

Zalecenia Polskiej Unii Onkologii

Nowotwory złośliwe płuc Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Unii Onkologii

Diagnosis and treatment of lung malignancies
Recommendation of the Polish Union of Oncology

Redakcja:
Kazimierz Roszkowski-Śliż

Zespół autorski:
Maciej Krzakowski¹, Włodzimierz Olszewski², Tadeusz Orłowski³,
Marian Reinfuss⁴, Kazimierz Roszkowski-Śliż⁵

Zalecenia reprezentują stanowisko autorów odnośnie najbardziej uzasadnionego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Zalecenia te powinny być interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej.

¹ Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie

² Zakład Patologii, Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie

³ Klinika Chirurgii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

⁴ Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii – Instytut Oddział w Krakowie

⁵ III Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Spis treści

	str.
Rak płuca	440
Epidemiologia i etiologia	440
Patomorfologia i charakterystyka biologiczna	440
Diagnostyka	441
Badanie podmiotowe	441
Badanie przedmiotowe	441
Diagnostyka radiologiczna	441
Alternatywne badania diagnostyczne	442
Klasyfikacja histologiczna raka płuca (WHO) z 1999 roku	442
Stopień zróżnicowania histologicznego raka płuca	443
Ocena stopnia zaawansowania klinicznego	443
Raki niedrobnokomórkowe	443
Rak drobnokomórkowy	444
Badania niezbędne do oceny stopnia zaawansowania	444
Skala oceny stanu sprawności chorego wg Zubroda-ECCOG-WHO	444
Leczenie	445
NDRP – stopień zaawansowania I, II i IIIA	445
Leczenie chirurgiczne	445
Leczenie uzupełniające po wycięciu raka płuca	445
Leczenie przedoperacyjne	446
NDRP – stopień zaawansowania IIIB	446
NDRP – stopień zaawansowania IV	447
Chemioterapia	447
Radioterapia paliatywna	448
Leczenie chirurgiczne – szczególne sytuacje kliniczne	448
DRP	448
Leczenie pierwotne	448
Chemioterapia	448
Chemioradioterapia	448
Leczenie nawrotów	449
Międzybłoniak opłucnej	450
Charakterystyka epidemiologiczna i patomorfologiczna	450
Diagnostyka	450
Badanie podmiotowe	450
Diagnostyka radiologiczna – radiografia konwencjonalna i badanie KT	451
Ocena stopnia zaawansowania międzybłoniaka według klasyfikacji TNM z 1997 roku	451
Stopnie zaawansowania międzybłoniaka opłucnej	451
Klasyfikacja histologiczna międzybłoniaka opłucnej (WHO 1999)	451
Leczenie	452
Piśmiennictwo	452

Rak płuca

Epidemiologia i etiologia

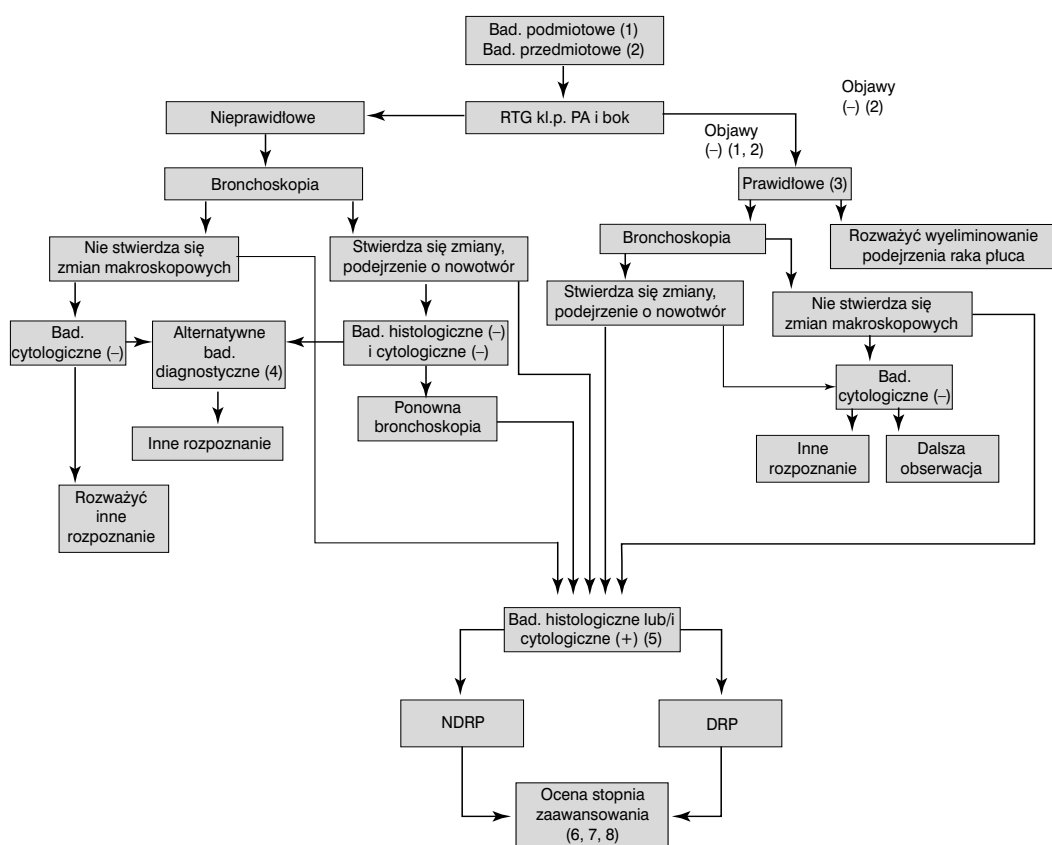
Pierwotny rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 1999 roku stwierdzono w Polsce 19 230 nowych zachorowań na raka płuca, w tym 15 350 u mężczyzn i 3 880 u kobiet (odpowiednio, wskaźnik struktury – 27,6% i 7,6%). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł w 1999 roku 67,0/100 000 dla mężczyzn i 12,7/100 000 dla kobiet. Rak płuca jest przyczyną największej liczby zgonów. W 1999 roku zarejestrowano 19 155 zgonów, w tym 15 523 u mężczyzn i 3 632 u kobiet (odpowiednio, wskaźnik struktury – 33,2% i 10,5%). Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł w 1999 roku 67,3/100 000 u mężczyzn i 11,5/100 000 u kobiet.

Czynnikami ryzyka zachorowania na raka płuca są: palenie tytoniu, czynniki narażenia zawodowego (metale radioaktywne i gazowe produkty ich rozpadu, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe), skażenia środowiska oraz czynniki genetyczne.

Patomorfologia i charakterystyka biologiczna

Pierwotny rak płuca jest nowotworem wywodzącym się z komórek nabłonkowych. Odróżnia się 4 podstawowe typy histologiczne raka płuca: rak płaskonabłonkowy, rak drobnokomórkowy, rak gruczołowy i rak wielkomórkowy. Szczegółowa klasyfikacja nabłonkowych nowotworów płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) przedstawiona jest w dalszej części (strony 5 i 6).

Rak drobnokomórkowy różni się od pozostałych typów histologicznych szeregiem cech biologicznych i klinicznych, takich jak: wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego, wrażliwość na działanie leków cytotoksycznych i promieniowania jonizującego. Wyniki leczenia chirurgicznego w tym nowotworze są złe. Ze względu na wymienione cechy kliniczne, raki płuca dzielimy na niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP) i drobnokomórkowego raka płuca (DRP).



Ryc. 1. Algorytm postępowania diagnostycznego w raku płuca
Liczby podane w nawiasach odnoszą się do podrozdziałów w tekście

Rak płuca może rozwijać się centralnie w dużych oskrzelach, manifestując się w obrazie radiologicznym lokalizacją przywnękową lub obwodową, przy czym ta druga postać ma częściej miejsce w przypadku raka gruczołowego. Poza regionalnymi węzłami chłonnymi, najczęściej przerzuty raka płuca lokalizują się w wątrobie, mózgu, kościach, nadnerczach, tkance podskórnej i szpiku kostnym w przypadku DRP. Rak płuca może szerzyć się również miejscowo do struktur anatomicznych śródpiersia, przepony, opłucnej i ściany klatki piersiowej.

Diagnostyka

Badanie podmiotowe (1)

Wywiad z uwzględnieniem następujących elementów:

- palenie tytoniu,
- wywiad rodzinny,
- narażenie zawodowe.

Objawy zależne od guza pierwotnego i miejscowego szerzenia się nowotworu:

- kaszel (szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących),
- duszność,
- krwioplucie,
- ból w klatce piersiowej,
- nawrotowe lub przedłużające się zapalenia płuc,
- chrypka,
- zaburzenia połykania,
- ból w barku.

Objawy ogólne:

- bóle stawowe,
- osłabienie ogólne,
- ubytek masy ciała,
- podwyższenie ciepłoty ciała,
- zaburzenia czucia powierzchniowego,
- objawy zakrzepowego zapalenia żył,
- inne objawy zespołów paranowotworowych.

Badanie przedmiotowe (2)

W badaniu przedmiotowym należy uwzględnić szczególnie następujące objawy:

- objawy związane ze zwężeniem lub obturacją oskrzela (osłabienie szmeru pęcherzykowego, zlokalizowane świsty nad zajęтым oskrzelem, szmer oskrzelowy lub tchawiczy),
- powiększenie węzłów chłonnych, ze szczególnym uwzględnieniem węzłów nadobojczykowych,
- objawy płynu w jamie opłucnej (stłumienie odgłosu opukowego, osłabienie szmeru pęcherzykowego),
- objawy płynu w worku osierdziowym i naciekania mięśnia sercowego (powiększenie sylwetki serca, osłabienie tonów serca, poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, refluks wątrobowo-żylny, niska amplituda ciśnienia tętniczego, zaburzenie rytmu serca),
- objawy zespołu żyły głównej górnej (obrzęk twarzy, powiększenie obwodu szyi, obrzęk kończyn górnych, poszerzenie żył szyjnych i na ścianie klatki piersiowej, zasinienie skóry twarzy i błon śluzowych),
- powiększenie wątroby,
- bolesność uciskowa w zakresie układu kostnego i ściany klatki piersiowej,
- objawy paranowotworowe,
- objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego.

Diagnostyka radiologiczna (3)

Objawy radiologiczne raka płuca mogą być bardzo zróżnicowane. Podejrzenie raka płuca powinno szczególnie występować w przypadku stwierdzenia w konwencjonalnej radiografii:

- cienia okrągłego,
- zmiany zarysu wnęki,

- zaburzeń powietrzności o charakterze zarówno rezedmy, jak i niedodmy,
- zmiany naciekowej.

Alternatywne badania diagnostyczne (4)

Podstawowym badaniem patologicznym w raku płuca jest badanie wycinka pobranego w czasie bronchoskopii lub badanie wymazu z oskrzeli, a w guzach o lokalizacji obwodowej badanie materiału uzyskanego na drodze biopsji przez ścianę klatki piersiowej.

W przypadku braku możliwości uzyskania materiału do badania patologicznego przy pomocy wymienionych metod zastosowanie znajdują metody alternatywne, do których zaliczane są:

- badanie cytologiczne płwociny,
- badanie cytologiczne popłuczyn oskrzelowych,
- biopsja przez ścianę oskrzela,
- badanie cytologiczne wysięku opłucnowego lub/i biopsja opłucnej,
- biopsja zmienionych obwodowych węzłów chłonnych,
- mediastinoskopia,
- mediastinotomia,
- bronchofibroskopia fluorescencyjna z biopsją,
- torakoskopia,
- biopsja ogniska przerzutowego,
- torakotomia (po wyczerpaniu wszystkich innych możliwości).

Klasyfikacja histologiczna raka płuca (WHO) z 1999 roku (5)

Rak płaskonabłonkowy

Odmiany:

- brodawkowaty
- jasnokomórkowy
- z małych komórek
- podstawnokomórkowy

Rak drobnokomórkowy

Odmiana:

- złożony rak drobnokomórkowy

Gruzołakorak

- zrazikowy
- brodawkowaty
- oskrzelikowo-pęcherzykowy (niewydzielający śluz, wydzielający śluz, mieszany wydzielający i niewydzielający śluz, typ nieokreślony)
- gruczołowy lity z wydzielaniem śluzu
- gruczołowy – podtypy mieszane i odmiany (torbielakogruzołakorak śluzowy sygnetowatokomórkowy, jasnokomórkowy)

Rak wielkokomórkowy

Odmiany:

- wielkokomórkowy z morfologicznymi cechami neuroendokrynności
- mieszany wielkokomórkowy z morfologicznymi cechami neuroendokrynności
- podstawnokomórkowy
- *lymphoepithelioma*
- jasnokomórkowy
- wielkokomórkowy z fenotypem prążkowanokomórkowym

Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy

Raki pleomorficzne z różnicowaniem rzekomomięsakowatym lub elementami mięsaka wrzecionowatokomórkowego lub olbrzymiokomórkowego

- pleomorficzny
- wrzecionowatokomórkowy
- olbrzymiokomórkowy
- mięsakorak
- *blastoma* płuc (ang. *pulmonary blastoma*)
- inne

Rakowiak

- typowy
- atypowy

Raki z gruczołów typu śliniankowego

- śluzowo-naskórkowy
- gruczołowo-torbielowaty
- inne

Raki niesklasyfikowane

Stopień zróżnicowania histologicznego raka płuca

Gx – stopień zróżnicowania nie może być określony

G1 – dobrze zróżnicowany

G2 – umiarkowanie zróżnicowany

G3 – słabo zróżnicowany

G4 – niezróżnicowany

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego (6)

Raki niedrobnokomórkowe

Obecnie obowiązuje system klinicznej oceny zaawansowania raka płuca z 1997 roku.

T – guz pierwotny

Tx – istnienie guza udowodnione na podstawie obecności komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, lecz bez cech guza w badaniu radiologicznym i bronchoskopowym, bez możliwości oceny ogniska pierwotnego

T0 – brak cech guza pierwotnego

Tis – rak *in situ*

T1 – guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrze-
li głównych

T2 – guz mający przynajmniej jedną z wymienionych cech: średnica większa niż 3 cm, zajęcie oskrzela głównego
w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, naciekanie opłucnej płuca, towarzysząca niedodma lub
zapalenie płuc, dochodzące do okolicy wnęki, lecz nie zajmujące całego płuca

T3 – guz każdej wielkości, naciekający następujące struktury anatomiczne: ściana klatki piersiowej, przepona,
opłucna śródpiersiowa, osierdzie lub guz oskrzela głównego, umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2
cm od ostrogi głównej, lecz bez jej zajęcia, lub guz z towarzyszącą niedodomą lub zapaleniem całego płuca

T4 – guz każdej wielkości, lecz naciekający śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawicę, przełyk, kręgi, ostrogę
główną lub z towarzyszącym nowotworowym wysiękiem opłucnowym lub ze zmianami satelitarnymi w obrę-
bie tego samego płata co ognisko pierwotne

N – okoliczne węzły chłonne

Nx – okoliczne węzły chłonne niemożliwe do oceny

N0 – nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych

N1 – przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych lub/i wnękowych po stronie guza pierwotnego

N2 – przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza lub/i w węzłach rozwidlenia tchawicy

N3 – przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym lub
w nadobojczykowych po stronie guza albo po stronie przeciwnej

M – przerzuty odległe

Mx – obecność przerzutów niemożliwa do oceny

M0 – nie ma przerzutów odległych

M1 – przerzuty odległe obecne (lub zmiany satelitarne po tej samej stronie, lecz w innych płatach aniżeli ognisko
pierwotne)

Na podstawie oceny wymienionych wyżej cech T, N i M określa się następujące stopnie zaawansowania raka płuca:

Rak utajony	Tx N0 M0
Stopień 0	Tis N0 M0
Stopień IA	T1 N0 M0
Stopień IB	T2 N0 M0
Stopień IIA	T1 N1 M0
Stopień IIB	T2 N1 M0, T3 N0 M0

Stopień IIIA	T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N1 M0, T3 N2 M0
Stopień IIIB	każde T N3 M0, T4 każde N M0
Stopień IV	każde T każde N M1

Rak drobnokomórkowy

Dla raka drobnokomórkowego powszechnie stosowanym systemem stopniowania jest system zaproponowany przez VA Lung Cancer Study Group, zmodyfikowany przez International Association for the Study of Lung Cancer. W klasyfikacji tej chorych dzieli się na 2 grupy: chorych mających zmiany ograniczone (stadium choroby ograniczonej) lub rozlane (stadium choroby rozległej).

Stadium choroby ograniczonej oznacza obecność zmian, które nie przekraczają jednej połowy klatki piersiowej (z możliwością wysięku opłucnowego), dotyczą węzłów chłonnych śródpiersia i węzłów chłonnych nadobojczykowych po stronie guza oraz przeciwległych.

Stadium choroby rozległej oznacza obecność wszystkich zmian, które nie mieszczą się w definicji zmian odpowiadających stadium choroby ograniczonej.

Badania niezbędne do oceny stopnia zaawansowania (7)

Ocena guza pierwotnego (bezwzględnie konieczna jest ocena wielkości guza i jego lokalizacji, ściany klatki piersiowej, opłucnej, przepony, serca, dużych naczyń oraz przelyku) przy pomocy następujących badań:

- endoskopii,
- badań radiologicznych: konwencjonalna radiografia, tomografia komputerowa (TK), magnetyczny rezonans (MR),
- badania cytologicznego płynu opłucnowego lub osierdziowego.

Ocena regionalnych węzłów chłonnych przy pomocy następujących badań:

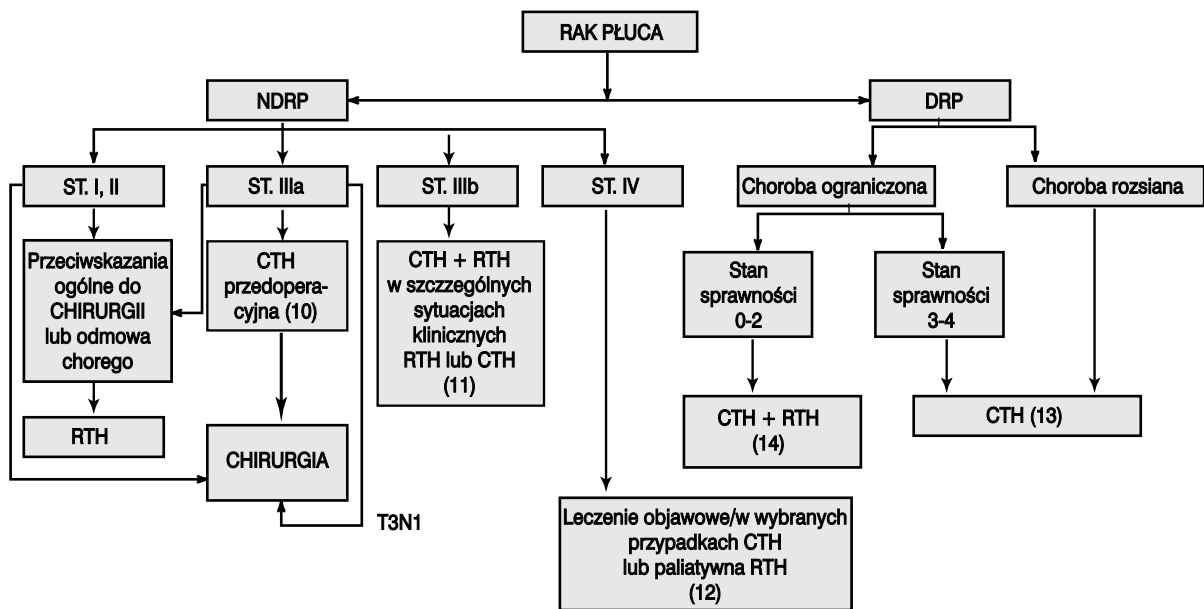
- endoskopii (węzły rozwidlenia tchawicy),
- TK i MR,
- mediastinoskopii,
- mediastinotomii przymostkowej,
- badania fizykalnego i cienkoigłowej biopsji aspiracyjnej (BAC) lub biopsji chirurgicznej w przypadku podejrzanych węzłów chłonnych nadobojczykowych,
- torakoskopii,
- ultrasonografii przezprzelykowej (EUS).

Ocena narządów stanowiących potencjalną lokalizację przerzutów odległych przy pomocy następujących badań:

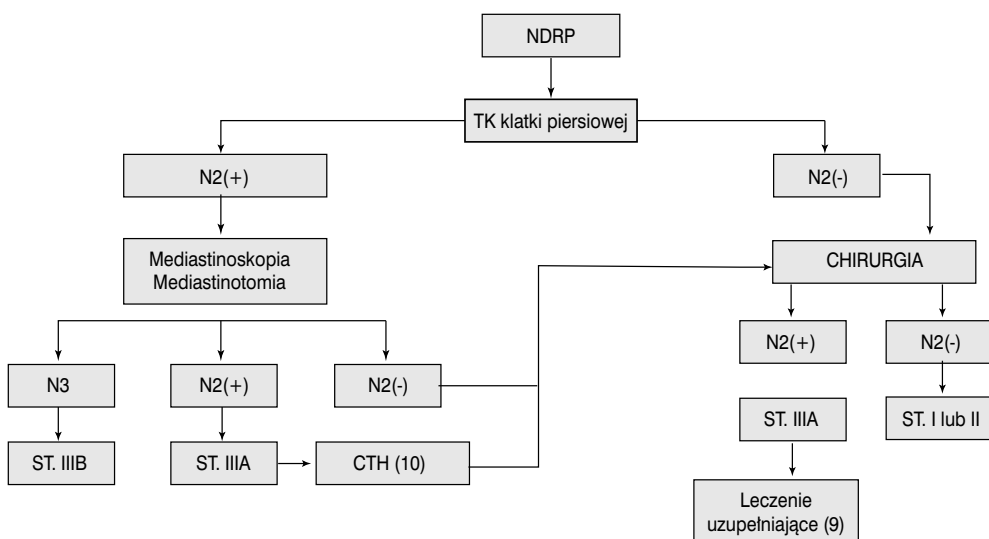
- ultrasonografii (USG) lub TK narządów jamy brzusznej,
- biopsji podejrzanego izolowanego ogniska przerzutowego w nadnerczu,
- TK lub/i MR mózgu: DRP – w każdym przypadku, NDRP – w przypadku podejrzeń klinicznych,
- scyntygrafii układu kostnego: NDRP – w przypadku podejrzeń klinicznych, DRP – w przypadku planowanego leczenia skojarzonego,
- obustronnej trepanobiopsji szpiku z talerza biodrowego: DRP – w przypadku planowanego leczenia skojarzonego (badanie nie wykonywane rutynowo w NDRP),
- biopsji chirurgicznej lub BAC zmian podejrzanych o przerzut do tkanki podskórnej.

Skala oceny stanu sprawności chorego wg Zubroda-ECCOG-WHO (8)

- 0 – normalna sprawność, zdolność wykonywania wszystkich czynności bez ograniczeń
- 1 – objawy choroby; chory chodzący, zdolny tylko do lekkiej pracy
- 2 – chory zdolny do wykonywania czynności osobistych, ale niezdolny do pracy; spędza w łóżku mniej niż pół dnia
- 3 – chory zdolny do wykonywania czynności osobistych w stopniu ograniczonym; spędza w łóżku więcej niż pół dnia
- 4 – chory unieruchomiony w łóżku; wymaga stałej opieki



Ryc. 2. Algorytm postępowania terapeutycznego w raku płuca
 CTH – chemioterapia, RTH – radioterapia



Ryc. 3. Algorytm przedoperacyjnej oceny miejscowego zaawansowania i postępowania terapeutycznego u chorych na NDRP
 RTH – radioterapia, CTH – chemioterapia, TK – tomografia komputerowa, ST – stopień zaawansowania klinicznego

Leczenie

NDRP – stopień zaawansowania I, II i IIIA

Leczenie chirurgiczne

Chorzy w stopniu zaawansowania I i II oraz część chorych w stopniu IIIA (obecność cechy N1) powinni być poddawani pierwotnemu leczeniu chirurgicznemu. Obowiązuje doszczętność wycięcia – lobektomia (wyjątkowo pneumonektomia) z usunięciem węzłów chłonnych wnąki i śródpiersia.

Leczenie uzupełniające po wycięciu raka płuca (9)

W świetle wyników najnowszych badań wydaje się, że radioterapia uzupełniająca po doszczętnym wycięciu nie wpływa w istotny sposób na wydłużenie przeżycia chorych, zmniejszając jedynie ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej.

Uzupełniająca radioterapia nie jest zalecana w przypadku stwierdzenia w mikroskopowym badaniu pooperacyjnym cechy pN0 i pN1 w przypadku doszczętnego wycięcia NDRP, w razie stwierdzenia „negatywnego” marginesu chirurgicznego i pod warunkiem wiarygodnego oznaczenia cechy pN. Stosowanie uzupełniającej radioterapii po doszczętnym wycięciu w przypadku obecności cechy pN2 jest przedmiotem kontrowersji i w praktyce klinicznej dopuszczalne jest zarówno pooperacyjne napromienianie, jak też wyłącznie pooperacyjna obserwacja chorych.

Wskazania bezwzględne do radioterapii uzupełniającej obejmują:

- obecność komórek nowotworowych w linii cięcia w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym,
- niewiarygodne oznaczenie cechy pN2.

Zasady radioterapii uzupełniającej:

- dawka: 55-65 Gy (dawka frakcyjna 1,8-2,0 Gy dziennie), frakcjonowanie konwencjonalne w warunkach terapii megawoltowej,
- początek leczenia do 42 dni po operacji.

Wyniki dotychczasowych badań nie uzasadniają stosowania uzupełniającej chemioterapii po wycięciu raka płuca.

Leczenie przedoperacyjne (10)

Wyniki kontrolowanych badań klinicznych oraz ich meta-analiza wskazują na możliwość uzyskania poprawy wyników leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP (stopień IIIA z obecnością cechy N2) w następstwie zastosowania przedoperacyjnej chemioterapii.

Wskazania do chemioterapii przedoperacyjnej dotyczą chorych w stopniu zaawansowania pIIIA z obecnością cechy pN2, natomiast przedoperacyjna chemioterapia chorych w stopniu zaawansowania pIIIA z cechą pN1 powinna być prowadzona jedynie w ramach kontrolowanych badań klinicznych.

Zasady przedoperacyjnej chemioterapii:

- 2 lub 3 kursy chemioterapii (liczba kursów powinna być uzależniona od odpowiedzi – konieczna ocena odpowiedzi po podaniu każdego kursu chemioterapii)
- leczenie chirurgiczne po ustąpieniu objawów toksyczności hematologicznej i/lub w ciągu 21 dni po podaniu ostatniego kursu chemioterapii
- program chemioterapii przedoperacyjnej

a) cisplatyna 80-100 mg/m² i.v. dzień 1 lub 30 mg/m² i.v. dzień 1, 2 i 3

+

b) jeden z leków wymienionych niżej:

winorelbina 30 mg/m² i.v. dzień 1 i 8

lub

winblastyna 4 mg/m² i.v. dzień 1 i 8

lub

windezyna 3 mg/m² i.v. dzień 1 i 8

lub

etopozyd 100-120 mg/m² i.v. dzień 1, 2 i 3

lub

gemcytabina 1250 mg/m² i.v. dzień 1 i 8 (w tym programie cisplatyna – dzień 2)

rytm leczenia – 21 dni (początek kolejnego kursu – dzień 22).

NDRP – stopień zaawansowania IIIB (11)

Obecnie dostępne wyniki badań wskazują na przewagę leczenia skojarzonego (radioterapia i chemioterapia) w porównaniu do wyłącznej radioterapii. Pomimo tego, że najnowsze obserwacje wskazują na przewagę leczenia jednoczasowego nad sekwencyjnym, wysoka toksyczność tego pierwszego wskazuje na celowość stosowania w postępowaniu standardowym leczenia sekwencyjnego.

Wskazania do leczenia skojarzonego obejmują:

- T4 i każde N lub każde T i N3 → leczenie skojarzone (chemioterapia i radioterapia) sekwencyjne lub jednoczasowe, w zależności od możliwości i doświadczenia ośrodka prowadzącego leczenie.

Zasady chemioterapii w ramach leczenia skojarzonego:

- 1 lub 2 kursy chemioterapii przed radioterapią (w przypadku progresji stwierdzonej po podaniu I kursu choroby rozpoczynają radioterapię z pominięciem II kursu chemioterapii),
- program chemioterapii zawiera następujące leki w skojarzeniu:

a) cisplatyna 80-100 mg/m² i.v. dzień 1

+

b) jeden z leków wymienionych niżej:

winorelbina 30 mg/m² i.v. dzień 1 i 8
 lub
 winblastyna 4 mg/m² i.v. dzień 1 i 8
 lub
 windezyna 3 mg/m² i.v. dzień 1 i 8
 lub
 etopozyd 100-120 mg/m² i.v. dzień 1, 2 i 3
 lub
 gemcytabina 1250 mg/m² i.v. dzień 1 i 8 (w tym programie cisplatyna – dzień 2)
 rytm leczenia – 21 dni (początek kolejnego kursu – dzień 22).

Zasady radioterapii w ramach leczenia skojarzonego:

- dawka: 60-70 Gy (dawka frakcyjna 1,8-2,0 Gy dziennie), frakcjonowanie konwencjonalne w warunkach terapii megawoltowej,
- obszar napromieniany: objęcie guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych wnęki i obustronnie śródpiersia (nawet w przypadku niepowiększonych węzłów chłonnych w tej okolicy).

Przeciwwskazania do radioterapii o założeniu radykalnym obejmują:

- stopień sprawności gorszy niż 2
- obecność płynu w jamie opłucnej
- obecność czynnego zakażenia
- ubytek masy ciała powyżej 10% należnej w ciągu poprzedzających leczenie 3 miesięcy.

Wyłączna radioterapia o założeniu radykalnym powinna być stosowana u chorych z obecnością przeciwwskazań do leczenia skojarzonego.

W przypadku przeciwwskazań do wyłącznej radioterapii o założeniu radykalnym należy rozważyć możliwość wyłącznej radioterapii paliatywnej lub chemioterapii.

NDRP – stopień zaawansowania IV (12)

Leczenie chorych w stopniu IV ma charakter wyłącznie paliatywny i w zależności od sytuacji klinicznej może obejmować stosowanie chemioterapii, radioterapii paliatywnej lub wyłącznie leczenia objawowego. W wymienionych niżej (szczególne sytuacje kliniczne) wybranych sytuacjach klinicznych możliwe jest stosowanie leczenia chirurgicznego chorych z pojedynczym przerzutem do nadnerczy lub ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Chemioterapia

U chorych z klinicznym zaawansowaniem w stopniu IV stosowanie chemioterapii jest możliwe, o ile stwierdza się każdy z wymienionych niżej warunków:

- dobry stan sprawności (0 lub 1 w skali Zubroda-WHO),
- ubytek masy ciała nieprzekraczający 10% należnej wagi w ciągu 3 miesięcy poprzedzających leczenie,
- możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi (po podaniu 2 kursów chemioterapii), tak by kontynuować leczenie tylko u chorych odnoszących obiektywną korzyść z leczenia.

Chorzy, którzy nie spełniają wszystkich powyższych warunków, powinni być leczeni objawowo lub poddawani paliatywnej radioterapii.

Zalecane jest stosowanie chemioterapii według programu zawierającego następujące leki w skojarzeniu:

a) cisplatyna 80-100 mg/m² i.v. dzień 1 lub 30 mg/m² i.v. dzień 1, 2 i 3

+

b) jeden z leków wymienionych niżej:

winorelbina 30 mg/m² i.v. dzień 1 i 8

lub

winblastyna 4 mg/m² i.v. dzień 1 i 8

lub

windezyna 3 mg/m² i.v. dzień 1 i 8

lub

etopozyd 100-120 mg/m² i.v. dzień 1,2 i 3

lub

gemcytabina 1250 mg/m² i.v. dzień 1 i 8 (w tym programie cisplatyna – dzień 2)

rytm leczenia – 21 dni (początek kolejnego kursu – dzień 22).

Radioterapia paliatywna

Zasady radioterapii paliatywnej:

- dawka: 20 Gy w 5 frakcjach w ciągu 5 dni lub 30 Gy w 10 frakcjach w ciągu 12 dni w warunkach terapii megawoltowej,
- obszar: objęcie guza pierwotnego z marginesem 2 cm (w przypadku odpowiedzi miejscowej i nieujawnienia nowych przerzutów możliwe jest prowadzenie II etapu leczenia do dawki przewidzianej w leczeniu radykalnym).

Szczegółowe wskazania (np. radioterapia przerzutów w OUN lub kościach) powinny być zależne od zasad postępowania właściwego zakładu radioterapii.

Leczenie chirurgiczne – szczególne sytuacje kliniczne

Chorzy, u których jedynym umiejscowieniem przerzutu jest nadnercze, w pierwszej kolejności powinni być poddawani leczeniu chirurgicznemu (adrenaektomia). Leczenie zmiany pierwotnej w klatce piersiowej powinno być prowadzone według poprzednio przedstawionych zasad.

Chorzy, u których jedynym umiejscowieniem przerzutu jest OUN, w przypadku możliwości uzyskania dobrej kontroli zmiany pierwotnej w klatce piersiowej mogą być kandydatami do wycięcia przerzutu w OUN oraz leczenia zmiany pierwotnej według poprzednio wymienionych zasad. W przypadku przeciwwskazań do wycięcia przerzutu w OUN oraz niedostatecznej kontroli guza w klatce piersiowej, w pierwszym rzędzie wskazana jest radioterapia OUN, a następnie leczenie ogniska pierwotnego według poprzednio przedstawionych zasad.

DRP

Leczenie pierwotne

Chemioterapia (13)

Podstawą leczenia DRP jest chemioterapia. Nie istnieje standardowy i powszechnie akceptowany program referencyjny. Obecnie najczęściej stosowane jest skojarzenie cisplatyny z etopozydem w różnych modyfikacjach (program PE), np:

- cisplatyna 30 mg/m² dzień 1, 2 i 3
- etopozyd 100 mg/m³ dzień 1, 2 i 3 iv.

rytm – co 21 dni.

Programem alternatywnym jest trójlekowe skojarzenie cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny (program CAV):

- cyklofosfamid 1000 mg/m² dzień 1
- doksorubicyna 45 mg/m² dzień 1
- etopozyd 100 mg/m² dzień 1, 3 i 5 iv.

rytm – co 21 dni.

Ograniczenie stosowania programu PE odnosi się do chorych ze współistniejącymi chorobami nerek i ich niewydolnością. Stosowanie programu CAV ogranicza współistnienie zaburzeń rytmu serca oraz planowane stosowanie równoczesnej radioterapii klatki piersiowej. Standardowe leczenie obejmuje podanie 4-6 kursów chemioterapii. Należy bezwzględnie unikać obniżania dawek leków oraz wydłużania przerw pomiędzy kursami.

Chemioradioterapia (14)

U chorych z postacią ograniczoną DRP, którą ustalono wyjściowo na podstawie pełnej procedury diagnostycznej, celowe jest zastosowanie leczenia skojarzonego z udziałem chemioterapii i napromieniania klatki piersiowej.

Optymalny jest schemat obejmujący chemioterapię z jednoczesną radioterapią. Napromienianie należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od podania 1 kursu chemioterapii (preferowany jest program zawierający cisplatynę i etopozyd). W pełnoprofilowanych ośrodkach onkologicznych napromienianie można stosować w 2 dawkach dziennych po 1,5 Gy, z przerwą pomiędzy nimi nie krótszą niż 6 godzin (schemat według Turrisiego). W schemacie tym dawka całkowita wynosi 45 Gy i jest podana w czasie pierwszych 3 tygodni leczenia, natomiast chemioterapia podawana jest według schematu: cisplatyna 60 mg/m² dnia 1 i etopozyd 120 mg/m² w dniu 1, 2 i 3. Łącznie należy podać 4 kursy chemioterapii, powtarzane co 21 dni. Z uwagi na dużą toksyczność tej taktyki, może być ona podejmowana wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności (0 i 1 według skali Zubroda-WHO) oraz bez innych obciążających czynników. Napromienianie można także frakcjonować w sposób konwencjonalny (1,8 Gy w dawce dziennej) – w tym przypadku zaleca się podawanie dawki 50-55 Gy z dawką całkowitą na rdzeń 45 Gy. Alternatywnym schematem jest naprzemienna chemioradioterapia (schemat według Arriagady), w którym radioterapia jest stosowana między 2 i 3, 3 i 4 oraz 4 i 5 cyklem chemioterapii (łącznie – 6 kursów chemioterapii). W schemacie tym, pomiędzy podaniem chemioterapii i rozpoczęciem kolejnych cykli napromieniania oraz pomiędzy ukończeniem napromieniania i rozpoczęciem kolejnego kursu chemioterapii, nale-

ży zachować 7-dniowe przerwy. Całkowita dawka napromieniania wynosi 55 Gy (20 + 20 + 15 Gy). W kolejnych cyklach radioterapii stosuje się zmniejszanie wielkości pola, z uwzględnieniem regresji guza oraz osłonę rdzenia. Jeśli, ze względów organizacyjnych, nie ma możliwości leczenia równoczesnego lub naprzemiennego, napromienianie klatki piersiowej można przeprowadzić po ukończeniu chemioterapii, po ponownym potwierdzeniu nieobecności przerzutów odległych.

Leczenie nawrotów

U chorych z nawrotem po wcześniejszej odpowiedzi na chemioterapię, u których upłynęły co najmniej 3 miesiące od ukończenia chemioterapii, można podjąć próbę ponownego zastosowania schematu pierwszorazowego.

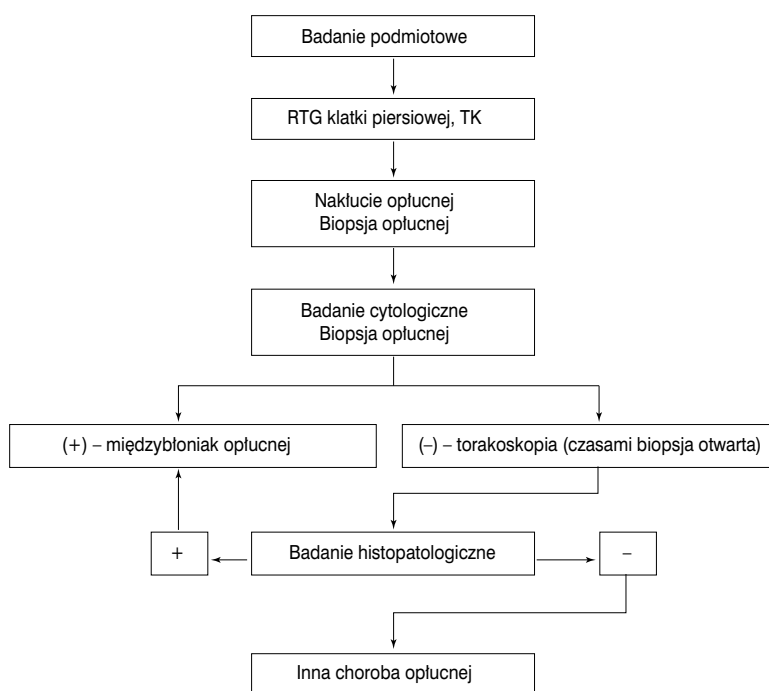
U chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie pierwszorazowe, szansa uzyskania odpowiedzi pod wpływem leczenia drugiej linii (np. zastosowanie programu CAV po wcześniejszym stosowaniu programu PE) jest niewielka. Postępowanie w tej grupie ma charakter paliatywny – w wybranych przypadkach można podjąć próbę radioterapii.

Międzybłoniak opłucnej

Charakterystyka epidemiologiczna i patomorfologiczna

Międzybłoniak opłucnej (*mesothelioma pleurae*) jest nowotworem zaliczanym do nowotworów płuc. W utkaniu histologicznym występują dwie komponenty – nabłonkowa i mięsakowata. Najczęściej występuje postać nabłonkowa międzybłoniaka, stanowiąc około 50% wszystkich przypadków. Postać mieszana występuje w około 35% przypadkach, a mięsakowata w około 15%. Wydaje się, że postać nabłonkowa związana jest z lepszym rokowaniem (długość przeżycia).

Częstość występowania międzybłoniaków opłucnej jest niemożliwa do jednoznacznego określenia, co związane jest z dużymi trudnościami diagnostycznymi. Trudności te wynikają przede wszystkim ze zróżnicowania w zakresie obrazu histologicznego. Do 1960 roku większość międzybłoniaków opłucnej rozpoznawana była jako przerzuty do opłucnej z nieznanego ogniska pierwotnego. W 1960 roku ustalono kryteria diagnostyczne, pozwalające na pewniejsze rozpoznanie tego nowotworu. Od tego czasu notuje się w wielu krajach stały wzrost zapadalności. Tak na przykład, w Wielkiej Brytanii zanotowano w 1968 roku 13 przypadków międzybłoniaka opłucnej, a w 1976 roku już 292 nowe zachorowania. Obecnie w Stanach Zjednoczonych rocznie rozpoznaje się 2 000-3 000 przypadków rocznie. Wzrost ten jest najprawdopodobniej zależny w pierwszej kolejności od lepszego rozpoznawania, ale również od rzeczywistego wzrostu zachorowalności. Zwiększenie zachorowalności jest wynikiem wysokiej, do niedawna, ekspozycji na działanie poznanej głównego czynnika ryzyka, jakim jest azbest. Mineral ten stosowany był masowo dla celów izolacji termicznej w budownictwie i w przemyśle tekstylnym oraz w produkcji okładzin ciernych do hamulców samochodowych. Bezpośredni kontakt z azbestem można udowodnić u około 60% chorych z rozpoznaniem międzybłoniaka opłucnej. Najbardziej narażone na rozwój tego nowotworu są osoby zatrudnione w kopalniach azbestu i ich rodziny, a także osoby zamieszkałe w pobliżu złóż tego minerału.



Ryc. 4. Algorytm postępowania diagnostycznego w międzybłoniaku opłucnej

Diagnostyka

Badanie podmiotowe

Wywiad

- narażenie na azbest.

Objawy zależne od guza pierwotnego i miejscowego szerzenia się nowotworu:

- ból w klatce piersiowej,

- duszność,
- objawy zagrażającej tamponady serca.

Diagnostyka radiologiczna – radiografia konwencjonalna i tomografia komputerowa

Najczęściej występują następujące objawy radiologiczne:

- zgrubienie opłucnej,
- masa guzowata na opłucnej,
- wysięk opłucnowy,
- naciekanie ściany klatki piersiowej,
- naciekanie osierdzia,
- naciekanie przepony.

Ocena stopnia zaawansowania międzybłoniaka według klasyfikacji TNM z 1997 roku

T – guz pierwotny

T1

- a – guz ograniczony do opłucnej ściennej po jednej stronie, włączając opłucną śródpiersiową i przeponową; brak zajęcia opłucnej trzewnej
- b – guz zajmujący opłucnątrzewną po jednej stronie, włącznie z opłucną śródpiersiową i przeponową, z obecnością ograniczonych ognisk rozsianych lub guza naciekającego opłucną trzewną

T2 – guz zajmujący obie powierzchnie opłucnej po jednej stronie, z obecnością przynajmniej jednej z następujących cech:

- naciekanie mięśnia przeponowego
- wciągnięcie opłucnej trzewnej, włącznie z bruzdami międzypłatowymi lub szerzenie się guza z opłucnej trzewnej na sąsiadujący miąższ płucny

T3 – miejscowo zaawansowany, lecz potencjalnie resekuwalny guz; guz zajmujący obie powierzchnie opłucnej po jednej stronie z występowaniem przynajmniej jednej z cech:

- zajęcie wewnętrznej powięzi klatki piersiowej
- szerzenie się do tłuszczu śródpiersiowego
- pojedyncze całkowicie resekuwalne ognisko lub guz naciekający tkanki miękkie klatki piersiowej
- zajęcie osierdzia, jednakże bez naciekania całej grubości ściany

T4 – zaawansowany miejscowo, technicznie nieresekuwalny guz

N – węzły chłonne

Nx – okoliczne węzły chłonne nieoceniaalne

N0 - nie stwierdza się zajęcia okolicznych węzłów chłonnych

N1 - przerzuty w węzłach chłonnych oskrzelowo-płucnych lub węzły po stronie guza pierwotnego

N2 - przerzuty w węzłach chłonnych rozwidlenia tchawicy lub w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza

N3 - przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie przeciwnej lub w węzłach chłonnych nadobojczykowych, zarówno po stronie guza lub po stronie przeciwnej

M – przerzuty odległe

Mx - obecność przerzutów odległych niemożliwa do oceny

M0 - nie stwierdza się przerzutów odległych

M1 - obecność przerzutów odległych

Stopnie zaawansowania międzybłoniaka opłucnej

Ia T1a N0 M0

Ib T1b N0 M0

II T2 N0 M0

III każde T3 M0, każde N1 M0, każde N2 M0

IV każde T4, każde N3, każde M1

Klasyfikacja histologiczna międzybłoniaka opłucnej (WHO 1999)

Złośliwy międzybłoniak

- międzybłoniak nabłonkowy

- międzybłoniak mięsakowaty
- międzybłoniak desmoplastyczny
- międzybłoniak dwufazowy.

Leczenie

Radykalne leczenie chirurgiczne możliwe jest jedynie w I stopniu zaawansowania. Ostatnio stosowane są próby agresywnego leczenia, włącznie z resekcją mięszu płucnego, przepony i osierdza w skojarzeniu z chemioterapią i radioterapią. Brakuje jednak przekonywujących wyników, uzasadniających skuteczność takiego postępowania.

W świetle aktualnego stanu wiedzy chemioterapia oraz radioterapia nie powodują istotnego wydłużenia przeżycia. Radioterapia stosowana jest ze wskazań paliatywnych, w celu zmniejszenia objawów związanych z miejscowym szerzeniem się nowotworu. Efekt paliatywny uzyskuje się również poprzez pleurodezę, mającą na celu zmniejszenie dynamiki narastania płynu.

Piśmiennictwo

- Akehurst RL, Beinert T, Crawford J i wsp. Consensus on medical treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 38 (supl. 3): 3-7.
- Antman KH, Pass HI, Schiff PS. Management of mesothelioma. W: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (red.): *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (wyd. 6). Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1943-1964.
- Detterbeck FC, DeCamp MM, Kohman LJ, Silvestri GA. Invasive staging: the guidelines. *Chest* 2003; 123 (supl. 1): 167-175.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński WA. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1999 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii-Instytut, 2002.
- Fleming ID, Cooper JS, Henson DE i wsp. *AJCC cancer staging handbook* (wyd. 5). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998.
- Jassem J. Combined chemotherapy and radiotherapy in inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 38 (supl. 3): 43-46.
- Jett JR, Scott WJ, Rivera P, Sause WT. Guidelines on treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123 (supl. 1): 221-225.
- Kosmidis P. Chemotherapy in NSCLC: historical review. *Lung Cancer* 2002; 38 (supl. 3): 19-22.
- Manegold C. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 38 (supl. 3): 47-50.
- Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
- Murren J, Glatstein E, Pass HI. Small cell lung cancer. W: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg S.A. (red.): *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (wyd. 6). Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 983-1018.
- Patz EF. Imaging bronchogenic carcinoma. *Chest* 2000; 117 (supl. 1): 90-95.
- Robinson LA, Wagner H, Ruckdeschel JC. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123 (supl. 1): 202-220.
- Scagliotti G. Symptoms, signs and staging of lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001; 17: 86-119.
- Silvestri GA, Margolis ML, Detterbeck F. The non-invasive staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123 (supl. 1): 147-156.
- Simon GR, Wagner H. Small cell lung cancer. *Chest* 2003; 38 (supl. 1): 259-271.
- Vincent RG, Pickren JW, Lane WW i wsp. The changing histopathology of lung cancer. *Cancer* 1997; 39: 1647-1655.