

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a tüdő rosszindulatú daganatairól

Készítette: a Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium, egyeztetve a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégiummal

I. Alapvető megfontolások

Általános elvek

A férfiak tüdőrák halálozása tekintetében Magyarország világelső. A világ fejlett országaiban, így hazánkban is a férfiak tüdőrák incidenciája az utóbbi években nem emelkedett, a nők esetében a növekedés üteme töretlen. A gyakori előfordulás rossz gyogyeredményekkel társul. A várható ötéves túlélés 10-15%-os.

A tüdőrákos betegek ellátása komplex feladat, amely feltételezi a stratégiai kérdésekben egységes szemléletű epidemiológusok, háziorvosok, tüdőgyógyászok, képalkotó diagnoszták, pathológusok, mellkas-sebészek, sugárterapeuták, onkológusok, pszichoterapeuták és rehabilitációs szakemberek hatékony együttműködését.

1. A protokoll alkalmazási területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait szükséges alkalmazni a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi, akár alapellátási, akár szakellátási szintjén, akár a járó beteg, akár a fekvő beteg ellátás keretei között, ahol rendelkeznek a tüdőrákos betegek ellátásához szükséges kompetenciával, illetve ahol megvalósulnak a vonatkozó minimum követelmények.

1.1. A protokoll témája

A protokoll érvényessége kiterjed a tüdő hám eredetű rosszindulatú tumorainak leírására, megelőzésére, tüneteire, klinikai- és pathológiai diagnosztikájára, kezelésére, rehabilitációjára, végül a betegek gondozására. (Nem tartalmazza a mesenchymális daganatokat és lymphómákat, továbbá az áttéti daganatokat.) A tüdőrák társadalmi súlyát jelenti, hogy évente mintegy tízezer új megbetegedést regisztrálnak hazánkban, s nyolcezren halnak meg ugyanakkor ebben a betegségben. Mivel a tüdőrák ma még a kevésbé gyógyítható daganatos betegségek közé tartozik különösen nagy jelentősége van annak, hogy a legújabb tudományos eredmények bekerüljenek a diagnosztikus és terápiás gyakorlatba. Ezek a költséges beavatkozások és eszközök is indokolják, hogy a protokoll adta keretek között és indokoltsággal végezzék azokat.

1.2. A protokoll célkitűzései

A protokoll célja a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenségek és esetenként tetten érhető szervezetlenség csökkentése, megszüntetése. A komprehensív szemléletű multidiszciplináris betegellátás folyamatosságának és a minőségnek a biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása és elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonyasága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine) követelményeinek. Ahol ilyen evidenciák nincsenek, vagy nem ismeretesek, ott a lehető legszélesebb nemzetközi, vagy hazai szakmai körben konszusszal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

1.3. A protokoll célcsoportjai

(Az ellátottak és a protokollt alkalmazók köre)

Az ellátottak, vagyis azok az egyének, akiknél felmerül a címben megfogalmazott daganat gyanúja, illetve akiknél az ajánlott módszerekkel a daganatot diagnosztizálják. Akiknél a kórisme felállítását követően kuratív, vagy palliatív kezelésre kerül sor, s akik azt követően rehabilitációban, ellenőrzésben és gondozásban részesülnek daganatos betegségük, állapotuk miatt.

Az ellátók, vagyis az ajánlott tevékenységeket nyújtó valamennyi szolgáltató, különös tekintettel a daganatos betegek ellátását nyújtó és együttműködő intézményekre, szolgáltatókra és egyes szakemberekre. A betegek teljeskörű, komprehensív onkológiai ellátását a sokszakmás együttműködés biztosítja. Ennek letéteményese a minimum követelményként is megjelenő multidiszciplináris onkológiai konziliárus team (onkoteam) megszerezése (tagjai minimálisan a tüdőgyógyász, a klinikai onkológus, a mellkas sebész, a sugárterapeuta és a képalkotó diagnosztika). A betegek folyamatos onkológiai ellenőrzését a meghatározó terápiás beavatkozást végző osztályon célszerű folytatni, melyek lehetnek:

- tüdőgyógyászati osztályok,
- mellkas-sebészeti osztályok,
- klinikai onkológiai (kemoterápiás) osztályok
- radioterápiás osztályok.

2. A betegség leírása

2.1. Kiváltó tényezők

Egyértelmű bizonyítékok mutatják, hogy a tüdőrákok fő okozója a dohányzás. A tüdőre leszívott füst számos carcinogént tartalmaz, továbbá gyulladáshoz vezető folyamatokat is kivált. A dohányzókkal együttlévő nem dohányzók is ki vannak téve a tüdőrák kockázatának. A cigarettafüst belélegzésének időtartama nagyon erősen befolyásolja a daganatos kockázatot. A dohányzás

az összes fő szövettani típusú daganat kialakulását elősegíti, de leginkább a laphámrák és a kissejtes tüdőrák kialakulásának kockázatát fokozza. A dohányzás egyformán növeli a daganatos kockázatot férfiaknál és nőknél, de a nők érzékenyebbek a dohányzás carcinogén hatására.

A tüdőrákos betegek kb. 10%-a sohasem dohányzott, akik főként az adenocarcinómások közül kerülnek ki. A soha nem dohányzottak és a dohányzók esetén a tüdőrák carcinogenezise egymástól különbözik.

Foglalkozási ártalmak is elősegítik a tüdőrák kialakulását. Ilyen hatású az aszbeszt, a kristályos silica porok, a radon, a polycysticus aromás szénhidrátok keveréke, és a nehézfémek.

2.2 Genetikai háttér

A tüdőrákok komplex genetikai- és epigenetikai elváltozásokat mutatnak, amelyek fokozatosan alakulnak ki, és vezetnek a malignus transzformációhoz. Ezek az elváltozások allélvesztéseknek (LOH), kromoszómális instabilitásnak, onkogén- és tumor szupresszor gén mutációknak, továbbá promoter hypermetilláció következtében kialakult génműködés kiesésnek, vagy kóros génextpresszióknak felelnek meg. Mindezek a folyamatok a sejtek növekedési kontrolljának szabályozását érintik.

A fent említett elváltozások egy része a szövettani típustól függetlenül mindegyik tumorban megtalálható, más esetekben korrelációt mutat a szövettani képpel. Legfontosabb genetikai elváltozások: p53 mutációk, amelyek a nem kissejtes tüdőrákokban legfeljebb 50%-os, a kissejtes tüdőrákokban több mint 90%-os gyakorisággal fordulnak elő. A K-ras 12-es kodonjának mutációja 30-40%-os gyakorisággal fordul elő adenocarcinómában, de egyéb nem kissejtes tüdőrákban nagyon ritka. A béta-catenin gén funkciónyerő mutációja különböző szövettani típusú tüdőrákokban előfordul.

Az epidermális növekedési faktor receptor gén (EGFR) mutációjának vizsgálata a soha nem dohányzók bronchioloalveoláris carcinómájában terápiás jelentőségű. Az EGFR 19. és 21. exonjának funkciónyerő mutációja érzékenyvé teszi a daganatot a gefitinib terápiára.

A genetikai polymorfizmus vizsgálatok számos olyan génvariációt írtak le, amelyek tüdőrákra hajlamosítanak. Ezeknek a gén polymorfizmusoknak a kombinációja befolyásolja a dohányzás tüdőrákot kiváltó kockázatát. Ezen folyamatok komplexitása miatt jelenleg az egy emberre vonatkozó egyedi tüdőrák kockázat nem adható meg.

2.3 A tüdőrák epidemiológiai adatai

Magyarországon az elmúlt két évtizedben robbanásszerűen emelkedett az incidencia, amely jelenleg évi mintegy tízezer újonnan felfedezett beteget jelent. A prevalencia köszönhetően az egyre hatékonyabb kezelési módoknak is fokozatosan emelkedik, jelenleg kb. 17 ezer. A mortalitás nyolcezer, ami jelzi, hogy a betegség ma még a kevéssé gyógyítható daganatok közé tartozik. Az operabilitási ráta 22%, ami elfogadható. Az ötéves túlélés azonban alacsonyabb a nemzetközi átlagnál, 8-10%.

2.4 Jellemző életkor

Bár egyre fiatalabb korban is jelentkezik a betegség, a tüdőrák 40 év alatt ritkaság. Többnyire 55 és 70 év között észlelhető. Ennek oka részben az, hogy több évtizedes rendszeres dohányzás nyomán alakul ki. A férfiak és a nők aránya 2,4:1. A nők megbetegedéseinek a száma fokozatosan közelít a férfiakéhoz.

3. A tüdőrák patológiája

3.1. Rákmegelőző állapotok és jóindulatú tumorok

- Laphám dysplasia és carcinoma in situ
- Atypusos adenosus hyperplasia
- Diffúz idiopathiás pulmonáris neuroendocrin sejt hyperplasia
- Laphám papilloma
- Kevert laphám- és mirigyhám papilloma
- Alveoláris adenoma
- Papilláris adenoma
- Mucinosus mirigy adenoma
- Pleiomorph adenoma
- Mucinosus cystadenoma

3.2 A tüdőrák fő szövettani típusai

3.2.1. Laphámrák

Mikroszkóposan a más lokalizációban megfigyelhető laphámrákokkal egyező képet ad, környezetében gyakran látható in situ carcinoma. Leggyakoribb az elszarusodó szubtypus, amelyet a sejtek érettsége, az elszarusodás mértéke, az intercellularis hidak megléte, az osztódások száma és pleomorphia mértéke alapján lehet differenciálni.

3.2.2. Adenocarcinoma

Roszzindulatú hámtumor, amely mirigyes differenciációt, nyáktermelést, acináris, papilláris, bronchioloalveoláris, vagy szolid mintázatot mutat, vagy ezeknek a mintázatoknak a keveréke.

3.2.3. *Kissejtes carcinoma*

Olyan malignus hámtumor, amely kis keskeny cytoplasmájú sejtekből épül fel, a mag finom chromatin tartalmú, a magvacska alig kifejezett, a necrosisok általában kiterjedtek, és a mitózis szám magas.

3.2.4. *Nagysejtes carcinoma*

Differenciálatlan carcinoma, amelynek a cytologiai- és szövettani jellegzetességei hiányoznak, nincs mirigyes- vagy laphám differenciáció.

3.2.5. *Adenosquamosus carcinoma*

A daganat laphám- és mirigyes komponenseket tartalmaz, az egyes komponenseknek a tumor legalább 10%-át kell, hogy kitegye.

3.2.6. *Sarcomatoid carcinoma*

Ez a fajta daganat a rosszul differenciált carcinomák egy csoportjának felel meg, amelyekben sarcomás, vagy sarcoma-szerű (orsósejtes vagy/és óriássejtes) komponensek fordulnak elő. Öt alcsoportja különböztethető meg, amelyek morfológiailag egymásba folyamatosan átmennek. Ezek a következők:

- Pleiomorph carcinoma
- Orsósejtes carcinoma
- Óriássejtes carcinoma
- Carcinosarcoma

3.2.7. *Mucoepidermod carcinoma*

A daganat laphám jellegű sejtekből, nyáktermelő sejtekből, és átmeneti típusú sejtekből épül fel. Szövettanilag teljesen azonos a megfelelő nyálmirigy tumorról.

3.2.8. *Adenoid cysticus carcinoma*

Olyan epitheliális tumor, amely a megfelelő nyálmirigy tumor szövettani szerkezetét utánozza, a sejtek cribriform, tubuláris, és glanduláris elrendeződést mutatnak, és változó mennyiségű extracelluláris mátrix-szal rendelkeznek. A daganatsejtek nyálmirigy ductus hámsejt, vagy myoepithel sejt jellegű differenciációt mutatnak.

3.2.9. *Epitheliális- myoepitheliális carcinoma*

A tracheobronchiális elágazás helyén számos nyálmirigy tumorra emlékeztető daganat alakul ki. Az epitheliális- myoepitheliális carcinomák orsó alakú, vagy világos sejtes, vagy plasmocytoid morfológiájú myoepithel sejteket, és ductusokat formáló hámsejteket tartalmaznak.

3.2.10. *Carcinoid tumor*

Ezek a daganatok organoid, trabeculáris, inzuláris, rozetta-szerű elrendeződést mutató kis sejtekből épülnek fel, amelyeknek kicsiny magja, és finoman szemcsés cytoplasmája van. A daganatsejtek neuroendocrin immunhisztokémiai markerekkel festődnek (Leu-7, S-100, CD-99), változó mennyiségben TTF-1 pozitivitást is mutathatnak.

4. *A tüdőrákok stádiumbesorolása (staging)*

4.1. *TNM klasszifikáció (UICC, 1997)*

A besorolás figyelembe veszi a tumor nagyságát és lokalizációját, a hilaris és mediastinalis nyirokcsomók daganatos érintettségét és távoli áttétek kimutathatóságát.

T primer tumor

TX A primer tumor nem ítéhető meg, vagy kimutathatók malignus sejtek a köpetben, vagy a bronchusosó folyadékban, anélkül, hogy akár bronchoscopiával, akár radiológiai vizsgálattal látható volna a tumor.

T0 Primer tumor nem igazolható.

Tis Carcinoma in situ.

T1 A tumor legnagyobb kiterjedése 3 cm, vagy annál kisebb, tüdőszövet vagy visceralis pleura fogja körül, bronchoscopos vizsgálattal nem mutatható ki infiltráció egy lebenyhörgőtől proximalisan (a főhörgő szabad).

- T2 - a tumor legnagyobb kiterjedésében 3 cm-nél nagyobb,
 - a tumor befogja a főhörgőt, 2 cm-re, vagy annál távolabb a carinától,
 - a tumor infiltrálja a visceralis pleurát
 - kíséző atelectasia, vagy a hilusig terjedő obstruktív gyulladás, mely azonban nem terjed ki a az egész tüdőre.
- T3 Bármely méretű tumor, mely közvetlenül ráterjed a következő struktúrák egyikére: mellkasfal (beleértve a sulcus superior tumorait), rekeszizom, mediastinalis pleura, parietalis pericardium; *vagy* főbronchusban elhelyezkedő tumor, mely 2 cm-nél kisebb távolságban helyezkedik el a carinától distalisan, de maga a carina nincs beszűrve; *vagy* a tumor az egész tüdő atelectasiáját, vagy obstruktív gyulladását okozza.
- T4 Bármely nagyságú tumor, mely infiltrálja a következő struktúrák egyikét: mediastinum, szív, nagyerek, trachea, oesophagus, csigolyatest, carina; *vagy* tumor malignus pleuralis, pericardialis folyadékgyülemmel, vagy különálló daganatfészkek az azonos tüdőlebenyben.

N nyirokcsomók

- NX Regionális nyirokcsomók nem megítélhetők.
- N0 Nincs regionális nyirokcsomó-metastasis.
- N1 Metastasisok az ipsilateralis peribronchialis nyirokcsomókban, és/vagy az ipsilateralis hilusi nyirokcsomókban (ideértve a primer tumor közvetlen ráterjedését is).
- N2 Metastasisok az ipsilateralis mediastinalis és/vagy subcarinalis nyirokcsomókban.
 1-es régió: felső mediastinális
 2-es régió: felső paratracheális
 3-as régió: praetrachealis
 3a régió: elülső-felső mediastinális
 3p régió: hátsó-felső mediastinális
 4-es régió: tracheobronchiális
 5-ös régió: subaorticus (aorto-pulmonalis ablak)
 6-os régió: paraaorticus
 7-es régió: subcarinalis
 8-as régió: paraoesophageális
 9-es régió: pulmonális ligamentum
- N3 Metastasisok a kontralateralis mediastinalis, kontralateralis hilusi, ipsi- vagy kontralateralis scalenus- vagy supraclavicularis nyirokcsomókban.

M áttétek

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

4.2. A tüdőrák stádium besorolása (Mountain 1997.)

Occult carcinoma	Tx	N0	M0
0 Stádium	Tis	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 tüdőrákban is a TNM klasszifikáció alkalmazandó.

II. Diagnózis

5. Diagnosztikai eljárások

5.1. Anamnézis. Felvétele a tüdőgyógyászati szempontok alapján történjen. A szokásos adatokon kívül tanácsos kitérni a következőkre:

- dohányzási szokások,
- alkoholfogyasztás,
- makacs ingerköhögés,
- véres köpet,
- ismétlődő tüdőgyulladás,
- rekedtség,
- foglalkozási ártalmak,
- paraneoplasziás tünetek,
- családi halmozódás.

5.2. Fizikális vizsgálat

- Inspectio
- Palpatio, pectoralis fremitus, régiók vizsgálata
- Percussio
- Auscultatio

5.3. Noninvazív képalkotó diagnosztikai vizsgálatok

5.3.1. Szummációs mellkasfelvétel (Zirányú): a legáltalánosabban alkalmazott vizsgálati módszer a tüdődaganatok kimutatására a bronchosopia és a köpetcytológia mellett. Kedvező elhelyezkedés esetén az 1 cm-es tüdőgóc már jól látható. A mediastinális képletek analizésére a röntgenfelvétel alig alkalmas, mivel 3 cm-nél nagyobb az a terime, ami kiszélesítve a mediastinumot a malignitás gyanúját kelti.

5.3.2. Kiegészítő mellkasátvilágítás: a daganat térbeli elhelyezését és a cardiorespiratoricus mozgások elemzését segíti.

5.3.3. Mellkasi CT-vizsgálat (spirál CT vagy MSCT (multisliceCT): több mint 20-szor érzékenyebben mutatja a denzitáskülönbségeket, mint a hagyományos mellkasfelvétel, több gócot mutat ki, 1 mm átmérőjű léziók is detektálhatók. A CT-vizsgálat során információt kapunk a mellkas egész területéről, a parenchyma, a hörgőrendszer a mediastinum, pleura, a pericardium, a szív, a mellkasfal régiójáról, percutan tübiopszia pontosan vezérelhető általa.

5.3.4. MR-vizsgálat: a parenchyma és hörgők tekintetében az MR térbeli felbontása a CT-nél alacsonyabb. MR-rel átlagosan csak 10 mm-es vagy annál nagyobb pulmonalis gócot láthatóak biztonsággal. Az MR viszont a CT-nél jobban mutatja ki a sulcus superior (Pancoast) tumorokat, a daganat mellkasfali infiltrációját és a mediastinalis struktúrákat, érképleteket, pericardium, szív, csontvelő, gerinccsatorna, myelon és idegek érintettségét.

5.3.5. PET-CT-vizsgálat: a PET a tumor metabolismusról nyújt információt, a módszer pontosságát a CT javítja. A magas szenzitivitású és specifitású bioaktív PET, valamint a magas térbeli felbontású morfológiát nyújtó CT együttes alkalmazása kiváló anato-metabolikus információt nyújt a malignus tüdőrákok kimutatásában.

A PET-CT onkológiai *diagnosztikai* indikációja tüdőrákban:

- újonnan felfedezett, nem meghatározott tüdőgóc elemzése
- ha az anatómiai képalkotás vagy a biopszia eredménytelen, ellentmondásos vagy kontraindikált

Az aktivitás mértéke alapján nagy pontossággal tudunk különbséget tenni benignus és malignus góc között, de az elváltozás eredetéről, primér malignus vagy metasztatikus voltáról, csak klinikai adatok, szövettani és egyéb vizsgálatok egybevetése alapján tudunk nyilatkozni. Fals pozitív eredményt kaphatunk gyulladásos elváltozásoknál (pl.: tbc-ben, sarcoidosisban, stb.)

5.4. Noninvazív képalkotó staging vizsgálatok

5.4.1. Mellkasi, felhási CT-vizsgálat (spirál CT, MSCT):

A tüdődaganatok stádium besorolásában a natív és kontrasztanyagot mellkasi és felhási CT-vizsgálatoknak alapvető szerepe van. A primer tumor rezekálhatóságának megítélésében, az N2 régiók szűrésében és a leggyakoribb M1-metastasisok kimutatásában (mellékvesék, máj). (*A evidencia*)

5.4.2. MR-vizsgálat: kétirányú mellkasfelvétel után akkor következhet stagingként, ha a beteg szerves jódos kontraszt-anyagra érzékeny. Egyebekben az MR-vizsgálat a tüdőtumороk kivizsgálásában jó lágyrészfelbontó képessége alapján csak *kiegészítő, problémamegoldó feladatot lát el* (sulcus superior tumorok, pericardium, bal pitvar, szívizom, csontok, gerinc-csatorna, idegek érintettsége, stb.)

Fontos: A kontrasztanyag MR-vizsgálat legjobban alkalmas az agyi (micrometastasisok) áttétek megjelenítésére és akut vizsgálatként alkalmazandó gerincvelői harántlézió esetén.

5.4.3. Az UH-vizsgálatok: csupán kiegészítő vizsgálatok lehetnek a staging során, a mellkasfal, a hasi parenchymás szervek (májgócok, a nyirokcsomóláncok stb.) megítélésére.

5.4.4. Csontizotóp-vizsgálatok:

Bizonyos szövettanú daganatok (adenocarcinoma, kissejtes tüdőrák stb.) esetén praeoperative csontmetastasisok keresése szükséges. Napjainkban a SPECT-, PET-vizsgálatok főleg CT-vel kombinálva a legpontosabbak.

5.4.5. Csontfelvételek és célzott CT/MR-vizsgálatok: pozitív szcintigráfia vagy lokalizált fájdalom esetén szükségesek csontáttétek megítélésére, a beteg régiók vizsgálatára.

5.4.6. PET-CT-vizsgálat:

Onkológiai indikációs területe NSCLC esetén:

1. Staging (elsősorban, ha klinikum alapján III. és IV. tumorstádiumra van gyanú vagy ennek diagnózisa szükséges) (*A evidencia*)
2. Terápiás válasz értékelése (*B evidencia*)
3. Recidíva kimutatása (*B evidencia*)
4. Restaging (*A evidencia*)

A költséghatékonyságot figyelembe véve, a diagnosztikus algoritmus szerint, ha NSCLC igazolódik és a kivizsgálás során III-IV tumorstádium felmerül PET-CT elvégzése a daganat patológiai bizonyítása után indokolt.

Korai stádiumú kissejtes tüdőrák esetén PET-CT ajánlott a tervezett reszekciós műtét előtt. (*C evidencia*)

5.4.7. Tüdőperfúzió és ventiláció: a pulmonális funkciók vizsgálatára a modern CT- és MR-technikák rohamos fejlesztése figyelhető meg, melyek kiváltják a hagyományos izotópvizsgálatokat.

5.5. Sputum citológia

Non invazív vizsgálat, melynek jelentősége a korszerű bronchológiai módszerek árnyékában beszűkül. Idős, rossz performance státusú betegnél a verifikáció eszköze lehet. Bronchoszkópos vizsgálatot követően - eredménytelen verifikáció esetén - ajánlható.

5.6. Invazív nem sebészeti diagnosztika

5.6.1. Bronchosopia:

A tüdődaganatok verifikálásának és stádiumba sorolásának nélkülözhetetlen eszköze a bronchoscop. Tüődaganat miatt tervezett műtét előtt a hörgők endoscopos vizsgálata kötelezőnek tekintendő (*A evidencia*).

A hajlékony bronchofiberoscoppal a hörgőrendszerben látható elváltozásokat (2-3 rendű subsegment bronchusok szintje) 80-90%-ban lehet szövettani, illetve citológiai módszerekkel igazolni. Különösen igaz ez akkor, ha egyidejűleg többféle technikával veszünk anyagot; hörgőkefével, excissorral, lavage segítségével, illetve transbronchialis punctióval A nyálkahártya alatt, illetve a peribronchialis terjedő malignus folyamatok is elérhetőek bronchoscopos módszerekkel. Ilyen esetekben a transbronchialis punctio az alkalmazható technika. A mediastinalis staging vizsgálatok (a nyirokcsomó nagyságától függően) 25-40%-os eredményességről számolnak be akkor, ha kiszélesedett carinán keresztül végzik a biopsiát. CT, illetve újabban az endoscopos ultrahangvizsgálatok jelentik azt a célzási technikát, melyek segítségével a punctio helye kiválasztható azokban az esetekben, amikor a hörgőrendszerben nem látható kóros elváltozás.

Perifériás (bronchoscoppal nem látható) elváltozásokat röntgen-képerősítő alatt, esetleg endobronchialis ultrahangkészülék segítségével lokalizáljuk. A tüdőfolyamat természetének igazolása mellett a bronchosopia másik alapvető feladata az endoscopos staging vizsgálatok elvégzése

5.6.2. Perthoracalis biopszia:

A perthoracalis tübiopsia indikációi azok az elváltozások (kerekárnyékok, infiltrátumok), amelyek bronchoscopos vizsgálattal nem érhetőek el (rendszerint perifériás árnyékok). A mellkasi elváltozások biopsziájában az átvilágító rendszerrel irányított beavatkozás marad az elsődleges az 1,5 cm-nél nagyobb kerekárnyékok azonosítására. Amennyiben a betegnél a biopsia után azonnal megtörténik a citológiai vizsgálat, ha szükséges további punctiók következnek, mely a találati arányt javítja (*A evidencia*).

5.6.2.1. CT vezérelt mellkasi tűbiopszia indokolt, ha

- a hagyományos felvételeken az elváltozás nem jól látható vagy lokalizálható,
- tűvezetés pontos ellenőrzése szükséges, hogy a szomszédos képletek ne sérüljenek,
- a góc 2 cm-nél kisebb vagy nekrozist, üregképződést tartalmaz,
- a tüdőtumorok stádium meghatározásához hilusi, mediastinalis, pleuralis, mellkasfali elváltozások tisztázására van szükség,
- a képerősítő alatt végzett perthoracalis vagy transbronchialis biopsia sikertelen,
- a CT-szűrővizsgálat során felfedezett 1 cm-nél nagyobb gócok pathológiai tisztázása indokolt.

5.6.3. Egyéb biopsziás eljárások

Ha a képalkotó módszerek segítségével a feltételezett primer daganat mellett egyéb (mintavétel szempontjából egyszerűbben megközelíthető helyen; mellkasi folyadékgyülem, supraclavicularis nyirokcsomó stb.) lokalizációban kóros elváltozás észlelhető, akkor e helyekről kell megpróbálni a betegséget igazolni. Ugyanezen megfontolások alapján, ha extrathoracalis szoliter metastasis gyanúja merül fel, akkor pl. vékonytű-biopsia segítségével e helyről ajánlott a megbetegedést igazolni. 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.

5.7. Sebészi anyagvételi technikák

5.7.1. Mediastinoscopia

A felső elülső mediastinum, a paratrachealis, subcarinalis és tracheobronchialis nyirokcsomók érintettségének (N₂ N₃) vizsgálatára alkalmas, magas diagnosztikus értékű operatív diagnosztikus módszer.

Indikációja:

- műtét előtt: - ha az cTNM alapján N3 gyanúja merül fel (ellenoldalon megnagyobbodott nyirokcsomó, a III/A. és III/B. stádium elkülönítésére)
- mediastinalis staging elvégzése (cN2 szövettani igazolására, vagy kizárására) a neoadjuvans (kemo és vagy radioterápia) kezelés eldöntéséhez, elindításához (mindig a kezelés előtt!).
- kissejtes tüdőrákban, tervezetten a műtéti kezelés algoritmusának eldöntése előtt
- bizonyos esetekben szükséges az onkológiai staging elvégzése, nyirokcsomó sampling az onkológiai reszekábilításhoz megítéléséhez

A CT és MR által leírt pathológiás méretet elért nyirokcsomók esetében adenocarcinómánál és anaplasztikus carcinómánál minden esetben ajánlott (*A evidencia*), míg laphám rákoknál opcionális (*B evidencia*).

5.7.1.1. Kiterjesztett mediastinoscopia

Az aorta ablakba lokalizált megnagyobbodott nyirokcsomók miatt (gyakran bal felső lebenyi carcinomák propagációja során) az N2 pathológiai igazolásához az egyik sebésztechnikai megközelítési mód a kiterjesztett mediastinoscopia.

5.7.1.2. Parasternalis mediastinotomia (Stemmer)

Elsősorban az elülső mediastinumba lokalizált (1.régió) nyirokcsomó staging elvégzéséhez ajánlott (de elérhető az aorta ablak is).

5.7.2. Video-Thoracoscopia (VATS)

A VATS segíthet mind a diagnózis, mind a stádium megállapításában. Mind a T, N és M meghatározására alkalmas, amelyeket más sebészi invazív diagnosztikus módszerrel nem lehetett megállapítani. Elsősorban a pleura, a hilaris, subcarinalis, mediastinalis (elsősorban hátsó) és subaortikus és ligamentumban lévő nyirokcsomók biopsziája érhető el, továbbá a tumor pericardialis és egyéb szervi inváziója ítéhető meg. Ha a cardio-respiratorikus és technikai feltételek adottak (egyoldali lélegeztetés!), akkor elsősorban az onkológiai operábilitás és a technikai reszekábilitás VATS segítségével eldönthető.

5.7.3. Thoracotomia

Az invazív sebészi diagnosztika utolsó, de legbiztosabb módja. Ma már a hazai gyakorlatban is alig 10%-ot ér el az exploratív thoracotomiával történő operábilitás megítélése, amelynek további csökkentése kívánatos. Az egész mellkas szem ellenőrzése mellett, tapintással és tetszőleges biopsziával végzett feltárása során a legpontosabb információt nyerhetjük mind a technikai reszekábilitásról (T faktor), mind az onkológiai operábilitásról (N és M faktor). Arra kell törekednünk, hogy egyrészt a klinikai stádium meghatározás, másrészt egyéb szemiinvazív, vagy más invazív módszerek biztos és pontos diagnózist nyújtsanak és minél ritkábban alkalmazzuk a thoracotomiát diagnosztikus eszközként.

III. Kezelés

6. A tüdőrák kezelése

A terápiás terv kidolgozásánál a következőket kell figyelembe venni.

- a primer tumor lokalizációját;
- a daganat szövettani típusát;
- a daganatos megbetegedés kiterjedtségét, ezen belül a primer tumor terjedésének, a regionális és távoli áttétképződésnek az irányait, az áttétek meglétét, ill. hiányát;
- a beteg általános állapotát, műtéti teherbíró képességét.

6.1. Sebészi kezelés

6.1.1. A nem kissejtes tüdőrák sebészi kezelése

A tüdőrák sebészi kezelésében az elmúlt tíz év szemléletű változást hozott. Egyrészt a TNM- besorolás révén a nem kissejtes és a kissejtes tüdőrák meghatározott algoritmus szerint operálható, másrészt az operálhatóság kritériumai is változtak. Köszönhetően annak az alapvető változásnak, hogy a kemo/radioterápia sőt egyéb kiegészítő kezelések (neoadjuvans, adjuvans) a sebészi beavatkozások eredményeit javították. Másrészt a nem sebészi onkoterápia hatásossága a határtalanul kiterjesztett, illetve onkológiailag kétséges esetekben a sebészi beavatkozással azonos eredményeket nyújtanak (figyelembe véve a magasabb kockázatot is!). E szempontok aláhúzzák a klinikai és különösen a sebészi staging pontosságának jelentőségét és felelősségét.

Abszolút inoperabilitás - hematogen disseminatio a tüdőben
 - pleuritis carcinomatosa bármely formája
 - III/B-(T4 vagy N₃), kivéve carina érintettség (egyéb kivételek később)
 - távoli áttétek (kivételek később)

Relatív inoperabilitás - n. recurrens paresis (bal oldali N2, jobb oldali Pancoast)
 - n. phrenicus infiltratio (kp. lebeny, lingula tumor)
 - szoliter agyi metastasis sebészi vagy sugársebészeti kezelése után
 - szoliter ellenoldali tüdőáttét (azonos lebenyben T4)
 - szelektált esetekben szoliter mellékvese ill. májáttét
 - véna cava superior infiltrációja

A tüdőreszekció vezető alapelve ma még egyértelműen lobectomia ill. pulmonectomia végzése, minden tumoros szövet komplett eltávolításával. Ma már elfogadottnak tekinthető, hogy az előzőekben hangsúlyozott komplett reszekcióra törekvés (R0) mellett az ún. *palliatív műtétek* lehetőségét sem szabad kizárni (súlyos vérköpés, nagy fájdalmak, befolyásolhatatlan szeptikus állapot stb. /lsd.: III/B/) Ma hazánkban és még sok civilizált országban a VATS szerepe a tüdőrák kezelésében sem technikailag, sem onkológiailag nem egyértelműen tisztázott, de rutinszerűen semmiképpen nem ajánlott!

A komplett (radikális) reszekcióra törekvés mellett a hörgőplasztikák, anasztomózisok onkológiailag elfogadható, elektív beavatkozások. A tüdőszövet kímélő reszekciók (atípusos, vagy ék, ill. segment) elsősorban funkcionális okok miatt választhatóak. Az adjuvans onkológiai kezelés mérlegelendő.

6.1.1.1. „0” stádiumú tüdőrák (in situ carcinoma) esetén a tervezett reszekció lobectomia, de onkológiailag az izolált hörgőreszekció is elfogadható módszer. A sebészi beavatkozás a legkedvezőbb késői eredménnyel jár (80% feletti 5 éves túlélés) (*A evidencia*).

6.1.1.2. 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. stádiumban 40% körüli (*A evidencia*). Ez utóbbi stádiumban vagy lokális recidíva (elsősorban laphám cc.), vagy nyirokrendszeri propagatio (főleg adenoc.-nél) jelenik meg. A klinikai és sebészi stagingben az N₂-t kell kizárni. N₁ esetén az adjuvans kezelés értéke még vitatott.

6.1.1.3. III/A. stádiumban előrehaladott daganat áll fenn, elsősorban az operabilitás és reszekabilitás eldöntése pontos klinikai, majd sebészi és patológiai stádium-meghatározást kíván. N₂ gyanú esetén a nyirokcsomó-státusz patológiai megítéléséhez leggyakrabban mediastinoscopia szükséges, egyúttal kizárva az N₃-t. Intracapsuláris nyirokcsomó áttét esetén napjainkban legelfogadottabb sebészi kezelési taktika a *preoperatív kemoterápia, esetleg radioterápiával kombinálva (neoadjuvans vagy indukciós kezelés)*. Az ún. „downstaging” mindig az N-státuszra vonatkozik, a T változása (regressziója) az eredeti reszekciós szintet mai álláspontunk szerint nem befolyásolhatja. A várhatóan 50%-70% feletti remissio, esetleg változatlan állapot („stable disease”) mellett thoracotomia jön szóba, illetve következik. A várható 5-éves túlélés 25-40% között kedvezőnek tekinthető, de ezt a posztoperatív adjuvans kezeléssel együtt (kemoterápia folytatása, esetleg radioterápiával kombinálva) lehet elérni. Ennek mellőzése 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, szeptikus állapotot okozó tumor-tályog inkomplet eltávolítása (*palliatív műtét*) nemcsak az életminőséget javítja, hanem a beteg életét is meghosszabbítja. Továbbá ezután már elvégezhetővé válik az adjuvans onkológiai kezelés is.

Különleges helyet foglal el e kezelési csoportban a *sulcus superior tumorok* (Pancoast tumorok) sebészete. A daganat az első bordákat destrualja, a plexus ill. nagyerek érintettségével jár, de egyéb környéki struktúrákat is beszűrhet. A ma még legelfogadottabb kezelési algoritmus preoperatív radioterápia (esetleg radiokemoterápia), sebészi reszekció (lobectomia, de parenchyma kímélő műtét is) nyirokcsomó samplinggel, amely után posztoperatív radioterápiával folytatódik. Az öt éves túlélés elérheti a 30-40%-ot. Lényegesen rontja a túlélést a nyirokcsomó érintettség illetve a csigolyatest destruktioja (preoperatív mediastinális staging!).

A *mellkasfalat involváló tumorok* kezelésénél is komplex protokolt érdemes választani. Kérdéses a preoperatív radioterápia szükségessége, de az „en-bloc” tumor-mellkasfal reszekciót radioterápiával szükséges kiegészíteni. A mellkasfali infiltrátság mélységétől függően az 5-éves túlélés elérheti a 35-60%-ot, nyirokcsomó érintettségénél ~ 15%.

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

6.1.1.5. A IV. stádiumú tüdőrák alapvetően nem sebészi eljárással kezelendő. Ugyanakkor bizonyos jól válogatott esetekben az interdiszciplináris gyógyítás a tüdőreszekció lehetőségét is felveti. A tüdőrák *szoliter agyi metastasis* esetén egyéb szervi propagatio kizárása mellett elvileg reszekálható, az 5-éves túlélés megközelítheti a 20%-ot (természetesen az agyi metastasis (radio)sebészi kezelésével kombinálva). Ugyancsak helye lehet a sebészi terápiának a tüdőrák *szoliter mellékvese* és ritkán *májmetastasisok* megjelenése mellett is. Ma már kategórikusan nem jelent onkológiai kontraindikációt a *tüdőrák szoliter tüdő-átte* sem (azonos lebenyben T₄, más megjelenésben M₁). A tüdőreszekció(k) után a várható 5-éves túlélés 20-25%! *Az alap-ely* az, hogy a tüdőrák szoliter metastasisai mellett a reszekciótól csak akkor várható kedvező késői eredmény, ha a primér daganatot komplett (radikális) műtéttel el lehet(ett) távolítani!

6.1.1.6. Recidív tüdőrákok vonatkozásában kijelenthetjük, hogy a nyirokrendszerben recidiváló folyamat az onkológiai alapelvek szerint nem sebészileg kezelendő! A re-reszekció indikációjának algoritmususa a metastasis sebészetben alkalmazott elvekhez igazodik. A re-interventio nem technikai kérdés, hanem a komplex onkoterápia alapelvét kell, hogy kövesse!

6.1.1.7. Szinkron tüdő tumorok előfordulása 1% körül van. Sokszor nehéz elkülöníteni a szinkron kettős megjelenést a szoliter metastasistól. Az onkológiai kiterjesztésnek ebben az esetben sincs értelme. Emiatt helyesebb döntés akár kétoldali lokalizáció esetén is az egy ülésben végzett reszekció (lehetőség a parenchyma takarékos reszekcióra). Az 5-éves túlélés 20-25% között várható.

6.1.2. A kissejtes tüdőrák sebészi kezelése

A kissejtes tüdőrák sebészi kezelésében a limited és extenzív besorolás némi kaotikus megítéléssel járt. Talán a legtöbb mellkas-sebész a 70-es évek elejétől következetesen kitarított a TNM rendszer alkalmazása mellett. Ma is ez a sebészi indikáció vezető elve. Alapelv az, hogy az onkológiai operabilitást elsősorban az N-státusz határozza meg. A kedvező eredmények N₀-nál várhatóak (*A evidencia*), de N₁-nél sem kell kategórikusan elvetni a reszekció lehetőségét (*C evidencia*). N₂-nél azonban a műtét értelmetlen, a beteg sorsát akár kedvezőtlenül is befolyásolhatja. A daganat tipizálása után a pontos sebészi staging-gel az N-státuszt kell meghatározni (mediastinoscopia, VATS, esetleg PET/CT). Ezt követően a műtetre alkalmas folyamat esetén neoadjuvans kezelést ajánlott kezdeni, majd a klinikai re-staging és extratorakális propagáció kizárását (koponya CT/MR, csontscintigráfia, hasi UH/CT) követően kerülhet sor a thoracotomiára. A posztoperatív kezelés (kemo, -radioterápia) a komplex terápia része. A fenti protokoll után a sebészileg is kezelt betegeknél 15-20%-os, vagy kedvezőbb 5-éves túlélést remélhetünk. A PCR (profilaktikus craniális radioterápia) a radikálisan operált, panaszmentes betegeknél a komplex terápia része!

6.2. Tüdődaganatok sugárkezelése

6.2.1. A tüdődaganatok sugárterápiájának feltételei

Technikai feltételek:

- megavoltos sugárforrás,
- lokalizációs röntgen lehetőség,
- CT alapú besugárzás-tervezési kapacitás

Klinikai feltételek:

- lokális, ill. locoregionális kiterjedés,
- ismert szövettan,
- megfelelő általános állapot (Karnofsky 70% felett).

Kontraindikációk:

- távoli metastasis,
- empyema, mellkasi izzadmány,
- aktív tbc,
- bármely okú beolvadás,
- 3 ezer alatti fvs.-szám, 100 ezer alatti thrombocytaszám,
- súlyos anaemia
- a kezelés testhelyzet tartásának akadályá.

6.2.2. Pancoast tumorok elsődleges ellátása**6.2.2.1. Resecabilis esetben**

- 25x1,8 Gy besugárzás, közben
- 1. és 4. héten concurrent kemoterápia
- 9. héten opus
- 12. és 16. héten konszolidációs kemoterápia

6.2.2.2. Irreseccabilis esetben

- irradiatio 50-60 Gy szinkron vagy concurrent kemoterápiával,
- (1,8-) 2,0 Gy-s frakciókban

6.2.3. Kissejtes tüdőrák sugárkezelése**Limitált** Szekvenciális radiokemoterápia:**N0-1-2** 2-3x kemoterápia, majd 45-50/2,5 Gy irradiatio kiterjesztett mezőből, majd a kemoterápia folytatása összesen 4-6 kúráig. A sorozat végén változatlan M0 esetén 15x2 Gy teljes agykoponya profilaktikus besugárzás mérlegelése.

Konkomittáló radiokemoterápia:

1x kemoterápia, majd 50/2 Gy irradiatio konkomitt. 2. és 3. ciklussal, majd 4. ciklus konszolidációban (max. 6. ciklusig) (*A evidencia*)**Extenzív,** Szekvenciális radiokemoterápia:**de M0** 2-3x kemoterápia, majd 40-45/2,5 Gy (vagy 10x3 Gy) irradiatio kiterjesztett mezőből, majd a kemoterápia folytatása összesen 4-6 kúráig, a sorozat végén a pulmonalis residuum kiegészítő irradiatiója (10x2-3 Gy) mérlegelése.**M1** Sugárterápia csak palliatív-szimptomás indikáció alapján jön szóba, kivéve: agyi metastasis: 30 Gy frakcionált besugárzás, 4 hét múlva sztereotaxiás agyi pontbesugárzás mérlegelése a residuum(ok)ra.**6.2.4. Nem kissejtes tüdőrák sugárkezelése****6.2.4.1. Operált esetben****pN1** Lobectomiánál takarékosabb műtét esetén a tumorágy + az érintett nyirokrégió 28x1,8=50,4 Gy irradiációja (vagy 50/2 Gy)Lobectomia vagy kiterjesztettebb műtét esetén R₀ rezekciót csak kemoterápiával, R₁₋₂-t + a fenti irradiációval adjuváljuk.**pN2** Postop. mediastinum irradiatio 50-56/2 Gy, csökkenti a rec. arányát, de nem növeli a túlélést.**6.2.4.2. Irreseccabilis tumor esetén****bármelyT N0M0** primer tumorra szűkítve 60-66/2 Gy besugárzás, adeno és nagysejtes, éretlen laphámrák esetén szinkron vagy concurrent kemoterápiával**bármelyT N1-2M0** primer tumor + érintett régió 60/2 Gy irradiáció kemoterápiával**bármelyT N3M0** primer tumor 50-60/2 Gy, mediastinum+supraclaviumok 40-50/2 Gy.**Véna Cava-Superior szindróma** Besugárzás kiterjesztett mezőből, szituáció függvényében „decrecendo” frakcionálással (pl. 4-4-3-3-2,5 Gy/nap), vagy hypofrakcionált telekobalt (rács)besugárzás 40Gy osszdózisig. (V.cava sup. thrombosis kizárandó, ill. sz.e. stentelés).**M1** Sugárterápia csak palliatív-szimptomás indikációval, kivéve: 1-5 db, egyenként 3 cm átmérő alatti agyi metastasis: frakcionált teljes agykoponya-besugárzás 30 Gy-ig, majd kiegészítő sztereotaxiás boost a residuum(ok)ra. Operált cerebrális metastasis: posztoperatív 30-40 Gy besugárzás frakcionáltan a teljes agykoponyára (feltétel: uralható primer tumor, egyéb áttét hiánya, megfelelő általános állapot. RPA-klasszifikáció szerint, 1. agydaganatoknál!)

6.2.4.3. Belgyógyászati szempontból inoperabilis betegeknél sugárkezelés indokolt korai stádiumokban is (A evidencia).

6.2.5. Körkörös trachea, ill. hörgőszűkületet okozó bronchusrák egyéb manifesztáció nélkül

- Intraluminalis brachytherapia 3-5x7,5 Gy 0,5 cm mélységbe, lehetőleg HDR remote AL technikával.
- Egyéb manifesztációkkal (de **M0**): 1-2x10-12,5 Gy intraluminalis brachytherapia 0,5 cm mélységbe + kiegészítő fracionált teleterápia minimum 50 Gy összdózisban.

6.3. A tüdőrák kemoterápiája

A citotoxikus kemoterápia indikációjának felállításakor figyelembe kell venni azt a tényt, hogy a kissejtes tüdőrák kemoterápiára jelentősen, míg a nem kissejtes tüdőrák citotoxikus kemoterápiára kevésbé érzékeny daganat. Ennek megfelelően előbbinél a kemoterápia indikációja abszolút, míg utóbbinál relatívnak tekinthető.

6.3.1. A kissejtes tüdőrák kemoterápiája

6.3.1.1. A kissejtes tüdőrák jellemzői:

- gyors lefolyás,
- korai disseminatio,
- gyakran jár együtt paraneoplasziás szindrómával,
- kezelés nélkül nagyon rövid a túlélés: lokalizált stádiumú betegeknél általában 3 hónap, disszeminált betegeknél 6-8 hét,
- helyi kezelési módokkal (műtét, radioterápia) csak ritkán gyógyítható,
- jelentős érzékenység kemoterápiára és sugárkezelésre.

6.3.1.2. Kezelések sarkköve a kombinált kemoterápia.

Jellemzői:

- a 2-3 gyógyszerből álló kombinációk a legeredményesebbek,
- a standard kemoterápiás kombináció a platina etoposid kezelés (A evidencia),
- a keresztrezisztenciát nem adó alternatív kombinációk növelik a terápiás válaszadási arányt, de nem befolyásolják a túlélést.
- első választásként hat ciklus kemoterápiánál többet nem érdemes adni, mivel az ennél több kemoterápiás ciklus alkalmazása esetén a hatékonyság nem növekszik, de nő a toxicitás.
- a dóziseszkaláció javítja a remissiók arányát, de nem növeli a túlélést (B evidencia).
- lényeges a javasolt dózisok időbeni teljes kiszolgáltatása.
- másodvonalon is indokolt a kemoterápia alkalmazása (A evidencia).

6.3.1.3. Gyakrabban alkalmazott kombinációk kissejtes tüdőrákban

Rövidítések. Cph: cyclophosphamid, q: ciklusok közötti intervallum

Kombináció	Dózis mg/m ²	Adagolás
PE Cisplatin Etoposid	70-100 50-100	1. nap 1-3 nap q: 21 nap
CEV Cph Epirubicin Vincristin	600-1000 40-60 1,4 (max. 2 mg összdózisban)	1. nap 1. nap q: 21-28 nap 1. nap
EC Etoposid Carboplatin	100 AUC 6	1. nap 1. nap q: 21-28 nap
TOP Topotecan	1,5	1-5 nap q: 21 nap

Egyik kombináció sem bizonyítottan eredményesebb a másikonál.

6.3.1.4. A korlátozott betegség kezelése

A kemoterápia és a sugárkezelés kombinálása tekinthető a standard kezelési módszernek sequentialis illetőleg konkomittál formában. A konkomittálós kezelési forma jó általános állapotú betegeknél indokolt. A komplex terápia hatására a terápiás válasz 90% körüli, kb. 60%-os komplett remissió aránnyal. Korai stádiumban, főként regionális nyirokcsomó érintettség hiányában a komplex kezelés részeként resectiós tüdőműtét végezhető, neoadjuváns, majd adjuváns kemoterápia kombinációjával.

A központi idegrendszer profilaktikus besugárzása komplett remisszióba került betegeknél indokolt, ennek az átlagos túlélésre gyakorolt pozitív hatása igazolt (A evidencia). Csökkenti a klinikailag nyilvánvaló központi idegrendszeri relapsusok számát, ezáltal a betegek életminőségét is kedvezően befolyásolja. A profilaktikus agyi besugárzás esetleges késői mellékhatása klinikai relevanciával nem bír (általában nem jelentős fokú, illetőleg ennek kialakulását a betegek nem érik meg).

6.3.1.5. A kiterjedt betegség kezelése

Alapvető a kombinált citotoxikus kemoterápia alkalmazása. A jelenlegi terápiás standard a platina etoposid kezelés. Az eredmények rosszabbak, mint a korlátozott betegségeknél elérhetők: a javulási arány 60%, a teljes remissiók aránya 15-30%. Az átlagos túlélés 8-10 hónap, a 2 éves túlélés 10% körüli, 5 éves túlélés anekdotikus.

6.3.1.6. Recidíva, progressió

Ha a remissio három hónapig, vagy annál tovább tart (kemoterápiára érzékeny daganat) az eredeti hatékony kombináció visszaadása szükséges. Amennyiben az első választásként adott kemoterápia közben progressziót észlelünk, illetőleg a daganat a kemoterápia befejezése után három hónapon belül progrediál (kemoterápiára rezisztens daganat) második választásként CEV kezelés, illetőleg topotecan monoterápia választandó. A topotecan kezelés platina rezisztens esetekben, agyi metastasis kialakulásakor preferálható. A második választásként adott kemoterápiával elérhető terápiás válasz jóval alatta marad az első választásként elérhető terápiás válasznak és a túlélési mutatók is szerényebbek.

6.3.1.7. A kemoterápia sugárkezeléssel történő kombinálása palliatív céllal:

- agyi áttét,
 - csontáttét,
 - patalógias fractura,
 - gerincvelő-compressio,
 - bronchusobstructio,
 - vena cava superior compressio
- esetén szükséges.

6.3.2. A nem kissejtes tüdőrák kemoterápiája.

6.3.2.1. A nem kissejtes tüdőrák jellemzői:

- lassabb lefolyású, mint a kissejtes tüdőrák
- korai stádiumban sebészi kezeléssel a betegek egy részénél gyógyulás érhető el
- eltérő patológiai típusok, azonos terápiás elvek
- kezelés nélkül 3-4 hónapos átlagos túlélés
- mind kemoterápiára, mind sugárkezelésre kevésbé érzékeny, mint a kissejtes tüdőrák.

6.3.2.2. Az alkalmazott kombinált kemoterápia jellemzői:

- kettős kombinációjú kemoterápia alkalmazása szükséges (*A evidencia*)
- csak jó általános állapotú betegek esetén (PS 0-1) indokolt a citotoxikus kemoterápia adása
- platina bázisú harmadik generációs citotoxikus kemoterápiás szerekkel való kombinált kemoterápia alkalmazása a standard kezelési metódus (*A evidencia*)
- a harmadik generációs citotoxikus szerek egymással való kombinálása a túlélést nem javítja
- a harmadik generációs kemoterápiás szerek platinával való kettős kombinációjú kemoterápiás protokolljai között nincs lényeges hatékonyságbeli különbség (*A evidencia*)
- az alkalmazandó kemoterápiás protokoll megválasztásánál többek között az eltérő toxicitás, a költség-hatékonyság játszik szerepet (*B evidencia*)
- az első választásként javasolt kemoterápiás kezelések száma négy (a kemoterápiára reagálók esetén maximálisan hat ciklus adható)
- másodvonalon is indokolt a kemoterápia alkalmazása (*A evidencia*)

A nem kissejtes tüdőrákban hatékonyak bizonyultak a második generációs citotoxikus kemoterápiás szerekből az ifosfamid, mitomycin C, vindesine, vinblastine, cisplatin, carboplatin, epirubicine, etoposid, teniposide. Hatékonyak bizonyultak harmadik generációs citotoxikus szerek: docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine, pemetrexed. A monoterápiában alkalmazott kezelésre javulók aránya (response rate) 5-20% között van.

Számos tanulmány bizonyítja a kombinált kemoterápia kedvező hatását előrehaladott betegségben. A kezelésre javulók aránya (response rate) 30-40% között van. Legjobb eredmény a kedvező prognózisú, jó általános állapotú betegeknél figyelhető meg. Teljes remissio ritkán érhető el, és általános tartama nem haladja meg a két évet. A kombinált citotoxikus kemoterápiával a kezelés nélküli várható 3-4 hónapos túlélés megduplázható.

6.3.2.3. Nem kissejtes tüdőrák kemoterápiája (ajánlott protokollok)

Gemcitabine Cisplatin 21naponként	1250 mg/ m ² i.v. 1. 8.,nap 70 mg/m ² i.v. 1. nap	Paclitaxel 21naponként	175 mg/m ² iv.1. nap
Gemcitabine Carboplatin 21naponként	1200 mg/ m ² i.v. 1. 8.,nap AUC 5 iv. 1. nap	Etoposid Cisplatin 28 naponként	100 mg/m ² i.v. 1-3. nap 100 mg/m ² i.v. 1. nap
Paclitaxel Carboplatin 21 naponként	175 mg/m ² iv. 1. nap AUC 6 iv. 1. nap	Carboplatin Etoposid 21 naponként	AUC 6 i.v. 1. nap 100 mg/m ² i.v.1-3. nap
Paclitaxel Cisplatin 21 naponként	175 mg/m ² iv. 1. nap 75 mg/m ² i.v. 1. nap	Mitomycin Ifosfamid Cisplatin 28 naponként	6 mg/m ² i.v.1. nap 3 g/m ² i.v.1. nap 70 mg/m ² i.v. 1. nap
Docetaxel Cisplatin 21naponként	75 mg/ m ² i.v. 1. nap 75 mg/ m ² i.v. 1. nap	Etoposid Cisplatin	50 mg/m ² i.v. 1-5. 29-33. nap 50 mg/m ² i.v. 1.8. 29.36. nap Konkomittáló sugárterápiával
Docetaxel Carboplatin 21naponként	75 mg/ m ² i.v. 1. nap AUC 6 iv.1. nap	Paclitaxel Carboplatin Konkomittáló sugárterápiával	50 mg/m ² iv. hetente AUC 2 iv. hetente
Cisplatin Vinorelbine 21naponként	80 mg/ m ² i.v. 1. nap 30 mg/ m ² i.v. 1. 8. nap	Docetaxel Cisplatin Konkomittáló sugárterápiával	30 mg/ m ² i.v. 1.8.29.36 nap 30 mg/ m ² i.v. 1.8.29.36 nap
Gemcitabine 28 naponként	1000 mg/ m ² i.v. 1. 8, 15. nap	Pemetrexed 21 naponként	500 mg/m ² i.v. 1. nap
Docetaxel 21naponként	75 mg/ m ² i.v. 1. nap		
Vinorelbine 28naponként	30 mg/ m ² i.v. 1. 8, 15. nap	Gemcitabine 21 naponként	1250 mg/m ² i.v. 1. nap

6.3.2.4. Neoadjuváns kemoterápia

Az I-es és II-es stádiumban neoadjuváns kemoterápia adása a klinikai gyakorlatban 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, így ebben a stádiumban két-három ciklus neoadjuváns kemoterápia alkalmazható.

6.3.2.5. Adjuváns kemoterápia

Az ablasztikus resection átesett I/A stádiumú betegeknél adjuváns kemoterápia alkalmazása nem indokolt (*A evidencia*). I/B stádiumban az adjuváns kemoterápia túlélésre gyakorolt pozitív hatása nem bizonyított (*B evidencia*). A II-es és a neoadjuváns kemoterápiában nem részesült III-as stádiumú, ablasztikus resection átesett betegeknél az újabb klinikai vizsgálatok eredményei alapján három-négy ciklus platina bázisú kemoterápia adása indokolt, figyelembe véve a beteg általános állapotát, életkorát, társbetegségeit (*A evidencia*).

6.3.2.6. Kombinált radiokemoterápia

A lokálisan kiterjedt nem reszekábilis (III/A bulky N2, III/B stádium) betegek esetén a komplex daganatellenes kezelés megvalósítása a cél. A szekvenciálisan adott radio-kemoterápiánál jobb túlélési eredmények mutatkoznak a konkomittáló alkalmazási módokban. A konkomittáló radiokemoterápia alkalmazása jó általános állapotú betegek esetén jön szóba, mivel a toxicitás növekszik. (*A evidencia*)

6.3.2.7. IV-es stádiumú betegek kemoterápiája

A harmadik generációs citotoxikus kemoterápiás szerek platina bázisú kettős kombinációjú kemoterápiája tekinthető a standard kezelési módszernek. A túlélés megduplázódik a kezeletlenekhez képest és a betegek 50%-a éli meg az egy évet. A kemoterápia hatékonyságának megítélése legalább két ciklus után lehetséges, majd a második ciklus kemoterápia után 3-4 héttel restaging vizsgálatok szükségesek. A terápiás válasz függvényében dönthetünk a további kezelésről. A bevacizumab bizonyított hatékonyságú, nem planocelluláris karcinómás betegek esetében, platina bázisú kombinált kemoterápiával együtt alkalmazva (*A evidencia*).

6.3.2.8. Második választásként adott kemoterápia

Jó általános állapotú betegknél második választásként is alkalmazandó a kemoterápia, mindig monoterápiában. A standard kezelési mód a docetaxel kezelés. Újabb vizsgálat a pemetrexed másodvonalbeli alkalmazásának hatékonyságát equivalensnek találta a docetaxel hatékonyságával, jobb toxicitási profillal. A per os alkalmazható erlotinib monoterápia mind másod- mind pedig harmadvonalban is indikálható (*A evidencia*). Figyelembe véve az első vonalban alkalmazott terápiás protokollban szereplő szereket, második vonalban a paclitaxel, gemcitabine és a vinorelbine monoterápia is adható. A másodvonalban alkalmazott kemoterápia kiválasztásában a költség-hatékonysági szempontok, az alkalmazás módja, a kezelések eltérő toxicitási profilja adhat támpontot.

7. Az ablaszikusan reszekált tüdőrákos betegek követése

Vizsgálat	Műtét után eltelt idő		
	1-2 év	3-5 év	5 év után
Fizikális vizsgálat	3 havonta	6 havonta	évente
Mellkas-röntgenvizsgálat	Műtét utáni statusrögzítés, majd 3 havonta	6 havonta	évente
CT	Műtét utáni statusrögzítés, majd recidíva gyanúja esetén	recidíva gyanúja	recidíva gyanúja
MRI	recidíva gyanú esetén, speciális esetben	recidíva gyanú esetén, speciális esetben	recidíva gyanú esetén, speciális esetben
PET	recidíva gyanú esetén, speciális esetben	recidíva gyanú esetén, speciális esetben	recidíva gyanú esetén, speciális esetben
Ultrahang	metasztázis gyanú esetén	metasztázis gyanú esetén	metasztázis gyanú esetén
Tumor marker	nincs specifikus	nincs specifikus	nincs specifikus
Csont-izotópvizsgálat	panasz esetén	panasz esetén	panasz esetén

Egyéb vizsgálatok recidíva gyanúja esetén

9. A tüdőrák prognózisa

A korai felfedezésen és a szűrésen kívül a túlélést jelentősen befolyásoló tényezők a betegség stádiuma, a daganat szövettani szerkezete, a beteg általános állapota, társbetegségei. Az 5 éves túlélés esélyei stádiumok szerint:

I. stádium	55-80%
II. stádium	30-50%
III.a. stádium	10-30%
III.b. stádium	4%
IV. stádium	1%

10. A malignus tüdődaganatok kezelésének algoritmus**NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer - nem kissejtes tüdő tumor)****cI-II. Stad:** R_0 és/ N_0

Ad T: 0

Kivéve T3N0M0
(ad KT/RT)**cIII/A Stad** R_0 Ad KT / RT vagy K-RT
mérlegelendő**MŰTÉT (Res+ RLA/Sa)** R_1 pN_1

Ad KT /RT és/ vagy K-RT

Ad KT mérlegelendő

cT₃ faktor

Pancoast esetén NAd RT vagy K-RT

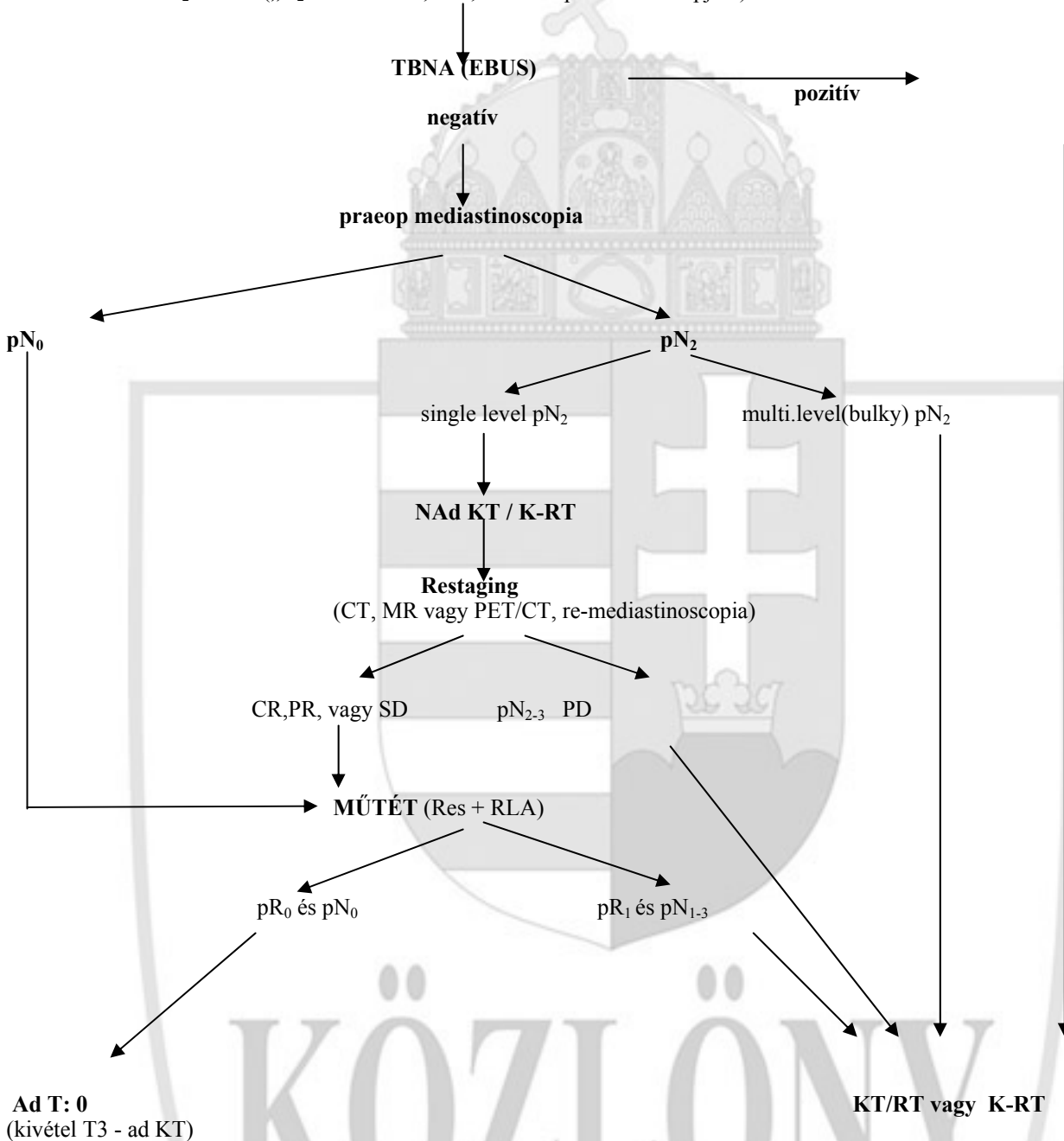
MŰTÉT (Res + RLA/Sa) R_1 pN_{1-2}

Ad RT/ KT

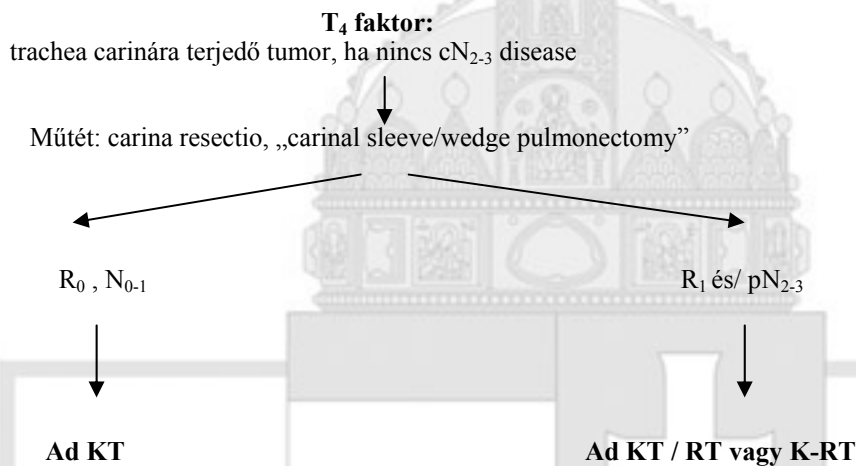
Ad KT / RT / K-RT

Rövidítések: Res (resectio), RLA (radikális lymphadenectomia), Sa („sampling”- ny.cs. mintavétel) Ad (adjuvans), Nad (neoadjuvans), T (terápia), KT (kemoterápia), RT (radioterápia), K-RT (kemo-radioterápia), R_0 (nincs tumor residuum), R_1 (tumor residuum), CR (complet remissio), PR (partialis remissio), SD (stabil disease), PD (progressív disease), c (klinikai staging), p (patológiai staging)

III/A Stad: cN₂ faktor („N₂ disease”/CT, MR, PET/CT pozitívitás alapján/)

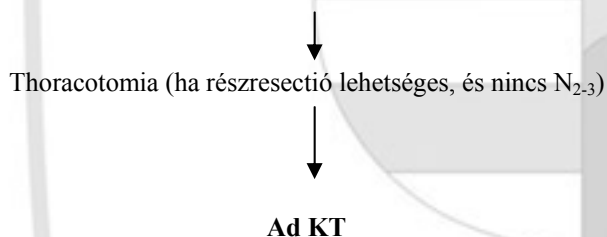


Rövidítések: Res (resectio), RLA (radikalis lymphadenectomia), Sa („sampling”- nyics. mintavétel) Ad (adjuvans), Nad (neoadjuvans), T (terápia), KT (kemoterápia), RT (radioterápia), K-RT (kemo-radioterápia), R₀ (nincs tumor residuum), R₁ (tumor residuum), CR (complet remissio), PR (partialis remisso), SD (stabil disease), PD (progressív disease), c (klinikai staging), p (pathológiai staging)

III/B Stad (T4 ill. N₃): definitív KT/RT vagy K-RT**IV. Stadium (M₁ faktor): definitív KT**

Műtét csak kivételes esetben: bronchus NSCLC + solitaer cerebralis metastasis:

Stratégia: „R₀” cerebralis metastasectomia/radiofrekvenciás ablatio vagy stereotax. sugársebészet

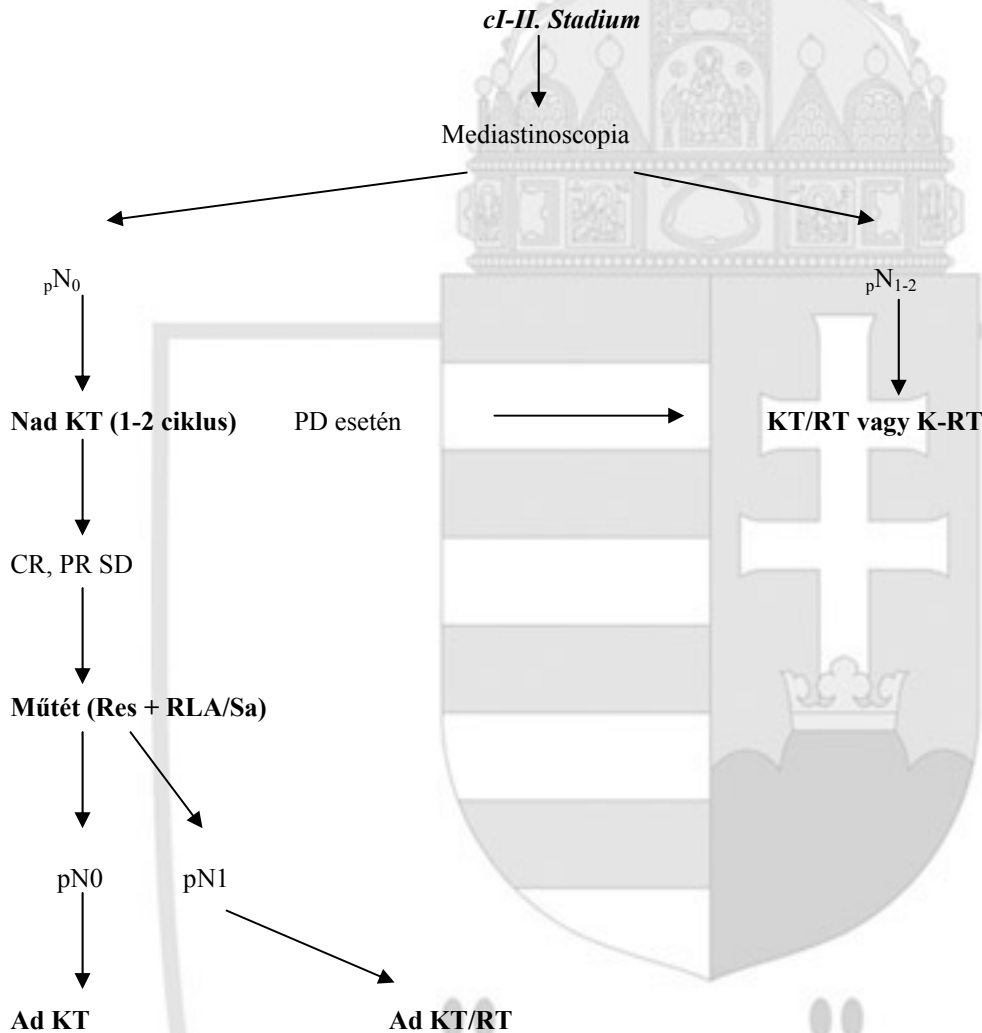


Műtét csak kivételes esetben: bronchus NSCLC + solitaer mellékvese metastasis:

Stratégia: Thoracotomia (ha részresectió lehetséges, és nincs N_{2,3})



Rövidítések: Res (resectio), RLA (radikális lymphadenectomia), Sa („sampling”- nyics. mintavétel) Ad (adjuvans), Nad (neoadjuvans), T (terápia), KT (kemoterápia), RT (radioterápia), K-RT (kemo-radioterápia), R₀ (nincs tumor residuum), R₁ (tumor residuum), CR (complet remissio), PR (partialis remisso), SD (stabil disease), PD (progressív disease), c (klinikai staging), p (patológiai staging)

SCLC (kissejtes tüdőrák): általában KT és/ K-RT**Műtét a következő esetben:**

Megjegyzés: CR esetén PCI

Rövidítések: Res (resectio), RLA (radikális lymphadenectomia), Sa („sampling”- nycs. mintavétel) Ad (adjuvans), Nad (neoadjuvans), T (terápia), KT (kemoterápia), RT (radioterápia), K-RT (kemo-radioterápia), R₀ (nincs tumor residuum), R₁ (tumor residuum), CR (complet remissio), PR (partialis remissio), SD (stabil disease), PD (progressiv disease), c (klinikai staging), p (patológiai staging) PCI (prophylacticus agyi irrad.)

IV. Rehabilitáció**V. Gondozás**

VI. Irodalomjegyzék

1. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition)
Chest 2007, 132:1-19
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v. 2008.
3. Kovács, Ostoros, Szondy: Tüdőrák a gyakorlatban és a mellhártya malignus mezoteliomája Medicina Kiadó, Budapest. 2006.
4. ESMO Minimum Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follo-up of small cell lung cancer (SCLC).
<http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/16/suppl>.

A szakmai protokoll érvényessége: 2009. december 31.



KÖZLÖNY

§