjed, ellenoldali pleurális érintettség, ill. extratorakális nyirokcsomó metasztázis is kimutatható
IV.	Távoli hematogén metasztázisok

Az átlagos túlélés a betegség stádiumától függően két és tizennégy hónap között mozog. Fiataloknál és nőknél, valamint epitheliális típusban a prognózis valamivel kedvezőbb.

9.5. Terápia:

Sokak szerint a mesothelioma túlélési ideje a kezelt és nem kezelt csoportban csaknem azonos.

9.5.1. Sebészeti kezelés

A malignus pleurális mesothelioma sebészeti kezelése az egyetlen lehetőség, hogy hosszú távú túlélést remélhessünk. A kiterjesztett pleuro-pneumonektomiák mortalitása 10% alatt elfogadható. Az I-II stádiumú folyamatok esetén érdemes akár kiterjesztett metasztázis, akár korlátozott kiterjesztés reszekciót végezni. Első sorban az epitheliális tumorok reszekciója jön szóba. A későbbi eredményeket befolyásolja a nyirokcsomó érintettség is. Az öt éves túlélés a reszekált betegek között jó esetben is csak 10-15% lehet.

9.5.2. Kemoterápia

A mesotheliomának jelenleg nincs hatékony szisztémás ill. lokális- standard kemoterápiája. Intrapleurális doxorubicin, cisplatin, mitomycin és cytosin arabinosid kezeléssel vannak tapasztalatok a betegség I. stádiumában

9.5.3. Radioterápia

A mesothelioma kevésbé sugár érzékeny daganat. A tumor kiterjedtsége, tömege, a tüdő, oesophagus, szív és gerincvel sugárkárosodásának lehetősége miatt hatékony teleterápia rutinszerű alkalmazása nem jön szóba. A tüdő teljesen vagy részlegesen körbefogó betegség palliatív kezelése kizárólag inverz besugárzástervezéssel oldható meg, de az ehhez szükséges infrastrukturális háttérrel jelenleg egyetlen hazai sugárterápiás centrum sem rendelkezik.

10. A tüdő rák szupportív és palliatív kezelése

A szupportív kezelés célja, hogy a beteg kezelése, betegségének követése során, egészen a haláláig panaszait a minimálisra csökkentsük. A szupportív kezelés lényege az elérhető legjobb életminőség biztosítása. A palliatív kezelés a szupportív kezelés része, mely a terminális fázisban lévő betegek számára, magas szintű ellátását jelenti.

10.1. Inoperábilis daganatok palliatív (nem agresszív, nem sebészi) kezelése (III-IV. stádium)

A nem agresszív kezelés egyrészt azt jelenti, hogy a beteg nem kap kemoterápiát, másrészt a besugárzás térfogatát a lehető legnagyobb mértékben csökkentik a radiogén mellékhatások visszaszorítása érdekében. Dózisredukció csak igen rossz általános állapotú betegben javasolható, mert jelentősen rontja a túlélés esélyeit.

A palliatív, teljes dózisu sugárterápia alkalmazásának létjogosultsága azzal magyarázható, hogy a betegek túlélése ezzel az eljárással statisztikailag szignifikáns módon javítható (ACR 2000b). A 3D konformális tervezés csökkenti a toxicitást és növeli a leadható daganattól a dózist, de ehhez fel kell adni a nyirokregiók elektív besugárzását (csak a makroszkóposan látható primer és áttéti daganatszövetet látják el). Egyelőre azonban nem bizonyított, hogy a fentiekben részletezett sugárterápiás stratégia növeli-e a daganatspecifikus túlélést. Ennek ellenére a jó általános állapotú beteg magas összdózisú kezeléséhez minden esetben követelmény a CT-alapú tervezés. Az új fracionálási sémák és a brachiterápiával történő kombinált alkalmazás eredményességére vonatkozóan további prospektív randomizált tanulmányok szükségesek.

A palliatív célú (diszpnóe, köhögés, posztobstruktív pneumónia, tüd kollapszus vagy atelektázia miatt végzett), csökkentett dózisu küls sugárkezelés esetén a 40 Gy/2 Gy, illetve a 30 Gy/3 Gy megszakítás nélkül adott besugárzás hasonló eredményre vezet. A kemoterápia hozzáadása nem javítja tovább a túlélést az egyedüli sugárkezeléshez képest.

Az endobronchiális brachiterápiára vonatkozóan csak kevés prospektív, randomizált tanulmány ismeretes. A beavatkozás els sorban az obstrukciós tüneteket javítja és így ilyen esetekben indikált. Obstruktív tünetek esetén az egyedüli küls sugárterápiával vagy az egyedüli brachiterápiával végzett palliáció közül valamivel jobb túlélési eredményre vezet az egyedüli brachiterápia, de statisztikailag nem szignifikáns a különbség. A két módszer kombinált alkalmazása jobb túlélést eredményez, mint egyetlen sugárterápiás modalitás alkalmazása (Nag, Langendijk).

Ha a kezelés során kemoterápiát is alkalmaznak, akkor a definíció szerinti nem agresszivitásö kérdéssé válik. Néha mégis adnak ilyenkor kevés toxikus citosztatikumokat, melyek a tanulmányok többségében statisztikailag szignifikáns módon növelték a túlélést (Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group, Shepherd), de ugyanakkor a mellékhatások is jelent nek bizonyultak.

Tumoros eredet pleurális folyadékgyülem esetén a betegeket inkább kemoterápiával kezdik kezelni (mert effektívebben képes daganatöl hatást kifejteni, illetve a folyadékgyülem a sugárterápia szempontjából kontraindikációt jelent). A fájdalmas, T4-es léziók tüneteit inkább egyedüli sugárkezeléssel enyhítik (mintsem egyedüli kemoterápiával), mert az irradáció nem kissejtes tüd rákban gyorsabban hat, mint a citosztatikumok.

Az inoperábilis hörg rákos betegek jelent s részében az obstrukciós pneumonitis (szekunder pneumónia) alig befolyásolható tüneteket tart fent: mint láz, nehézlégzés, köhögés. Ha a sz kület a tracheában és nagyhörg kben van, bronchoszkópon keresztül végzett lézer reszekció átmeneti ideig drámai javulást eredményezhet. A vérzéscsillapításon túl a daganat nagy része evaporizálható, a tumor mögötti váladékpangás megszüntethet .

Endobronchiális protézisek (stentek) implantációja meggátolja a légutak ismételt gyors elzáródását.

A tumoros hörg sz kület oldására, ill. az egyéb módszerekkel felszabadított lumen biztosítására endobronchiális közelbesugárzás végezhet . Bronchoszkóposan bevezetett katéterbe juttatott sugárzó izotóppal annak aktivitása, a sz kület hossza és lokalizációja, a kezelni kívánt szöveti mélység függvényében egyedüli brachiterápia formájában kuratív célkit zéssel 3-6x5-7,5 Gy, palliatív célkit zéssel 2-4x6-10 Gy közölhet az ép szöveti sugárterhelés elkerülésével (Marsiglia, Nag, Macha) .

10.2. Panaszt okozó mellkasi folyadékgyülem

A mellkasi folyadék okozta diszpnoe pleurodesissel, punkcióval vagy pleuroperitoneális pumpával kezelhet .

Pleurodesis panaszt okozó, teljesen leszívható folyadékgyülem esetén végezhet , ha a beteg a punkció után megkönnyebbül, és a tüd kitágul. A pleurodesishez talkum , doxycyclin, vagy tetracyclin használható tartós mellkasi szívás mellett. Nem táguló tüd nél a pleuroperitoneális pumpa jelenthet megoldást, ha nincs ascites.

10.3. Fájdalomcsillapítás

A tüd daganatok okozta különböz mechanizmusú fájdalmak csillapítására gyógyszeres, non-invazív eljárások, idegblokádok, idegsebészeti eljárások alkalmazhatók. A legfontosabb a hetven-nyolcvan százalékban hatékony gyógyszeres kezelés. A tumoros fájdalom csillapítása šóraö és šlépcs ö szerint történik (WHO ajánlás). Az analgetikumok adagját ki kell titrálni, a dózist addig kell fokozatosan emelni, míg a beteg közérzete javul. A WHO ajánlás szerint a fájdalomcsillapítás különböz lépcs fokai adjuváns analgetikumokkal egészíthet k ki.

Fájdalomcsillapítás lépcs zetes elve:

	Er s opioid
	± nem opioid
	± adjuváns
Gyenge opioid	
± nem opioid	
± adjuváns	
Nem opioid	
± adjuváns	

Gyógyszeres terápiás lehetőségek:

Opioid mentes (minor analgetikumok)

- Salicylat
- Paracetamol
- Nem szteroid gyulladásgátlók
- Novamidazophen

Gyenge opioidok

- Codein
- Dihydrocodein
- Tramadol

Erős opioidok

- orális Mo. készítmények (rövid és retard hatásúak)
- sc., im. morphinum
- transzdermális opioid (fentanyl)

Adjuváns analgetikumok

Ezek: kortikoszteroidok, neuroleptikumok, antihisztaminok, benzodiazepinek, antidepresszánsok, antikonvulzív szerek, bisfosfonátok, calcitonin

10.4. Antiemetikus terápia

A citosztatikus kemoterápia leggyakoribb mellékhatása a hányinger, hányás melynek formái az azonnali, elhúzó és a megelz típusok, illetve ezek kombinációi. Erősen emetogének a ciszplatin tartalmú kemoterápiás kombinációk és a nagy dózist tartalmazó terápiás protokollok. Mérsékelten emetogének a tüdőrák kemoterápiájában alkalmazott kombinációkban és dózisban a carboplatin, adriamycin, epirubicin, cyclophosphamid, etoposid, gemcitabine, taxanok.

Antiemetikus terápia összefoglalása:

	Steroid	serotonin antagonisták	metoclopramide	Anxiolyticum
Erősen emetogén kezelés	+	+	+	+ (?)
Közepesen emetogén kezelés	+	+ (?)	+	
Elhúzódozó hányás	+		+	
Megelőző hányás				+

10.5. Hematológiai toxicitás

A citosztatikus kemoterápia egyik legfőbb dózislimitáló tényezője a kemoterápiás szerek hemopoetikus szisztémára gyakorolt hatása.

10.5.1. Anémia

Mielosuppresszív kemoterápia ill. a tumorról összefüggő anémia esetén jó hatékonysággal alkalmazhatók az eritropoetin készítmények, szubkután injekcióban. Az eritropoetin szelektíven fokozza a vörösvértestképzést, ezáltal elkerülhető a transfúziós szövődmények. Alkalmazásának határt szab a készítmény magas ára.

10.5.2. Thrombocytopenia

A kemoterápia szövődménye lehet a trombocita szám kritikus szint alá csökkenése. Jelenleg nem rendelkezünk olyan hemopoetikus növekedési faktorról, mellyel a klinikumban hatékonyan emelni tudnánk a vérlemezke számot. Jelenleg megoldásként a trombocita szuszpenzió adása kínálkozik. 0-5000/mm³ esetén minden esetben. 6-10000/mm³ között mérsékelt vérzésre utaló paraméterek esetén, 10000/mm³ felett a klinikumtól függően javasolt az adása.

10.5.3. Neutropénia

A granulocita, makrofág stimuláló növekedési faktor (GM-CSF) serkenti a granulocita és a monocita képződést, a granulocita stimuláló faktor (G-CSF) a granulocita képzésre hat. A kemoterápiára kialakult vérképzőszervet érintő nadír (mélypont) általában a 7-14. napon alakul ki (kivéve a nitrosourea származékokat /21. nap/). A nadír időszakájában kialakult IV-es fokozatú neutropénia esetén - láztalan betegnél - figyelembe véve a beteg performance státuszát, a neutropénia tartamát is, stimuláló faktor adása indokolt lehet. Lázas neutropénia esetén széles spektrumú antibiotikus kezeléssel együtt való alkalmazása indokolt.

A tüd rák szövettana

Laphámsejtes karcinóma

- variánsok: papilláris
világos sejtes
kissejtes
bazaloid sejtes forma

Kissejtes karcinóma

- variáns: kombinált kissejtes carcinoma

Adenokarcinóma

- acináris
papilláris
bronchioloalveoláris
nem mucinosus (Clara sejtes/ II. pneumocyta típusú/
mucinosus (kehelysejtes)
kevert mucinosus és nem mucinosus vagy meghatározatlan
szolid adenokarcinóma kevert altípusokkal
variánsok:
jól differenciált embrionális adenokarcinóma
mucinosus (šcolloidö) adenokarcinóma
mucinosus cisztadenokarcinóma
pecsétgy r sejtes adenokarcinóma
világossejtes adenokarcinóma

Nagysejtes karcinóma

- variánsok:
nagysejtes neuroendokrin karcinóma
kombinált nagysejtes neuroendokrin karcinóma
basaloid karcinóma
limfoepitelioma- szer karcinóma
világossejtes karcinóma
nagysejtes karcinóma rhabdoid fenotípussal

Adenosquamosus karcinóma

Carcinómák pleomorf szarkomatoid vagy szarkomatozus elemekkel

karcinómák orsó-, vagy óriássejtekkel

pleomorf karcinóma

orsósejtes karcinóma

világossejtes karcinóma

karcinoszarkoma

pulmonaris blasztoma

Karcinoid tumor

típusos karcinoid

atípusos karcinoid

Nyálmirigy típusú karcinómák

mukoepidermoid karcinóma

adenoid cisztikus karcinóma

egyéb

Nem osztályozott karcinóma

Performance status

Karnofsky-index		Zubrod-skála (WHO)	
status	érték	érték	status
Panaszmentes	100	0	Normál aktivitás
Normális életvitel	90	1	Ambuláns ellátásra szorul
Minimális panaszok, normális életvitel	80		
Önellátó, fizikai munkavégzésre nem képes	70	2	A nappal kevesebb, mint 50%-át kell ágyban töltenie
Önálló életviteléhez kevés segítségre szorul	60		
Állandó segítségre és orvosi felügyeletre szorul	50	3	A nappal több, mint 50%-át kell ágyban töltenie
Beteg, speciális ellátásra és felügyeletre szorul	40		
Nagyon beteg, kórházi ellátása indokolt lehet	30	4	Állandóan ágyhoz kötött
Nagyon beteg, kórházi ellátása, aktív kezelése szükséges	20		
Haldoklik	10		
Halál	0		

Kemoterápiás kombinációk a tüd rák kezelésében*(Egy adott protokoll több fázisból állhat)****Kemoterápia, GEM+CDDP protokoll szerint*****Megjegyzés [DOG1]:**

Protokoll id tartama : 8 [nap]

Protokollok közti szünet 13 [nap]

Fázisok száma : 02

GEM GEMCITABINE Adagolás : 1250.0 [mg/m²]
 CDDP CIS-PLATINUM Adagolás : 70.0 [mg/m²]

Ellátási napok a ciklus kezdetét l:		1	2	3	4	5	6	7	8
Fázisok:		1	0	0	0	0	0	0	2
GEM	GEMCITABINE	*							*
CDDP	CIS-PLATINUM	*							

Kemoterápia, GEM protokoll szerint

Protokoll id tartama : 15 [nap]

Protokollok közti szünet 13 [nap]

Fázisok száma 03

GEM GEMCITABINE Adagolás : 1000.0 [mg/m²]

Ellátási napok a ciklus kezdetét l:		1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5
Fázisok:		1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	3
GEM	GEMCITABINE	*							*							*

Kemoterápia, CDDP-VNB protokoll szerint

Protokoll id tartama : 15 [nap]
 Protokollok közti szünet : 15 [nap]
 Fázisok száma : 03

CDDP CIS-PLATINUM Adagolás : 80.0 [mg/m²]
 VNB VINORELBIN Adagolás : 30.0 [mg/m²]

Ellátási napok a ciklus kezdetét l:		1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5
Fázisok:		1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	3
CDDP	CIS-PLATINUM	*														
VNB	VINORELBIN	*							*							*

Kemoterápia, ECO protokoll szerint

Protokoll id tartama : 1 [nap]
 Protokollok közti szünet : 20 [nap]
 Fázisok száma : 01

EPI EPIRUBICIN Adagolás : 60.0 [mg/m²]
 CPH CYCLOPHOSPHAMID Adagolás : 1000.0 [mg/m²]
 VCR VINCRISTIN Adagolás : 2,0 mg

Ellátási napok a ciklus kezdetét l:		1
Fázisok:		1
EPI	EPIRUBICIN	*
CPH	CYCLOPHOSPHAMID	*
VCR	VINCRISTIN	*

Kemoterápia, IFO-Carboplatin protokoll szerint

Protokoll id tartama : 1 [nap]
Protokollok közti szünet : 28 [nap]
Fázisok száma : 01

IFO HOLOXAN Adagolás : 5000.0 [mg/m2]
CBP CARBOPLATIN Adagolás : AUC 6

Ellátási napok a ciklus kezdetét l:		1
Fázisok:		1
IFO	HOLOXAN	*
CBP	CARBOPLATIN	*

Kemoterápia, PEV protokoll szerint

Protokoll id tartama : 3 [nap]
Protokollok közti szünet : 25 [nap]
Fázisok száma : 01

CDDP CIS-PLATINUM Adagolás : 30.0 [mg/m2]
EPI EPIRUBICIN Adagolás : 50.0 [mg/m2]
ETOP ETOPOSID Adagolás : 100.0 [mg/m2]

Ellátási napok a ciklus kezdetét l:		1	2	3
Fázisok:		1	1	1
CDDP	CIS-PLATINUM	*	*	*
EPI	EPIRUBICIN	*		
ETOPOSID	ETOPOSID	*	*	*

Kemoterápia, CAV protokoll szerint

Protokoll id tartama : 1 [nap]

Protokollok közti szünet : 20 [nap]

Fázisok száma : 01

CPH	CYCLOPHOSPHAMID	Adagolás :	1000.0 [mg/m2]
ADM	DOXORUBICIN/	Adagolás :	50.0 [mg/m2]
VCR	VINCRISTIN	Adagolás :	2.0 mg

Ellátási napok a ciklus kezdetét l:		1
Fázisok:		1
CPH	CYCLOPHOSPHAMID	*
ADM	DOXORUBICIN	*
VCR	VINCRISTIN	*

Kemoterápia, CBP+ETOP protokoll szerint

Protokoll id tartama :3 [nap]

Protokollok közti szünet :25 [nap]

Fázisok száma :01

CBP	CARBOPLATIN	Adagolás :	AUC 6
ETOP	ETOPOSID	Adagolás :	100.0 [mg/m2]

Ellátási napok a ciklus kezdetét l:		1	2	3
Fázisok:		1	1	1
CBP	CARBOPLATIN	*		
ETOP	ETOPOSID	*	*	*

Kemoterápia CEV protokoll szerint

Protokoll id tartama : 3 [nap]
Protokollok közti szünet 18 [nap]
Fázisok száma : 01

CPH	CYCLOPHOSPHAMID	Adagolás :	1000.0 [mg/m2]
EPI	EPIRUBICIN	Adagolás :	45.0 [mg/m2]
ETOP	ETOPOSID	Adagolás :	80.0 [mg/m2]

Ellátási napok a ciklus kezdetét l:		1	2	3
Fázisok:		1	1	1
CPH	CYCLOPHOSPHAMID	*		
EPI	EPIRUBICIN	*		
ETOP	ETOPOSID	*	*	*

Kemoterápia, MMC+IFO+CDDP protokoll szerint

Protokoll id tartama : 1 [nap]
Protokollok közti szünet : 7 [nap]
Fázisok száma : 01

MMC	MITOMYCIN C	Adagolás :	6.0 [mg/m2]
IFO	HOLOXAN	Adagolás :	3000.0 [mg/m2]
CDDP	CIS-PLATINUM	Adagolás :	70.0 [mg/m2]

Ellátási napok a ciklus kezdetét l:		1
Fázisok:		1
MMC	MITOMYCIN C	*
IFO	HOLOXAN	*
CDDP	CIS-PLATINUM	*

Kemoterápia PE protokoll szerint

Protokoll id tartama : 3 [nap]

Protokollok közti szünet : 25 [nap]

Fázisok száma : 01

CDDP CIS-PLATINUM Adagolás : 100.0 [mg/m²]
 ETOP ETOPOSID Adagolás : 100.0 [mg/m²]

Ellátási napok a ciklus kezdetét l:		1	2	3
Fázisok:		1	1	1
CDDP	CIS-PLATINUM	*		
ETOP	ETOPOSID	*	*	*

Kemoterápia IEC protokoll szerint

Protokoll id tartama : 4 [nap]

Protokollok közti szünet : 17 [nap]

Fázisok száma : 01

IFO HOLOXAN Adagolás : 1200.0 [mg/m²]
 ETOP ETOPOSID Adagolás : 75.0 [mg/m²]
 CDDP CIS-PLATINUM Adagolás : 20.0 [mg/m²]

Ellátási napok a ciklus kezdetét l:		1	2	3	4
Fázisok:		1	1	1	1
IFO	HOLOXAN	*	*	*	*
ETOP	ETOPOSID	*	*	*	*
CDDP	CIS-PLATINUM	*	*	*	*

Kemoterápia, TAX+CBP protokoll szerint

Protokoll id tartama : 1 [nap]
Protokollok közti szünet 20 [nap]
Fázisok száma : 01

TAX TAXOL Adagolás : 175.0 [mg/m²]
CBP CARBOPLATIN Adagolás : AUC 6

Ellátási napok a ciklus kezdetét l:		1
Fázisok:		1
TAX	TAXOL	*
CBP	CARBOPLATIN	*

Kemoterápia TAXOTERE+CDDP protokoll szerint

Protokoll id tartama : 1 [nap]
Protokollok közti szünet 20 [nap]
Fázisok száma : 01

TAXOT TAXOTERE Adagolás : 75.0 [mg/m²]
CDDP CIS-PLATINUM Adagolás : 75.0 [mg/m²]

Ellátási napok a ciklus kezdetét l:		1
Fázisok:		1
TAXOT	TAXOTERE	*
CDDP	CIS-PLATINUM	*

Kemoterápia TAXOTERE protokoll szerint

Protokoll id tartama : 1 [nap]
Protokollok közti szünet 20 [nap]
Fázisok száma : 01

TAXOT TAXOTERE

Adagolás : 75.0 [mg/m²]

Ellátási napok a ciklus kezdetét l:		1
Fázisok:		1
TAXOT	TAXOTERE	*

Kemoterápia TOPOTECAN protokoll szerint

Protokoll id tartama : 5 [nap]
Protokollok közti szünet : 15 [nap]
Fázisok száma : 01

TOPO TOPOTECAN

Adagolás : 1.5 [mg/m²]

Ellátási napok a ciklus kezdetét l:		1	2	3	4	5
Fázisok:		1	1	1	1	1
TOPO	TOPOTECAN	*	*	*	*	*

Kemoterápia módosított PE protokoll szerint konkurrens sugárkezeléssel

*Protokoll id tartama : 8 [nap]
Protokollok közti szünet : 20 [nap]
Fázisok száma : 02*

CDDP CIS-PLATINUM Adagolás : 50.0 [mg/m²]
ETOP ETOPOSID Adagolás : 50.0 [mg/m²]

Ellátási napok a ciklus kezdetét l:		1	2	3	4	5	6	7	8
Fázisok:		1	1	1	1	1	1	1	2
CDDP	CIS-PLATINUM	*							*
ETOP	ETOPOSID	*	*	*	*	*			

Kritikai észrevételek a hazai sugárterápiás elvekről és gyakorlatról

A tüdőrák sugárterápiájának 2001-ben publikált hazai elveihez és a jelen tanulmány szerzői által ismert gyakorlathoz több ponton vagyunk kénytelenek kritikai észrevételeket fűzni.

A napi 3 Gy-vel történő frakcionálás kizárólag 10x3 Gy formájában, palliatív céllal engedhető meg, ha a beteg további sugárát nagy valószínűséggel nem fog kapni (ACR 1999a-b, 2000a-b). Ez az állítás azzal kapcsolatos, hogy a besugárzási mezőben levő, sugárzásra különösen érzékeny, ún. kritikus szervek (gerincvelő, tüdő, szív, idegek stb.) az egyszeri dózis nagyságára igen érzékenyek. Példaként említjük, hogy a 10x3 Gy 75 Gy₂ biológiailag effektív dózissal (BED = biologically effective dose) felel meg a gerincvelőre a $BED = nd \left\{ 1 + d/\alpha/\beta \right\}$ képlet alapján, ahol n a frakciók számát, d pedig a frakcióként alkalmazott dózist jelenti. Az összefüggésben szereplő α/β paraméterre (azon dózis, amely mellett a reverzibilis és irreverzibilis károsodások mértéke azonos) a nyaki gerincvelő fehérállományára jellemző 2 Gy értékkel számoltunk (az utóbbi magyarázza, hogy a Gy mellett alsó indexben egy 2-es szám szerepel). A 15x3 Gy 112,5 Gy₂ óráknak felel meg, és a klinikai tüneteket előidéző radiogén myelopathia manifesztálódása már BED = 100 Gy₂ felett kezdődhet (Wong). Ha a beteg palliatív céllal 10x3 Gy-t követően mégis kap további sugárkezelést, akkor a gerincvelőt a besugárzásból (lehetőleg teljesen) kihagyják.

Elfogadhatatlan az a gyakorlat, mely szerint az opponáló mezők közül csupán az egyiket kezelik naponta (ACR 1999a-b és 2000a-b, Emami és Graham, Ginsberg, Pass). Ez egyrészt azzal kapcsolatos, hogy jelentős dózishomogenitás jön létre, és így nem érhető el az ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) 50 ajánlása, miszerint a tervezési céltérfogaton (TCT) belül maximálisan +7% és -6% közötti inhomogenitás engedhető meg. Emellett a normális szövetekben másnaponta számottevő egyszeri sugárterhelés alakul ki, ami a későbbi sugárkárosodások kialakulásának egyszeri dózisfrakciótól való igen erősen függése miatt nagyon elnyertelen (Emami és Graham).

Az opponáló mezők oly módon történő alkalmazása, hogy kuratív sugárkezelés során (51 Gy vagy annál nagyobb érték), napi 3 Gy/frakció (rendszerint egy sugárirányból történő) adása mellett 24-27 Gy-t követően a hátsó mezőbe gerincblokkot tesznek, teljességgel elfogadhatatlan. Ez egyrészt azzal kapcsolatos, hogy a blokk kitakarja a daganat és/vagy a mediasztinum egy részét (Emami és Graham, Pass), és így nem érhető el az ICRU 50 TCT-re vonatkozó, előzőekben említett ajánlása, ugyanis a blokk alkalmazásával az inhomogenitás gyakorlatilag 100%-ossá válik. A gerincblokk használata az ICRU 50 és 62 definíciói szerint egyet jelent a kuratív célkitűzés palliatívvá válásával, vagyis az elmúlt évtizedekben ilyen módon kezelt hazai tüdőrákos betegek csak palliatív ellátást kaptak. A másik problémát az jelenti, hogy kuratív kezelésnél frakciónként csak 2 Gy vagy annál kisebb dózis fogadható el a későbbi sugárkárosodások kialakulásának az egyszeri dózisfrakciótól való igen erősen függése miatt.

Az elmúlt évtizedek hazai sugárterápiás gyakorlatában általában nem minden esetben változott a besugárzási céltérfogat a daganat elhelyezkedése és a mellkasi nyirokterjedés várható útvonala szerint. A hatékonyabb sugárterápia érdekében ehelyettelen gyakorlat mielőbbi korrekciója szükséges.

A posztoperatív adjuváns sugárkezelés során 40 Gy nem elégséges (ACR 1999a, Emami és Graham, Ginsberg). A posztoperatív adjuváns sugárkezelés dózisa 50-50,4 Gy, naponta 2-1,8 Gy formájában, más dozírozás nem fogadható el (ACR 1999a). Bár egyelőre nincsenek megbízható dózishatás tanulmányok, a megjelölt összdózisértéknél kevesebb nem adható (The Lung Cancer Study Group). Egyébként az előbb említett összefoglaló cikk adatainak extrapolálása alapján 50 Gy-nél inkább magasabb érték várható, mint alacsonyabb.

A hipofrakcionálás 4-4-3-3-2,5 Gy sorrendben nem fogadható el (ACR 1999a-b, 2000a-b), még véna cava superior-szindrómában is megfelelőbb a 10x3 Gy-es dozírozás (lásd az előzőekben említett BED-értékeket).

A sulcus superior (Pancoast)-tumor preoperatív kezelése nem adekvát egyedüli, kemoterápia nélküli sugárkezeléssel, ugyanis a randomizált tanulmányok ez ellen szólnak (Shields, Warram, Brit Thoracic Society, ACR 1999b). A már említett alkalmazott 40 Gy (30 Gy) és a posztoperatív 20 Gy (30 Gy) sugárbiológiai megfontolásokból sem adekvát terápia (az egy sorozatban leadott dózis nem tekinthető kuratívnak és a két sorozat dózisaik egyszeri összeadása nem jelenti a kuratív dózis elérését).

Az endobronchiálisan terjedő daganatok esetében a high dose rate brachiterápia során a várhatóan hosszabb ideig élő betegeknél nem ajánlatos az egyszeri 10-12,5 Gy alkalmazása a fisztulaképződés és vérzésveszély miatt (Nag, Pisch 1993 és 1996a-b, Macha, Speiser 1993 és 1996).

A kissejtes tüdőrákban 10x3 Gy formájában adott standard (szedvics) sugárterápia nem engedhető meg, mert alacsony dózissal számíthat (Ginsberg). E kórformában a koponyaprofilaxis dózisa komplett remisszióban nem 10x2 Gy, hanem 15x2 Gy (Auperin, Carney).

Az irányelv érvényessége: 2003. december 31.

Az irányelvet két évente az Egészségügyi Minisztérium felülvizsgálja.

F bb irodalom

- Ak I, Blokland JAK, Pauwels EKJ, Stokkel MPM.: The clinical value of ¹⁸F-FDG detection with a dual-head coincidence camera: a review. *Eur J Nucl Med.* 28: 763-778, 2001.
- Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi III AT, Weick JK, Lonchyna VA, Present CA, McKenna RJ, Gandara DR, Fosmire H, Taylor SA, Stelzer KJ, Beasley KR, Livingston RB.: Concurrent cisplatin/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.* 13: 1880-1892, 1995.
- American College of Radiology: ACR Appropriateness criteria. www.acr.org
- Angeletti CA, Mussi A, Janni A, et al.: Second primary lung cancer and relapse: treatment and follow-up *Eur J Cardio-thorac Surg* 9:607-611,1995.
- Aupérin A, Arriagada R, Pignon J-P, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, Kristjansen PEG, Johnson BE, Ueoka H, Wagner H, Aisner J.: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission (with comments). *N. Eng. J. Med.* 341: 476-484, 1999.
- Bonoma L, Ciccotosto C, et al.:Lung cancer staging: the role of computed tomography and magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol.* 23(1):35-45, 1996.
- British Thoracic Society and Society of Cardiovascular Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* .56: 89-108, 2001.
- Carney DN.: Prophylactic cranial irradiation and small-cell lung cancer. *N. Eng. J. Med.* 341: 524-526, 1999.
- Cseke A.: Változások a nem kissejtes tüd rák (NSCLC) sebészi kezelésének algoritmusában. *Magy.Onkol.* 44:203-209,2000.
- Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AB, Jarema A, Mezzetti M, Mattson K, Lagrange JL, Le Péchoux C, Lebeau B, Chastang C, for the Groupe d'Étude et de Traitement des Cancers Bronchiques.: A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer.* 86: 265-273, 1999.
- De Vita V T, Hellman S., Rosenberg S.A.(ed.): Principle and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott, 2001.
- Elizabeth H, Moore MD.: Technical Aspects of Needle Aspiration Lung Biopsy: A Personal Perspective *Radiology.* 208-303-318, 1998.
- Emami B, Graham MV. Lung. In: Principles and practice of radiation oncology (Eds: Perez CA, Brady LW) Lippincott Co, Philadelphia, 3rd ed. 1181-1220, 1998.
- Encuentra AL, GCCB-Spain.: Criteria of functional and oncological operability in surgery for lung cancer: A multicenter study *Lung Cancer.* 20:161-168.1998.

- Ferrigno D., Buccheri G.: Second - line chemotherapy for recurrent non-small cell lung cancer: do new agents make a difference? *Lung Cancer* 29 91-104, Review 2000.
- Fukuoka M.: Japanese experience in the management of advanced NSCLC. *Lung Cancer*. 29 (Suppl 2): 133,2000.
- Gandhi S, Walsh GL, Komaki R, et al.: A Multidisciplinary Surgical Approach to Superior Sulcus Tumors With Vertebral Invasion. *Ann Thorac Surg*. 68:1778-1785.1999.
- Ghiribelli C, Voltolini L, Paladini P, Luzzi L, Di Bisceglie M, Gotti G.: Treatment and survival after lung resection for non-small cell lung cancer in patients with microscopic residual disease at the bronchial stump. *Eur. J. Cardio-thoracic. Surg*.16: 555-559, 1999.
- Giraud P, Antoine M, Larrouy A, Milleron B, Callard P, De Rycke Y, Carette M-F, Rosenwald J-C, Cosset J-M, Housset M, Touboul E.: Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48: 1015-1024,2000.
- Green M, Brodin O, Choi N, et al.: Pre-operative and post-operative treatments in Stage III NSCLC *Lung Cancer* 1:15-17S.1994.
- Guhlmann A, Storck M et al.: Lymphnode staging in non-small cell lung cancer: evaluatin by [18F] FGD emission tomography (PET). *Thorax*. 52(5):438-441, 1997.
- Guyatt GH, Cook DJ, Griffith LE, et al.: Surgeons' Assessment of Symptoms Suggesting Extrathoracic metastases in Patients With Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 68:309-315.1999.
- Hansen H.H.I. (ed): *Textbook of Lung Cancer*. Martin Dunitz 2000.
- Hanson JA, Armstrong P.: Staging intrathoracic non-small lung cancer. *Eur. Radiol*. 7(2):161-172, 1997.
- Harlamert HA, Mira J, Yassin R et al.:Distinguishing primary lung adenocarcinomas from metastatic breast adenocarcinomas in cytology specimens using TTF-1 and cytokeratin 7 and 20. *Mod Pathol* 10(1):A185 (1997)
- Harvey JC, Bergland R, Pisch J, Krishnamachari VT, Reich H, Malamud S, Beattie EJ.: Superior results with complete resection of Askinø tumor. *Semin Surg Oncol*, 9: 156-159, 1993.
- Hohn CK, Shiepers MA, Seltzer et al.: PET in oncology: will it replace the other modalities? *Semin Nucl Med*. 27(2): 94-106, 1997.
- International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD (1993)
- International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 62. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50) Bethesda, MD (1999) by Wambersie A, Landberg T.

- Johnson BE, Salem C, Nesbitt J, Gazdar AF, Lesar M, Phelps R, Edison M, Linnoila RI, Phares J, Pass H, Mulshine JL, Minna JD, Glatstein E, Ihde DC.: Limited stage small cell lung cancer treated with concurrent hyperfractionated chest radiotherapy and etoposide/cisplatin. *Lung Cancer*. 9 (Suppl 1): S21-S26, 1993.
- Johnson DH.: Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer *Lung Cancer* 1:103-110S.1997.
- Kal HB, El Sharouni SY, Struikmans H.: Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lancet*. 352: 1385, 1998.
- Karnofsky DA. Abelman WH, Craver LF, et al.: The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer*.1: 634-656, 1948.
- Kayser K, Anyanwu E, Vogt-Moykopf I.: Tumor presence at resection boundaries and lymph node metastasis in bronchial carcinoma patients. *Thoracic Cardiovasc Surgeon*. 41: 308-311, 1993.
- Keller SM, Adak S, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, Brooks BJ, Perry MC, Livingstone RB, Johnson DH, for the Eastern Cooperative Oncology Group: A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIa non-small-cell lung cancer. *N. Eng. J. Med.*343: 1217-1222, 2000.
- Keller SM, Adak S, Wagner H, Johnson DH, for the Eastern Cooperative Oncology Group. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.*70: 358-366, 2000.
- Kelly K, Bunn PA. Is it time to reevaluate our approach to the treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 20:85-91.1998.
- Klastersky J., Schimpff S.C., Senn H. J.: Supportive Care in Cancer. Marcel Dekker,1999.
- Kris MG, Pisters KMW, Ginsberg RJ, et al. Effectiveness and toxicity of preoperative therapy in Stage IIIA non-small cell lung cancer including the Memorial Sloan-Kettering experience with induction MVP in patients with bulky mediastinal lymph node metastases (Clinical N2). *Lung Cancer* . 1:47-57S.1995.
- Langendijk H, de Jong J, Tjwa M, Muller M, ten Velde G, Aaronson N, Lamers R, Slotman B, Wouters M. External irradiation versus external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Radiother. Oncol.*58: 257-268, 2001.
- Laroche C, Wells F, Coulden R, et al.: Improving surgical resection rate in lung cancer *Thorax* 53:445-449.1998.
- Luketich JD, Burt ME.: Does Resection of Adrenal Metastases From Non-Small Cell Lung Cancer Improve Survival? *Ann Thorac Surg* 62:1614-1616.1996.
- Macha H-N, Wahlers B, Reichle C, von Zwehl D.: Endobronchial radiation therapy for obstructing malignancies: ten years experience with iridium-192 high-dose radiation brachytherapy afterloading technique in 365 patients. *Lung*. 173: 271-280, 1995.

- Machtay M.: Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lancet*. 352: 1384-1385, 1998.
- Martini N, Burt ME, Bains MS, McCormack PM, Rusch VW, Ginsberg RJ.: Survival after resection of stage II non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 54: 460-466, 1992.
- Marsiglia H, Baldeyrou P, Lartigau E, Briot E, Haie-Meder C, Le Chevalier T, Sasso G, Gerbaulet A.: High-dose-rate brachytherapy as sole modality for early-stage endobronchial carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47: 665-672, 2000.
- Massard G, Doddoli C, Gasser B, Ducrocq X, Kessler R, Schumacher C, Jung G-M, Wihlm J-M.: Prognostic implications of a positive bronchial resection margin. *Eur. J Cardio-thoracic Surg.* 17: 557-565, 2000.
- Munro AJ.: What now for postoperative radiotherapy for lung cancer? *Lancet*. 352: 250-251, 1998.
- Mori K, Tominaga K et al.: Utility of low-dose helical CT as a second step after plain chest radiography for mass screening for lung cancer. *J Thorac Imaging.* 12(3):173-180, 1997.
- Motta G.: Recent advances in lung cancer surgery in Europe. *LungCancer.* 16:1-11.1996.
- Mountain C. F.: Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest*, 111. 1710-1717, 1997.
- National Comprehensive Cancer Network: The Complete Library of NCCN Oncology Practice Guidelines. Version 2000.
 - Neoadjuvant therapy for marginally resectable (clinical N2) non-small cell lung cancer (1999b)
- Non small cell lung cancer collaborative group: Chemotherapy in NSCLC: A metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomized trials. *BMJ.* 311: 899-909, 1995,
 - Nonaggressive, nonsurgical treatment of inoperable non-small cell lung cancer (2000b)
 - Non-small cell lung cancer, nonsurgical, aggressive therapy (2000a)
- Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, et al.: Operative approach for multiple primary lung carcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 115:836-840.1998.
- Pass H.I., Mitchell J. B., Johnson D.H., Turrisi A.T: Minna J.D.: *Lung Cancer. Principles and Practice.* Lippincott-Wilkins, 2000.
 - Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer (1999a)
- Pisch J, Villamena PC, Harvey JC, Rosenblatt E, Mishra S, Beattie EJ.: High dose-rate endobronchial irradiation in malignant airway obstruction. *Chest.* 104: 721-725, 1993.
- Pisch J, Malamud S, Harvey J, Beattie EJ. Simultaneous chemoradiation in advanced non-small cell lung cancer. *Semin. Surg.Oncol.* 9: 120-126, 1993.
- Pisch J, Berson AM, Malamud S, Beattie EJ. Harvey J, Vikram B.: Chemoradiation in advanced nonsmall cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*33: 183-188, 1995.

- Pisch J, Harvey JC, Panigrahi N, Beattie EJ.: Iodine-125 volume implant in patients with medically unresectable stage I lung cancer. *Endocuriether Hypertherm. Oncol.* 12: 165-170, 1996a.
- Pisch J. Radiotherapy. In: *Thoracic surgical oncology* (eds. Beattie EJ, Bloom ND, Harvey JC) Churchill Livingstone, New York ó Edinburgh ó London - Melbourne ó Tokyo, 51-57. 1996b.
- PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet.* 352: 257-263, 1998.
- Rowell NP. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lancet* 352: 1384,1998.
- Shields TW.: Surgical treatment of non-small cell bronchial carcinoma, In: *General Thoracic Surgery* fourth ed. Williams and Wilkins USA 1159-1188, 1998

Staging of non-small cell lung carcinoma (1999c)

- Stamatis G, Eberhardt W, Stüben G, et al.: Preoperative Chemoradiotherapy and Surgery for Selected Non-Small Cell Lung Cancer IIB Subgroups: Long-Term Results *Ann Thorac Surg* 68:1144-1149,1999.
- Stermán D.H., Kaiser L.R., Albelda S.M.: Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest*, 504-507,1999.
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J.: 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* 18: 2095-2103, 2000.
- Shields TW. Preoperative radiation therapy in the treatment of bronchial carcinoma. *Cancer* 30: 1388-1394, 1972.
- Speiser BL, Spratling L.: Remote afterloading brachytherapy for the local control of endobronchial carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*25: 579-587, 1993.
- Speiser BL.: Management of occult carcinoma of the lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 34: 1179-1180, 1996.
- Sridhar KS, Thurer RJ, Markoe AM, Chatoor HT, Fountzilias G, Raub WJ, Savaraj N, Beattie EJ. Multidisciplinary approach to the treatment of locally and regionally advanced non-small cell lung cancer: University of Miami experience. *Semin. Surg. Oncol.* 9: 114-119, 1993.
- Stewart LA, Burdett S, Parmar MKB, Souhami RL. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lancet.* 352: 1385-1386, 1998.
- The Japan Lung Cancer Society. Classification of lung cancer. Kanehara and Co Ltd, Tokyo, 1st English ed, 2000.
- The Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N. Eng. J. Med.*315: 1377-1381, 1986.
- Trastek VF, Pairolero PC, Piehler JM, Weiland LH, O'Brien PC, Payne WS, Bernatz PE.: En bloc (non-chest wall) resection for bronchogenic carcinoma with parietal fixation. Factors affecting survival. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 87: 352-358, 1984.

- Travis W.D., Colby T.V., Corrin B., Shimosato Y., Brambilla E. and collaborators from 14 countries: WHO histological typing of lung and pleural tumors. 3rd ed. Geneva. World Health Organisation, 1999. .
- Turrisi AT.: Current perspectives in the treatment of small cell lung cancer. Lung Cancer 9 (Suppl 1): S109-S117, 1993.
- Van Houtte P, Rocmans P, Smets P, Goffin J-C, Lustman-Maréchal J, Vanderhoeft P, Henry J. Postoperative radiation therapy in lung cancer: a controlled trial after resection of curative design. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 6: 983-986, 1980.
- Van Houtte P.: Progress in Radiotherapy in Lung Cancer: An Overview. Lung Cancer Vol. 29. Suppl. 1. 176-178,2000.
- Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ, et al.: Survival and Prognostic Factors in Resected N2 Non-Small Cell Lung Cancer: A Study of 140 Cases. Ann Thorac Surg. 63:1441-1450,1997.
- Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A, Deneffe GJ, Nackaerts KL, Verschakelen JA, Lerut TE, Mortelmans LA, Demedts MG.: 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. 16: 2142-2149, 1998.
- 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. 10: 890-895, 1992.
- Warram J. Preoperative irradiation of cancer of the lung: final report of a therapeutic trial. A collaborative study. Cancer.36: 914-925, 1975.
- Wong CS, Dyk J, Milosevic M, Laperriere NJ.: Radiation myelopathy following single courses of radiotherapy and retreatment. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 30: 575-581, 1994.