

A tüdőrák megelőzésének, diagnosztikájának és kezelésének alapelvei*

Ostoros Gyula¹, Bajcsay András², Balikó Zoltán³, Borbély Katalin², Csekeő Attila¹, Fillinger János¹, Gődény Mária², Horváth Ákos², Kecskés László⁴, Kopper László⁵, Kovács Gábor¹, Losonczy György⁶, Moldvay Judit⁶, Molnár F. Tamás⁷, Monostori Zsuzsa¹, Rahóty Pál⁸, Orosz Zsolt⁹, Strausz János¹, Szentirmay Zoltán², Szilágyi István², Szondy Klára⁵, Tímár József⁰, Tolnay Edina¹¹

¹Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, Budapest, ²Országos Onkológiai Intézet, Budapest, ³Pécsi Tudományegyetem, KK, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs, ⁴Markusovszky Kórház, Szombathely, ⁵Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest, ⁶Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest, ⁷Pécsi Tudományegyetem, KK, Sebészeti Klinika, Pécs, ⁸MH Honvédkórház, Sebészeti Osztály, Budapest, ⁹Galway University Hospital, Írország, ¹⁰Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet, Budapest, ¹¹Tüdőgyógyintézet, Törökbálint

*A fenti ajánlás a NEFMI Egészségügyi Szakmai Kollégium, Onkológiai és Sugárterápiás, Nukleáris Medicina, Patológiai, Tüdőgyógyászati és Tüdő- és Mellkassebészeti Tagozatainak közös munkája

1. ALAPVETŐ MEGFONTOLÁSOK

A férfiak tüdőrákos halálozása tekintetében Magyarország világszerte 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 gyógyeredményekkel társul. A várható ötéves túlélés 10–15%-os.

A tüdőrákos betegek ellátása komplex feladat, amely feltételezi a stratégiai kérdésekben egységes szemléletű epidemiológusok, háziorvosok, tüdőgyógyászok, képzett diagnosztikák, patológusok, mellkassebészek, onkológusok, sugárterapeuták, pszichoterapeuták és rehabilitációs szakemberek hatékony együttműködését.

1.1. A betegség általános jellemzői

1.1.1. Kiváltó tényezők

Egyértelmű bizonyítékok vannak arra vonatkozóan, hogy a tüdőrák fő kóroki tényezője a dohányzás. A rendszeresen dohányzók körében 15-ször gyakrabban fordul elő a betegség a nem dohányzókhoz képest. A cigarettafüst mintegy 400

káros kémiai anyagot, közöttük több mint 60 karcinogént tartalmaz. A legfontosabbak: aromás aminok, policiklikus aromás szénhidrogének, nehézfémek. A füst a benne lévő szabadgyökök és egyéb gyulladást keltő anyagok révén általános és lokális gyulladást okozó folyamatokat indít be, amelyek ugyancsak fokozzák a karcinogenezist. A kockázatot befolyásolja a dohányzással töltött évek tartama, az elszívott dohánytermékek száma, károsanyag-tartalma, a füst leszívásának a mértéke és tüdőben tartásának ideje, valamint az is, hogy milyen fiatal korban kezdte el a dohányzást valaki. A dohányzókkal együtt élőknel ugyancsak megnövekszik a tüdőrák kockázata a környezeti dohányfüst révén. A dohányzás az összes szövettani típusú tüdőrák kialakulásának a kockázatát megnöveli, de elsősorban a laphámrák és a kis-sejtes tüdőrák kialakulásában van szerepe.

A COPD gyakran fordul elő a közös etiológiai ok, a dohányzás miatt a tüdőrák társbetegségként, de önmagában is kockázati tényező, amit az bizonyít, hogy a nemdohányzó COPD-s betegek körében is magasabb a tüdőrák aránya.

A tüdőrákos betegek kb. 10–15%-a sohasem dohányzott, s közöttük gyakoribb az adenocarcinoma. A do-

Levelezési cím: Dr. Ostoros Gyula, főorvos, Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, Budapest, Pihenő út 1.

Telefon/fax: (06-1) 391-3200, (06-1) 394-3521, E-mail: ostorosgyula@freemail.hu

hányosok és a soha nem dohányzók esetében a tüdőrák karcinogenezise különböző.

Foglalkozási ártalmak, bizonyos anyagok tartós expozíciója is elősegíti a tüdőrák kialakulását. Ilyen hatású az azbeszt, a radon, bizonyos kristályos szilikátporok, a nehézfémek.

Még nem teljesen feltárt genetikai összefüggések lehetnek a tüdőrákhajlam családi halmozódását illetően is.

1.1.2. A tüdőrák epidemiológiai adatai

Magyarországon az elmúlt két-három évtizedben robbanásszerűen emelkedett az incidencia, amely jelenleg évi mintegy tízezer újonnan felfedezett beteget jelent. A férfiak körében néhány év óta stagnálást, illetve csekély mértékű csökkenést tapasztalunk, míg a nők körében emelkedik az incidencia. A hazai dohányzási szokások alakulását látva a férfiak körében prognosztizálható további csökkenést sajnos kompenzálja a nők tüdőrák-gyakoriságának a várható további emelkedése. Emiatt az elkövetkező években hasonló betegszámot várhatunk. A prevalencia köszönhetően az egyre hatékonyabb kezelési módoknak is fokozatosan emelkedik, jelenleg kb. húszezer. A mortalitás nyolcezer feletti évente, ami jelzi, hogy a betegség ma még a kevésbé gyógyítható daganatok közé tartozik.

2. A BETEGSÉG DIAGNOSZTIKÁJA

2.1. 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

2.2. Fizikális vizsgálat

- inspectio
- palpato, pectoralis fremitus, régiók vizsgálata
- percussio
- auscultatio

2.3. A tüdőrák patológiája

A tüdőrák szövettanilag gyakran heterogén daganat, emiatt törekedni kell a többszörös mintavételre sebészi reszekátumok esetében (minimum három daganatos terület vizsgálata). Egyes entitások, mint az in situ vagy minimálisan invazív

rák megállapítása csakis a teljes egészében feldolgozott műtéti anyag alapján lehetséges. A mintákat natívan (fagyasztás) vagy fixált, beágyazott formában lehet feldolgozni.

2.3.1. Rákelőző állapotok

- laphám-dysplasia és carcinoma in situ
- atypusos adenomatosus hyperplasia
- diffúz idiopathiás pulmonáris neuroendocrín sejt hyperplasia
- in situ adenocarcinoma (korábban bronchioloalveoláris carcinoma invázió nélkül)

2.3.2. A tüdőrák fő szövettani típusai (WHO, 2004)

2.3.2.1. LAPHÁMRÁK: szövettanilag a más lokalizációban megfigyelhető laphámrákokkal egyező képet ad, környezetben 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.

2.3.2.2. ADENOCARCINOMA: lepidikus (korábban bronchioloalveoláris), acináris (mirigy), papilláris, mikropapilláris, vagy szolid mintázat, vagy ezek keverékét mutató daganat. Egyes altípusaiban nyáktermelés lehetséges. Az adenocarcinoma lepidikus megjelenésű formája mucinózus vagy nem-mucinózus szerkezetű lehet, az előbbi K-RAS-mutáció, míg az utóbbit inkább EGFR-mutáció jellemzi. Új entitás a minimálisan invazív adenocarcinoma (MIA), mely az <5 mm-es invazív komponenssel rendelkező, 3 cm-nél kisebb tumorokat jelenti. Az adenocarcinoma diagnosztikájának fontos eszköze a citoplazmatikus nyákcsapok hisztokémiai kimutatása.

2.3.2.3. ADENOSQUAMOSUS CARCINOMA: laphám- és miri-gyes komponenseket tartalmaz, az egyes komponenseknek a tumor legalább 10%-át kell kitennie. Ezt a formát gyakorlatilag csak sebészi mintából lehet diagnosztizálni, illetve immunhisztokémiai markerek alapján kisebb mintából is valószínűsíthető.

2.3.2.4. NAGYSEJTES CARCINOMA: differenciálatlan carcinoma. Fontos alcsoportja a neuroendocrín variáns, mely markerei alapján a kissejtes tüdőrákkal mutat hasonlóságot. Ritka változatai a bazaloid-, világoissejtes és lymphoepithelioma-szerű formák.

2.3.2.5. KISSEJTES CARCINOMA: neuroendocrín jellegű hámtumor, amely kis keskeny citoplazmájú sejtekből épül fel, a mag finom kromatintartalmú, a magvacska alig kifejezett, a nekrozisok általában kiterjedtek, és a mitózisszám magas.

2.3.2.6. CARCINOID TUMOR: neuroendokrin daganat, organoid, trabekuláris, inzuláris, rozetta-szerű elrendeződést mutató kis sejtekből épül fel, amelyeknek kicsiny magja és finoman szemcsés citoplazmája van. Alcsoportjai a típusos és az atípusos carcinoid, melyeket csak morfológiai jegyek, így a mitózisszám (típusos carcinoid: <2 mitózis/10 nagy nagyítású látótér; atípusos carcinoid: 2–10/10 nagy nagyítású látótér) és a nekrozis jelenléte különítenek el.

2.3.2.7. SARCOMATOID CARCINOMA: a differenciálatlan carcinomák egyik csoportjának felel meg, amelyekben sarcomás, vagy sarcoma-szerű (orsósejtes vagy/és óriássejtes) komponensek fordulnak elő. Öt alcsoportja különböztethető meg, amelyek morfológiailag egymásba átmehetnek.

2.3.2.8. NYÁLMIIRIGYRÁKOK: A mucoepidermoid carcinoma laphámjellegű, nyáktermelő és átmeneti típusú sejtekből épül fel. Szövettanilag teljesen azonos a megfelelő nyálmirigy-tumorral. Az adenoid cysticus carcinoma a megfelelő nyálmirigy-tumor szövettani szerkezetét utánozza, a sejtek cribriform, tubuláris és glanduláris elrendeződést mutatnak, és változó mennyiségű extracelluláris mátrixszal rendelkeznek. A daganatsejtek nyálmirigyductusok hámszejteire vagy myoepithelsejtekre jellemző differenciációt mutatnak.

2.3.2.9. EPITHELIALIS-MYOEPITHELIALIS CARCINOMA: a tracheobronchialis elágazás helyén alakulhat ki. Az epithelialis-myoepithelialis carcinomák orsó alakú, vagy világossejtes, vagy plasmocytoid morfológiájú myoepithel-sejteket, és ductusokat formáló hámszejteket tartalmaznak.

A fenti szövettani altípusok elkülönítése morfológiai jegyeik mellett immunhisztokémiai sajátosságaik alapján történik. A tüdőrákok immunhisztokémiai markereit az 1. táblázatban foglaljuk össze.

2.4. A tüdőrák patológiai leletének tartalma

2.4.1. Sebészi reszekciós minta

Anyag típusa: tüdő, lebeny, bronchus, egyéb

Minta integritása: intakt, töredezett, egyéb

Oldaliság: jobb, bal

Daganatlokaliszáció: felső, középső, alsó lebeny

Tumorméret: legnagyobb átmérő

Fokaliszáció: egygócú, többgócú ugyanazon lebenyben, többgócú különböző lebenyekben, szinkron daganat

Feldolgozás: egész tumor vagy vizsgált blokkok száma (minimum 3)

1. táblázat. Tüdőrákok immunhisztokémiai differenciáldiagnosztikája

	Laphám-rák	Adeno-carcinoma	Nagysejtes rák	Kissejtes rák	Carcinoid
CK5/6	+	-	-	-	-
CK7	-	+	+	+	+/-
p63	+	-	-	-	-
TTF-1	-	+	+/-	+	+/-
Napsin A	-	+	-	-	-
SP-A/B/C	-	+	-	-	-
CD56	-	-	+/-	+	+
Syn	-	-	+/-	+	+
Chr-A	-	-	+/-	+	+
CD99	-	-	-	-	+/-

CK= citokeratin, SP-ABC= surfactant, Syn= synaptophysin, Chr-A= chromogranin-A

WHO szerinti szövettani típus

Szövettani grade: GX (nem meghatározható), G1 (jól differenciált), G2 (közepesen differenciált), G3 (rosszul differenciált), G4 (differenciálatlan)

Tumor kiterjedtsége:

1. Invazív komponens a bronchusfalra korlátozódik
2. a carinától több mint 2 cm-re distalisan vagy attól proximalisan elhelyezkedő tumor, a carina érintettsége nélkül
3. Carinát elérő daganat
4. Visceralis pleura érintettsége: van, nincs, nem meghatározható
5. Parietalis pleura érintettsége
6. Mellkasfal-érintettség
7. Mediastinalis pleura érintettsége
8. Diaphragma-érintettség
9. Parietalis pericardium érintettsége
10. Mediastinalis terjedés (érintett struktúra)
11. Szív-érintettség
12. Nagyér-érintettség
13. Oesophagus-érintettség
14. Trachea-érintettség
15. Thoracalis csigolya érintettsége

Sebészi reszekciós szél érintettsége: bronchialis szél, vascularis vonal, parenchymalis szél, parietalis pleuralis szél, mellkasfali szél

Terápia hatása: reziduális tumorszövet aránya százalékban mikroszkópos elemzéssel
 Limfovaskuláris invázió jelenléte
 pTNM (ld. következő paragrafus)
 Atelectasia vagy obstructiv pneumonitis jelenléte
 Egyéb eltérések (rákmegelőző állapotok, gyulladás, emphysema)

2.4.2. Biopsziás vagy citológiai minta

A kis minták a tüdőrákok pontos szövettani típusának meghatározására nem optimális eszközök. A daganatok heterogenitása miatt ez esetben is törekedni kell a többszörös mintavételre. A kissejtes/nem-kissejtes rákok elkülönítése a morfológiai jelek mellett a neuroendokrin markerek vizsgálatával történik. Ugyanakkor a nem-kissejtes csoporton belül törekedni kell a laphámrák és az adenocarcinoma csoport elkülönítésére, melyhez a morfológiai jelek mellett a nyákkimutatás (adenocarcinoma) és bizonyos hatékony markerek használata: p63, CK5/6 (laphámrák), TTF-1, napsin A (adenocarcinoma) szükséges. A pontosabb diagnózis felállításához preferáltan biopsziás mintavétel ajánlott. Citológiai minták esetében törekedni kell a sejtblokk-technika (paraffinos beágyazás) használatára. Amennyiben morfológiai eszközökkel a diagnózis nem állítható fel, az immunhisztokémiai markerek alapján történő klasszifikáció csak valószínűsíti az adott szövettani típust. Ilyen kis mintákból in situ rák vagy minimálisan invazív rák diagnózisa nem állítható fel.

A patológiai leletnek az alábbiakat kell tartalmaznia:

- mintavétel típusa
- anyag típusa (biopszia, citológiai kenet, sejtüledék)
- minták száma
- fixálás módja
- WHO szerinti valószínű szövettani típus

2.5. A tüdőrákok molekuláris patológiája

2.5.1. Prognosztikai faktorok

A molekuláris markerek tekintetében jelenleg három gén expressziójának van kulcsszerepe a nem-kissejtes tüdőrák prognosztikájában és predikciójában (terápiás érzékenység meghatározásában): az EGFR, a KRAS és az ALK gén státuszának.

A laphámrák alcsoportban a KRAS-mutáció gyakorisága 5% alatt van, míg az EGFR-é nagyon ritka, hasonlóan az EGFR gén amplifikációjához. Az adenocarcinoma csoportban az EGFR gén mutációjának gyakorisága a mi földrészünkön 15–20%-ra tehető, és a gén amplifikációja is 10%-os gyakoriságú, a KRAS-mutáció gyakorisága 25–30%. EGFR-géneltéréssel a többi szövettani alcsoportban kevésbé kell számolni. Újabb

adatok arra utalnak, hogy a laphámrákokban vagy nagysejtes tüdőrákokban előforduló EGFR- és KRAS-génhibák döntően az ún. kevert vagy rosszul differenciált adenocarcinoma csoportokat reprezentálnak.

Az ALK gén hibája az adenocarcinomák egy kis csoportjában fordul elő, ami fúziós gén keletkezését jelenti (döntően EML4-ALK). Ennek a génhibának a gyakorisága hazánkban várhatóan 5–10%. Fontos megjegyezni, hogy e 3 génhiba gyakorlatilag egymást kizáró formában fordul elő.

Klinikai jelentősége lehet még a MET onkogén amplifikációjának, amely az adenocarcinoma alcsoportban néhány százalékos gyakorisággal mutatható ki. Az EGFR és KRAS gén hibájának prognosztikus szerepéről egyértelmű adatok állnak rendelkezésre. Míg a KRAS-mutáns státusz egyik NSCLC-altípus esetében sem önálló prognosztikus tényező, az EGFR-mutáns állapot egyértelmű kedvező prognosztikus jelentőséggel bír.

2.5.2. Prediktív faktorok

A nem-kissejtes tüdőrák szövettani típusa igen erős prediktív tényező egyes kemoterápiák iránti érzékenység szempontjából. Ezért alapvető jelentőségű a laphámrák/adenocarcinoma elkülönítés, mivel ez a gyógyszer nem-laphámrák szövettanú daganatokban indikált. A KRAS-mutáns státusz a citotoxikus terápiákkal szembeni érzékenység szempontjából indifferens, míg az EGFR-mutáns státusz ilyen irányú szerepe nem ismert.

2.5.3. Célzott terápiák prediktív tényezői

A nem-kissejtes tüdőrák esetén használt célzott terápiák két kategóriáját használják a klinikai gyakorlatban: az angiogenezisgátló anti-VEGF monoklonális antitestet, a bevacizumabot, illetőleg az EGFR-tirozinkináz-gátló kis molekulású szereket. A bevacizumab és az EGFR-gátló szerek esetében az adenocarcinoma altípusnak van pozitív prediktív ereje.

Az EGFR szempontjából három marker vizsgálatára került sor: az EGFR protein expressziója, melyet immunhisztokémiával lehet vizsgálni, az EGFR gén amplifikációja, és az EGFR gén tirozinkináz doménjének mutációi. Ezek közül klinikai relevanciája jelenlegi ismereteink szerint csupán az utóbbinak van, bár újabb adatok az EGFR-ellenes antitest-terápia esetében az EGFR-immunhisztokémia szerepét igazolják.

Az EGFR gén tirozinkináz doménjének mutációi az EGFR-tirozinkináz-gátlók iránti érzékenység szempontjából meghatározó jelentőségűek: a gén 18-as, 19-es, 20-as és 21-es exonjában mutathatók ki ilyen mutációk, ezek közül leggyakoribbak a 19-es és a 21-es exon hibái. Ezek között dominálón a 19-es exon delécióna fordul elő (a 746–753 régióban), de gyakori a 21-es exon 858-as kodonjának pontmutációja is. E két génhiba egyértelműen aktiváló

mutáció, míg a 20-as exon 790-es kodonjának mutációja rezisztenciamutációnak tekinthető. Hasonlóan aktiváló mutációnak tekinthető a ritkán előforduló 18-as exon 719-es kodonjának mutációja.

A klinikai vizsgálatok eredményei alapján megállapítható, hogy a legmagasabb pozitív prediktív értéke a 19-es exon deléciójának van az EGFR-tirozinkináz-gátló iránti érzékenység szempontjából, ezt követi a 21-es exon 858-as pontmutációja, míg erős negatív prediktív ereje a 20-as exon 790-es kodon mutációjának van.

Az EGFR-tirozinkináz-gátló alkalmazása esetében a KRAS-mutáns státusznak illetve az EGFR-génhibának a megléte fontos prediktív tényező. Ami a KRAS-mutáns státuszt illeti, a retro- és prospektív klinikai vizsgálatok közel 1000 beteg esetében elemezték EGFR-tirozinkináz-gátló alkalmazása esetén a KRAS-státuszt nem-kissejtes tüdőrákban, és a nagyszámú beteg eseteinek átvizsgálása során a mutáns KRAS-t hordozó daganatok esetében csak elvétve észleltek klinikai választ. Ennek alapján megállapítható, hogy a KRAS-mutáns státusz az EGFR-tirozinkináz-gátlók alkalmazásának negatív prediktív tényezője.

Az ALK-kinázgátló alkalmazása szempontjából az ALK gén mutációjának kimutatása egyértelmű erős pozitív prediktív tényező. Ez a genetikai státusz egyben az EGFR-tirozinkináz-gátlók alkalmazása szempontjából igen erős negatív prediktív faktor.

2.5.4. Az EGFR- illetve KRAS-génhibák molekuláris diagnosztikájának alapelvei

EGFR-mutáció vizsgálata

Az ASCO illetve az Európai EGFR Munkacsoport adott ki szakmai ajánlást az EGFR genetikai vizsgálatára. A különböző mintatípusok közül az ajánlás a szöveti blokkot preferálja. Amennyiben sejtuszpenzió áll rendelkezésre, a citospinnel készített sejtblokkot javasolja használni. A minimálisan szükséges tumorsejtszámot is meghatározzák az ajánlások: 200–400 daganatsejt. Megjegyzik az ajánlások, hogy direkt szekvenálás alkalmazása esetén 50–70%-os tumorsejt/normális sejt arány szükséges, illetőleg az ez alatti arány esetén makro- illetve mikrodisszekció javasolt. A fixálás tekintetében 10%-os neutrális pufferolt formalin és paraffin-beágyazás releváns. Minden egyéb fixálást nem ideálisnak, illetőleg kerülendőnek tartanak.

Az ajánlás szerint ismételt PCR-reakciókkal és ismételt szekvenálásokkal kell verifikálni a mutációs státuszt, aminek egyik oka az, hogy a fixálás szekvenálási műterméket produkálhat. Az ajánlások nagyobb érzékenységű alternatív előszűrési módszerek alkalmazását is elfogadhatónak tartanak a direkt szekvenálás előtt. Újabban két PCR-alapú IVD kategóriájú EGFR-mutációs teszt került befogadásra az Európai Unióban (Quiagen és Roche Diagnosztika), melyek

érzékenysége 1–5% között van. Az ajánlások behatárolták a tesztelendő EGFR-mutációk körét. Minimálisan az aktiváló mutációk meghatározását kell elvégezni, ami a 19-es és 21-es exon eltéréseit jelenti.

Az EGFR-mutációs vizsgálat leletét az OECD útmutatásainak megfelelően kell elkészíteni. A leletben szerepeltetni kell a beteg és a vizsgálatot kérő klinikusok nevét, betegazonosítóját, a beküldő intézményt, a primer tumor diagnózisát, az azt felállító patológus nevét, a diagnózis időpontját. Jelezni kell az EGFR-mutáció vizsgálatának indokát, meg kell adni a minta típusát, amelyből a vizsgálatot elvégezték, és abban a tumorszövet százalékos arányát. Amennyiben a vizsgálat során a beküldött minta megsemmisül, pl. mert a nukleinsav-izoláláshoz szükség van a teljes mintára, annak diagnosztikailag releváns tartalmát digitális formában kell rögzíteni. Meg kell adni az EGFR-mutáció meghatározásának módszerét, szenzitivitását és specificitását az adott laboratóriumban, nyilatkozni kell arról, hogy vad vagy mutáns az EGFR gén, és a hibát legalább a 19-es és 21-es exonok esetében specifikálni kell. Végül a klinikus számára terápiás szempontból is értékelni kell az eredményt.

KRAS-mutáció vizsgálata

Bevezetőül meg kell említeni, hogy a KRAS-mutáció meghatározásának végzésére európai szakmai irányelv áll rendelkezésre, amelyet a vastagbélrák KRAS-mutációs státuszának meghatározására készített az Európai Pathologus Társaság, melyet a hazai Pathológiai Szakmai Kollégium is átvett. A követelmény módszertanilag az, hogy 95%-os biztonsággal kell elvégezni a DNS-kinyerést a beküldött mintákból, és 97%-os sikert kell elérni a helyes KRAS-mutációs státusz felállításában. Ezek az ajánlások azonban elsősorban a műtéti preparátumokból történt diagnosztikára vonatkoznak. A nem-kissejtes tüdőrák esetében hasonlóan szigorú feltételeket nem lehet alkalmazni a transbronchialis biopsziák és citológiai minták esetében. Míután az ajánlás nem határoz meg konkrét metodikát, amivel a vizsgálatot el kell végezni, az adott molekuláris diagnosztikai laboratóriumban használt módszer érzékenységét meg kell határozni, referenciamódszerként alkalmazva a direkt szekvenálást. Minden laboratóriumnak meg kell határoznia azt a küszöbértéket, ahol a mutáns allél ki tudja mutatni a vad típusú allél jelenlétében. Felhívja a figyelmet a DNS-kinyerési metodikák sajátosságaira, ami gyakorlatilag meghatározza azt, hogy milyen minimális tumorszövet-arány mellett lehet sikeresen elvégezni a mutáció kimutatását. Felhívja a figyelmet a kontamináció megelőzésének szükségességére és meghatározza a KRAS-mutációs vizsgálat leletével szemben támasztott követelményeket, amelyeket az OECD útmutatásainak megfelelően kell elkészíteni, amelyek a molekuláris genetikai tesztek leleteire vonatkoznak. Ennek megfelelően a leletben szerepeltetni kell

a beteg és a vizsgálatot kérő klinikusok nevét, betegazonosítóját, a beküldő intézményt, a primer tumor diagnózisát, az azt felállító patológus nevét, a diagnózis időpontját. Jelezni kell a KRAS-mutáció vizsgálatának indokát, meg kell adni a minta típusát, amelyből a vizsgálatot elvégezték, és abban a tumorszövet százalékos arányát. Amennyiben a vizsgálat során a beküldött minta megsemmisül, pl. mert a nukleinsav-izoláláshoz szükség van a teljes mintára, annak diagnosztikailag releváns tartalmát digitális formában kell rögzíteni. Meg kell adni a KRAS-mutáció meghatározásának módszerét, annak szenzitivitását és specificitását az adott laboratóriumban, közölni kell a vizsgálati eredményt, nyilatkozni kell arról, hogy vad vagy mutáns a KRAS gén, amelyet minimálisan a 12-es, 13-as kodont értékelve kell megadni. Végül a klinikus számára terápiás szempontból is értékelni kell az eredményt.

ALK-mutáció kimutatása

Az ALK fúziós gén kromoszómátörés révén keletkezik, mely során az ALK gén egy másik génnel fuzionál (leggyakrabban EML4). Kimutatásához vagy friss mintára van szükség, melyből RNS-izolálás után lehet keresni az ALK fúziós gén variánsait (közel 20-at ismernek ezidáig) specifikus próbákkal. A gyakorlatban az ALK gén károsodását FISH (fluoreszcens in situ hibridizáció) vizsgálattal lehet kimutatni, melyhez ideális a formalin-fixált paraffinos metszet, de citológiai preparátum is megfelelő. A FISH-próba az ALK génen belüli törést mutatja ki ún. szétválási próba segítségével. A vizsgálat során minimum 50 daganatsejtet kell értékelni, és a pozitív lelethez a daganatsejtek minimum 15%-ában kell a génhibának jelen lennie. Az ALK-immunhisztokémia alkalmatlan az ALK-mutáció valószínűsítésére.

A nem-kissejtes tüdőrák molekuláris vizsgálatának algoritmus

Az EGFR-, a KRAS- illetve ALK-génhibák meghatározásának sorrendjére nézve nem rendelkezünk módszertani ajánlásokkal Európában. A negatív illetve pozitív prediktív tényezők sorrendjét befolyásolhatja, hogy első-, vagy többedvonalú célzott terápia alkalmazásáról van-e szó. Molekuláris patológiai szempontból újabb ajánlások szerint első lépés lehet a KRAS-mutációs státusz meghatározása, amelyet a KRAS vad típusú esetekben az EGFR-mutációs státusz meghatározása követhet, majd az ún. kettős vad esetekben el lehet végezni az ALK gén transzlokációjának vizsgálatát.

Elsővonalú EGFR-gátló kezelés alkalmazása esetén értelemszerűen az EGFR-mutációs státusz meghatározása az elsődleges, majd EGFR vad típus esetében második lépésben célszerű a KRAS-mutációs státuszt meghatározni, majd a vad K-RAS-t hordozó csoportban az ALK-génhiba jelenlétét is.

2.6. A tüdőrákok stádiumbesorolása (staging)

2.6.1. TNM-klasszifikáció (7-es új verzió)

A besorolás figyelembe veszi a tumor nagyságát és lokalizációját, a hilaris és mediastinalis nyirokcsomók daganatos érintettségét és távoli áttétek kimutathatóságát. A patológiai staging csak sebészeti reszekciós anyagból végezhető el, míg a nem reszekálható daganatok esetében vagy egyáltalán nem, vagy csak részlegesen végezhető el, amennyiben a szükséges területekről mintavétel történt.

T primer tumor

Tx: A primer tumor nem ítéhető meg, vagy kimutathatók malignus sejtek a köpetben, vagy a bronchusmosó 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 átmérője 3 cm, vagy annál kisebb, tüdőszövet vagy visceralis pleura fogja körül, bronchoscopos vizsgálattal nem mutatható ki daganatos infiltráció a lebenyhörgőtől proximálisan (főhörgő szabad), vagy felületi terjedésű bármekkora tumor a centrális légutak falában.

T1a: A tumor legnagyobb kiterjedése 2 cm, vagy annál kisebb.

T1b: A tumor legnagyobb kiterjedése 2 cm-nél nagyobb, de kisebb/egyenlő, mint 3 cm.

T2: A tumor legnagyobb kiterjedése 3 cm-nél nagyobb, de kisebb/egyenlő, mint 7 cm; vagy a következők közül bármelyik igaz:

- 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 az egész tüdőre.

T2a: A tumor legnagyobb kiterjedése meghaladja a 3 cm-t, de kisebb/egyenlő, mint 5 cm.

T2b: A tumor legnagyobb kiterjedése meghaladja az 5 cm-t, de kisebb/egyenlő, mint 7 cm.

T3: A tumor 7 cm-nél nagyobb, vagy közvetlenül ráterjed a következő struktúrák egyikére: mellkasfal (beleértve a sulcus superior tumorait); rekeszizom, nervus phrenicus, mediastinalis pleura, parietalis pericardium; vagy főbronchusban elhelyezkedő tumor, mely 2 cm-nél kisebb távolságban helyezkedik el a carinától distalisán, vagy a tumor az egész tüdő atelectasiáját, vagy obstruktív gyulladást okozza, vagy különálló daganatfészkek vannak az azonos tüdőlebenyben.

T4: Bármekkora nagyságú tumor, mely infiltrálja a következő struktúrák egyikét: mediastinum, szív, nagyerek, trachea, nervus laryngeus recurrens, oesophagus, csigolya-

test, tracheacarina, vagy különálló daganatfészkek vannak azonos oldali, de másik lebenyben.

N nyirokcsomók

Nx: Regionális nyirokcsomók nem megítélhetők.

N0: Nincs regionális nyirokcsomó-metasztázis.

N1: Metasztázisok az ipsilateralis peribronchialis nyirokcsomókban, és/vagy az ipsilateralis hilusi és intrapulmonaris nyirokcsomókban (ideértve a primer tumor közvetlen ráterjedését is).

N2: Metasztázisok az ipsilateralis mediastinalis és/vagy a subcarinalis nyirokcsomókban.

N3: Metasztázisok a contralateralis mediastinalis, hilusi, ipsi- vagy contralateralis scalenus- vagy supraclavicularis nyirokcsomókban, ill. az alsó nyaki szakaszon, a cartilago crycoidea alsó szélétől distalisán lévő metastázisok.

Megjegyzés: A régiókat zónákra osztották:

Supraclavicularis zóna

1-es régió: a cartilago crycoidea alsó szélétől distalisán a claviculák felső széléig, középen a jugulumig terjed, ezért a CT-vizsgálatok és a 3D rekonstrukciók az alsó nyaki szakaszt is magukba kell, hogy foglalják. Staging esetén vizsgálatkérésnél alsó nyaki szakasz vizsgálatát is kell kérni!

Felső mediastinalis zóna:

2-es régió: felső paratrachealis

3-as régió: praetrachealis

3a régió: elülső-felső mediastinalis

3p régió: hátsó-felső mediastinalis

4-es régió: alsó paratrachealis tracheobronchialis (j.o. „retrocavalis”)

AP mediastinalis zóna:

5-ös régió: subaorticus (aorto-pulmonalis ablak)

6-os régió: paraaorticus

Subcarinalis zóna

7-es régió: subcarinalis

Alsó mediastinalis zóna

8-as régió: paraoesophagealis

9-es régió: pulmonális ligamentum menti nyirokcsomók

N1 hilaris és interlobaris zóna

10-es régió: hilusi nyirokcsomók

11-es régió: interlobaris nyirokcsomók

Perifériás zóna

12-es régió: lobaris nyirokcsomók

13-es régió: segmentalis nyirokcsomók

14-es régió: subsegmentalis nyirokcsomók

M metastázisok

Mx: A metastázisok jelenléte nem ítéhető meg.

M0: Nincs távoli metastázis.

M1: Távoli áttétek kimutathatók.

M1a: Különálló daganatfészkek valamelyik contralateralis tüdőlebenyben; pleuraliszórás, vagy malignus pleuralis, vagy pericardialis folyadékgyülem.

M1b: Távoli (extrapulmonalis) áttét.

2.6.2. A tüdőrák stádiumbesorolása (IASLC-2009)

Occult carcinoma	Tx	N0	M0
0 stádium	Tis	N0	M0
I/A stádium	T1a,b	N0	M0
I/B stádium	T2a	N0	M0
II/A stádium	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
II/B stádium	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
III/A stádium	T1–3	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, 1	M0
III/B stádium	T4	N2	M0
	T1–4	N3	M0
IV stádium	bármely T	bármely N	M1a,b

Kissejtes tüdőrákban is a TNM-klasszifikáció alkalmazandó

Legfontosabb változások az új, 7-es TNM-klasszifikációban:

- T2bN0M0 esetén (5 cm-nél nagyobb primer tumor, nincs nyirokcsomó-érintettség – IIA stádium) is már adjuváns kemoterápia adása indokolt.
- Azonos lebenyben lévő satelita tumoros góccok esetén T3-ba sorolás, IIB stádium N0 esetén, N1,2 esetén III/A.
- A pleuritis és a pericarditis carcinomatosa IV-es – M1a – kategóriába került, csakúgy, mint az ellenoldali pulmonalis metastázisok, míg az egyéb távoli hematogén metastázisok M1b kategóriába kerültek.

2.7. Noninvazív képpalkotó diagnosztikai vizsgálatok

2.7.1. Szummációs mellkasfelvétel (kétirányú): a legáltalánosabban alkalmazott vizsgálati módszer a tüdődaganatok kimutatására. Kedvező elhelyezkedés esetén az 1 cm-es perifériás tüdőgóc már jól látható. A mediastinalis képletek analizésére a röntgenfelvétel alig alkalmas, mi-

vel sokszor 3 cm-nél nagyobb az a terime, ami kiszélesítve a mediastinumot a malignitás gyanúját kelti.

2.7.2. Kiegészítő mellkas-átvilágítás: a daganat térbeli elhelyezkedését, a rekesz- és cardiorespiratoricus mozgások elemzését segíti.

2.7.3. Mellkasi CT-vizsgálat (MSCT, multislice CT): 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, a pleura, a pericardium, a szív, a mellkasfal régiójáról és a percutan túbiopszia pontosan vezérelhető általa.

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

2.7.5. 18F-FDG PET-CT-vizsgálat: a 18F-FDG PET molekuláris szintű metabolikus képalkotás, amely a különböző szövetek tumor-glükózmétabolizmusáról kvantitatív és kvalitatív információt nyújt. A módszer diagnosztikai pontosságát a CT tovább javítja. A magas szenzitivitású és specificitású bioaktív PET, valamint a magas térbeli felbontású morfológiát nyújtó CT együttes alkalmazása megbízható és kiváló anato-metabolikus információt nyújt a malignus tüdőrákok kimutatásában, diagnosztikájában.

A PET-CT onkológiai diagnosztikai indikációja tüdőrákban:

- Újonnan felfedezett, nem meghatározott tüdőgóc elemzése (R91H0).
- Staging (C34), restaging (C34) vizsgálatokban különösen fontos, ha az anatómiai képalkotás és/vagy a biopszia eredménytelen, ellentmondásos vagy kontraindikált.
- Az FDG-felvétel mérése alapján nagy pontossággal tudunk különbséget tenni az FDG-pozitív és FDG-negatív góc között, de az elváltozás eredetéről, primer malignus vagy metasztatikus voltáról csak a szövettani vizsgálatok alapján tudunk nyilatkozni.
- Fontos: fals pozitív eredményt kaphatunk gyulladásos elváltozások fennállása esetén (tbc, sarcoidosis, stb.), fals negatív eredményt kaphatunk lassú proliferációjú daganatokban (típusos carcinoid, BAC, stb.), emellett az eredményt a daganat magas mucintartalma is befolyásolhatja.

2.8. Noninvazív képalkotó staging vizsgálatok

2.8.1. Mellkasi, felhási CT-vizsgálat (MSCT): A tüdődaganatok stádiumbesorolásában a natív és kontrasztanyagossal mellkasi és felhási CT-vizsgálatoknak alapvető szerepe van. A primer tumor rezekabilitásának megítélésében, az N2 régiók szűrésében és a leggyakoribb M1-metasztázisok kimutatásában (mellékvesék, máj) (A evidencia).

2.8.2. MR-vizsgálat: Kétirányú mellkasfelvétel után akkor következhet stagingként, ha a beteg szerves jódozott kontrasztanyagra érzékeny. Egyebekben az MR-vizsgálat a tüdőtumorkok kivizsgálásában jó lágyrészfelbontó képessége alapján csak kiegészítő, problémamegoldó (sulcus superior tumorok, pericardium, bal pitvar, szívízom, csontok, gerincsatorna, idegek érintettsége, stb.) feladatot lát el, illetve kiegészítő szerepe van a perfúziós és ventilációs paraméterek megítélésében megfelelő software segítségével. Fontos: a kontrasztanyagossal MR-vizsgálat az agyi áttétek (mikrometasztázisok, arachnoidealis tumoros infiltrációk) megjelenítésére a legalkalmasabb és akut vizsgálatként alkalmazandó gerincvelői harántlézió esetén. Kiemelendő az MR alkalmazása a mellékvese-megnagyobbodás vizsgálatában, mivel a benignus, zsírt tartalmazó adenomát a CT-nél pontosabban, 90% fölötti pontossággal határozza meg, ilyenkor az izotópvizsgálatról és a biopsziáról sokszor el lehet tekinteni.

2.8.3. UH-vizsgálatok: csupán kiegészítő vizsgálatok lehetnek a staging során, a mellkasfal, a hasi parenchymás szervek (májgócok, lép, a nyirokcsomóláncok, stb.) megítélésére. Alapjában véve a negyedéves kontroll mellkasi röntgenvizsgálatok mellett csak kiegészítő szerepe van e technikának, szűrőjelleggel.

2.8.4. Csontrendszer nukleáris medicina képalkotás: Bizonyos szövettani daganatok (adenocarcinoma, kissejtes tüdőrák, stb.) esetén preoperatív csontmetasztázisok keresése szükséges. Napjainkban a speciális csont-PET-CT- és SPECT-CT-vizsgálatok bírnak a legmagasabb szenzitivitással.

2.8.5. Csontfelvételek és célzott CT/MR-vizsgálatok: pozitív csontszcintigráfia vagy lokalizált fájdalom esetén (pozitív laboradatokkal alátámasztva) szükségesek csontáttétek megítélésére, a beteg régiók célzott vizsgálatára.

2.8.6. 18F-FDG PET-CT-vizsgálat: onkológiai indikációs területe NSCLC esetén:

- staging (elsősorban, ha a klinikum alapján III. és IV. tumorstádiumra van gyanú vagy ennek diagnózisa szükséges) (A evidencia)

- terápiás válasz értékelése (B evidencia)
- recidíva kimutatása (A evidencia)
- restaging (A evidencia)
- multiplex gókok (másik tüdőlebenyben, másik tüdőben) esetén biopszia kijelölésében (A evidencia).

A költséghatékonyt figyelembe véve, a diagnosztikus algoritmus szerint, ha NSCLC igazolódik és a kivizsgálás során III–IV. tumorstádium felmerül, fontos a PET-CT elvégzése. Korai stádiumú kissejtes tüdőrák esetén PET-CT elvégzése ajánlott a tervezett reszekciós műtét előtt. Ha tumorrecidíva gyanúja van restagingnél, és az MSCT-vizsgálat eredménye nem egyértelmű a terápia előtt, szükséges a PET-CT-vizsgálat. Speciális nem-FDG trészerekkel végzett PET-CT-vizsgálatok és/vagy speciális SPECT-CT-vizsgálatok végzése szóba jön azokban az esetekben, amikor a fenti alkalmazások nem vezetnek megbízható eredményhez.

2.8.7. Tüdőperfúzió és ventiláció: a pulmonalis funkciók vizsgálatára a modern CT- és MR-technikák rohamos fejlődése figyelhető meg, amelyek kiválthatják megfelelő szoftver program alkalmazásával a hagyományos izotópvizsgálatokat.

2.9. Invazív nem sebészeti mintavételi formák

2.9.1. Bronchosopia: A tüdődaganatok verifikálásának és stádiumba sorolásának nélkülözhetetlen eszköze a bronchoscop. Tüdődaganat miatt tervezett műtét előtt, illetve tervezett mediastinoscopia előtt a hörgők endoscopos vizsgálata kötelezőnek tekintendő. 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) 25–70%-os eredményességről számolnak be akkor, ha kiszélesedett carinán áthaladva végzik a biopsziát. A lineáris és a radiális endoscopos ultrahangvizsgálatok jelentik azt a célzasi technikát, melyek segítségével a punctio helye kiválasztható azokban az esetekben, amikor a hörgőrendszerben nem látható kóros elváltozás. A daganatok korai felismerését segíti a fluoreszcens bronchoscopos vizsgálat, mellyel a hagyományos (fehérfényes) endoscopppal nem látható rákmegelőző állapotok is felismerhetők. Perifériás (bronchoscopppal nem látható) elváltozásokat röntgen-képerősítő alatt, vagy endobronchialis ultrahangkészülék se-

gítségével lokalizáljuk. A tüdőfolyamat természetének igazolása mellett a bronchosopia másik alapvető feladata az endoscopos staging vizsgálatok elvégzése. (Ld. még a „Diagnosztikus és terápiás bronchológia felnőtt- és gyermekkorban. Transthoracalis tüdőbiopszia” A Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium ajánlása 2011.)

2.9.2. Perthoracalis biopszia: A perthoracalis tüdőbiopszia 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. Az azonnal elvégzett citológiai vizsgálat az eredményességet jelentősen javítja. (Ld. még a „Diagnosztikus és terápiás bronchológia felnőtt- és gyermekkorban. Transthoracalis tüdőbiopszia” A Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium ajánlása 2011.)

2.9.2.1. CT-VEZÉRELT MELLKASI TŰDŐBIOPSZIA INDOKOLT, HA

- a hagyományos felvételeken az elváltozás nem jól látható vagy lokalizálható,
- tüveztés pontos ellenőrzése szükséges, hogy a szomszédos képletek ne sérüljenek,
- a góc 2 cm-nél kisebb vagy nekrozist, üregképződést tartalmaz,
- a tüdőtumorkok stádiummeghatározásához hilusi, mediastinalis, pleuralis, mellkasfali elváltozások tisztázására van szükség,
- a képerősítő alatt végzett perthoracalis vagy transbronchialis biopszia sikertelen,
- a CT-szűrővizsgálat során felfedezett 1 cm-nél nagyobb gókok patológiai tisztázása indokolt.

2.9.3. 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 metasztázis gyanúja merül fel, akkor pl. vékonytű-biopszia segítségével e helyről ajánlott a megbetegedést igazolni. Ha a CT-vizsgálat nem tudja 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 vannak olyan esetek, amikor biopsziát kell végezni.

Az egyénre szabott kezelések célpontjainak azonosítása a hagyományos patológiai vizsgálatok mellett új módsze-

rek bevezetését igényelte. Az alcsoportok elkülönítésének és a célpontok kijelölésének módszereit sebési biopsziás anyagon dolgozták ki (erre a tüdőrákos esetek 20%-ában van lehetőség). A tüődaganatok többsége felfedezéskor már inoperábilis, így a diagnózisok többsége lényegesen kisebb, bronchoscopos, tübiopsziás mintákból jön létre. A korlátozott nagyságú mintákból a korrekt kezelések érdekében pedig egyre több immunmorfológiai és molekuláris patológiai vizsgálatot szükséges elvégezni. E szemléletváltás miatt a tüdőbiopsziával foglalkozó szakemberek mintavételi technikájának súlypontját meghatározóan a szövettani feldolgozásra alkalmas módszerek felé kell áttenni. A többféle biopsziás technika kombinálása (szövettan/citológia, illetve excisio, hörgőkefe, BAL, TBNA, stb.), a citológiai minták sejtblokkokba ágyazása, valamint hagyományos, immunfestésekre és molekuláris patológiai vizsgálatokra felkészült patológiai laboratórium jelenti a tüődaganatos betegek megfelelő diagnosztikájának és individualizált kezelésének lehetőségét.

2.9.4. Sebési anyagvételi technikák

Ajánlott nyirokcsomó-mintavétel hilaris és/vagy mediastinalis, patológiás lymphadenomegalia esetében:

Minden olyan reszekció előtt, ahol a többirányú kiterjesztés nem sebésztechnikai kérdés, hanem az onkológiai reszekálhatóság kritériuma:

- sleeve-PNO, vagy sleeve-lobectomy
- mellkasfalat involváló és/vagy Pancoast-tumor
- tüdőrák szoliter szervi metasztázisa esetében
- multiplex-szinkron primer (feltételezett) tumorok
- recidív tüdőrák
- kissejtes tüdőráknál (ld. később)

2.9.4.1. **MEDIASTINOSCOPIA:** a felső elülső mediastinum, a paratrachealis, subcarinalis és tracheobronchialis nyirokcsomók érintettségének (N2 N3) vizsgálatára alkalmas, magas diagnosztikus értékű műtéti módszer (A evidencia).
Indikációja:

- műtét előtt: ha a cTNM alapján N3 gyanúja merül fel,
- neoadjuváns kemo- és radioterápia indikációjakor, ha a cTNM felveti N2 lehetőségét (N2 szövettani igazolása vagy kizárása),
- kissejtes tüdőrákban, tervezetten műtéti kezelés algoritmusának eldöntése előtt (a klinikai staging vizsgálatok függvényében mérlegelhető),
- bizonyos esetekben szükséges onkológiai staging elvégzése, nyirokcsomó-sampling az onkológiai reszekabilitás megítéléséhez és/vagy a szövettani verifikációhoz.

A CT, MRI és PET/CT által leírt patológiás méretet elért, halmozó nyirokcsomók esetében adenocarcinománál és anaplasztikus carcinománál minden esetben ajánlott, míg laphámrákoknál opcionális.

2.9.4.2. **KITERJESZTETT MEDIASTINOSCOPIA:** az aortaablakba lokalizált megnagyobbodott nyirokcsomók miatt (gyakran bal felső lebenyi carcinomák propagációja során) az N2 patológiai igazolásához az egyik sebésztechnikai megközelítési módszer (B evidencia).

2.9.4.3. **VAMLA (VIDEO-ASSISTED MEDIASTINAL LYMPHADENECTOMY) ILL. TEMPLA (TRASCERVICAL EXTENDED MEDIASTINAL LYMPHADENECTOMY):** elsősorban a felső mediastinalis nyirokcsomók megközelítéséhez alkalmazható (B evidencia).

2.9.4.4. **PARASTERNALIS MEDIASTINOTOMIA:** elsősorban az elülső-felső mediastinumba lokalizált (1-2-3. régió) nyirokcsomó-staging elvégzéséhez ajánlott (B evidencia).

2.9.4.5 **VIDEO-THORACOSCOPIA (VATS):** segíthet mind a diagnózis, mind a stádium megállapításában. A T és az N meghatározására alkalmas, amelyeket más diagnosztikus értékű, invazív sebési beavatkozással nem lehet elérni. Elsősorban a pleura, a hilaris, subcarinalis, mediastinalis (elsősorban hátsó) és subaorticus nyirokcsomók biopsziája végezhető el, továbbá a tumor pericardialis és egyéb szervi inváziója is megíthető. Ha a technikai feltételek adottak (egyoldali lélegeztetés!), akkor elsősorban az onkológiai operabilitás és a technikai reszekabilitás VATS segítségével eldönthető (B evidencia).

2.9.4.6. **THORACOTOMIA:** az invazív sebési diagnosztika utolsó, de legbiztosabb módja. Ma már a hazai gyakorlatban is 10% alatti az exploratív thoracotomiák aránya. Az egész mellkas szem ellenőrzése mellett, tapintással és tesztoles biopsziával végzett feltárása során a legpontosabb információt nyerhetjük mind a technikai reszekálhatóságról (T faktor), mind az onkológiai operabilitásról (N és M faktor). Arra kell törekednünk, hogy egyrészt a klinikai stádiummeghatározás, másrészt egyéb szemiinvazív, vagy más invazív módszerek biztos és pontos információt nyújtsanak, és minél ritkábban alkalmazzuk a thoracotomiát diagnosztikus eszközként. Ugyanakkor egy ülésben a reszekció is elvégezhető (A evidencia)!

3. A TÜDŐRÁK KEZELÉSE

A terápiás terv kidolgozásánál a következőket kell figyelembe venni:

- A primer tumor lokalizációját.
- A daganat patológiai típusát, biomarkereit.
- A daganatos megbetegedés kiterjedtségét, ezen belül a primer tumor terjedésének irányát.
- A nyirokcsomók érintettségét, áttétek jelenlétét vagy hiányát. Emiatt elvárható legalább a típusos daganat-

terjedési irányokban lévő nyirokcsomókból mintát, vagy disszekciót végezni (jobb oldali reszekciónál R4, R7-(8), R9, R12, bal oldali reszekciónál L5, L8-(7), L9, L12).

- A beteg általános állapotát, a tervezett kezelés elvégezhetségét (pl. műtéti teherbíróképesség és a tervezett neoadjuváns-adjuváns kezelés tolerálhatóságát!).

3.1. A tüdőrák sebészi kezelése

Az új TNM-besorolás révén a nem-kissejtes és a kissejtes tüdőrák némileg módosított algoritmus szerint operálható, másrészt az operálhatóság kritériumai is változtak. Az alapvető szemléleti változás megerősíti azt a tényt, hogy ma a tüdőrák kezelésében az esetek többségében komplex és kombinált onkoterápia javasolt. Ez részben azt jelenti, hogy kemo/radioterápiával a beteget onkológiailag műtetre alkalmassá tehetjük, másrészt a műtétet gyakran adjuváns kezelés követi. Új gyógyszerek birtokában a reszekció utáni gyógyulás esélyeit növelni lehet. Mai ismereteink szerint az adenocarcinoma gyógyszeres kezelésében több hatásos, célzott kezelési lehetőség is alkalmazható. Ellenben, a laphám tumorok esetében, az onkológiai alapelvek figyelembe tartásával érdemes nagyobb műtéti kiterjesztést is végezni sajátos biológiai viselkedésük és alacsonyabb kemoszenzitivitásuk miatt.

Abszolút inoperabilitás:

- hematogén disszemináció a tüdőben
- pleuritis carcinomatosa bármely formája (IV. stádium)
- III/B stádium (kivéve egyes esetekben a carinairintettség)
- távoli áttétek (kivételek később)

Relatív inoperabilitás:

- n. recurrens paresis (bal oldali N2, jobb oldali Pancoast)
- n. phrenicus infiltratio (T3 kategória)
- szoliter agyi metasztázis sebészi v. sugársebészeti kezelése után
- szoliter ellenoldali tüdőáttét (azonos lebenyben T3)
- szelektált esetekben szoliter mellékvese- ill. májáttét
- vena cava superior infiltrációja

A tüdőreszekció vezető alapelve az anatómiai egység, lobectomia ill. pulmonectomia végzése, minden tumoros szövet komplett eltávolításával (A evidencia). Jóllehet mérlegelhető a T1a daganatok atípusos- és/vagy szegmentreszekciója, ha részletes sebészi staging N0-t igazol. Elfogadottnak tekinthető, hogy az előzőekben hangsúlyozott komplett reszekcióra törekvés mellett az ún. palliatív műtétek lehetőségét sem szabad kizárni (súlyos vérköpés, nagy fájdalmak,

befolyásolhatatlan szeptikus állapot, stb.) (C evidencia). A VATS szerepe a tüdőrák sebészeti kezelésében, a hazai tapasztalat bővülésével, a nemzetközi gyakorlatot figyelembe véve, elfogadottá vált. Az onkológiai alapelvek betartásával elsősorban az I. stádiumú folyamatok lobectomiával és/vagy sublobaris reszekcióval VATS technikát alkalmazva, elvégezhetőek. A komplett (radikális) reszekcióra törekvés mellett a hörgőplasztikák, anasztomózisok onkológiailag elfogadható, elektív beavatkozások. A T1a-nál nagyobb tumorok esetében a tüdőszövet-kímélő reszekciók (atípusos- vagy ek-, ill. szegment) elsősorban funkcionális okok miatt választhatóak.

3.1.1. "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).

3.1.2. I. és II. stádiumban a komplett reszekció jó esélyt ad a gyógyulásra, az ötéves túlélés az I. stádiumban 50–80%-os lehet, míg a II.-ban 30–50% körüli (A evidencia). Azokban az esetekben, ahol a szövettan tumorpozitív reszekciós szintet állapít meg, a sebészi re-reszekció, követés vagy sugárkezelés a választandó lépés (B evidencia). Ez utóbbi stádiumban vagy lokális recidíva (elsősorban laphámcc.), vagy nyirokrendszeri propagatio (főleg adenocarcinómánál) jelenhet meg. A klinikai és sebészi stagingben az N2-t kell kizárni, vagy megerősíteni, ezért a pontos stádiummeghatározás szerepe jelentős.

3.1.3. III/A. stádiumban lokálisan előrehaladott daganat áll fenn. Elsősorban az operabilitás és reszekabilitás eldöntése pontos klinikai, majd sebészi és patológiai stádiummeghatározást kíván. N2 gyanú esetén a nyirokcsomó-státusz patológiai megítéléséhez leggyakrabban mediastinoscopia szükséges, egyúttal kizárva az N3-at. Intracapsularis nyirokcsomóáttét esetén napjainkban a legelfogadottabb sebészi kezelési taktika a preoperatív (neoadjuváns vagy indukciós) kezelés, amely leginkább kemo-radioterápiát jelent. Az ún. "downstaging" mindig az N-státuszra vonatkozik, a T változása (regressziója) mai álláspontunk szerint az eredetileg tervezett reszekciós szintet nem befolyásolhatja. A várhatóan 50% feletti remissio, esetleg változatlan állapot ("stable disease") mellett thoracotomiás exploráció következhet (C evidencia). A várható 5 éves túlélés 25–40% között kedvezőnek tekinthető, de ezt (a patológiai lelet birtokában) a posztoperatív adjuváns kezeléssel együtt (kemoterápia folytatása, esetleg radioterápiával kombinálva) lehet csak elérni. Ennek mellőzése esetén, csak a sebészi reszekcióval jóval szerényebb

eredmények várhatóak (5 éves túlélés 20% alatt). Ugyanakkor tudomásul kell venni, hogy az indukciós kezelést követően a posztoperatív mortalitás és morbiditás is valamelyest magasabb.

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

Különleges helyet foglal el a kezelési csoportban a sulcus superior tumorok (Pancoast) sebészete, különösen, ha tumormentes reszekciós szintet lehet elérni (A evidencia). A daganat az első bordákat destrualja, a plexus ill. nagyerek érintettségével járhat, de egyéb környéki struktúrákat is beszűrhet. A kezelés algoritmusai ma még legelfogadottabban preoperatív radioterápia (vagy radio-kemoterápia), sebészi reszekció (elsősorban lobectomia, de parenchyma-kímélő műtét is mérlegelhető (B evidencia), amelyet a patológiai lelettől függően leginkább radioterápia követ. Az öt éves túlélés elérheti a 30–40%-ot. Lényegesen rontja a túlélést a nyirokcsomó-érintettség, illetve a csigolyatest destrukciója, érinvázió (D evidencia). Nyirokcsomó- vagy csigolyaérintettség esetében preoperatív mediastinalis staging, illetve MRI szükséges (A evidencia).

A mellkasfalat involváló tumorok kezelésénél is komplex protokollt érdemes választani. Kérdéses a preoperatív radioterápia szükségessége, de az „en-bloc” tumor-mellkasfal-reszekció után mérlegelendő a posztoperatív radioterápia. A mellkasfali infiltráltság mélységétől függően az 5 éves túlélés elérheti a 35–60%-ot, nyirokcsomó-érintettségénél $\leq 15\%$ (C evidencia).

Mivel ebbe a stádiumba került az azonos lebenyi satellit góc (T3), a műtéti protokoll is lebenyreszekciót jelent (B evidencia), természetesen a nyirokcsomóstátusz pontos meghatározásával (N2–3 kizárása).

Ebbe a stádiumba kerültek azok az esetek, amikor a „kis metasztatikus deposit” az azonos oldali, másik lebenyben helyezkedik el. Nyirokcsomó-propagáció nélkül a primer tumor miatti lobectomia mellett a satellit góc parenchyma-kímélő reszekcióval eltávolítható (pneumonektomia helyett).

Ugyancsak ide sorolták a T4N0–1 tumorokat, amelyek reszekciója kiterjesztett műtéttel oldható csak meg. A carina-tájéki tumorok pulmonectomiával (carina sleeve/wedge pulmonectomy), vagy izolált carinareszekcióval 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 késői eredmények szerények, ezek indikációja nagyon kétséges (C evidencia). Ezekben az esetekben mindenképpen hangsúlyozandó az a tény, hogy a többszörös kiterjesztés nem csak sebésztechnikai, hanem onkológiai operabilitás kérdése is! Ugyanis ezeknél a kiterjedt tüdőrákoknál a nem sebészi onkoterápia kisebb kockázattal, a reszekciót megközelítő eredményt nyújthat. Különösen a nyirokcsomó-érintettség mellett csak palliatív értékű a sebészi beavatkozás!

3.1.4. Az új III/B. stádiumba sorolható esetekben mai álláspontunk szerint kuratív sebészi reszekció nem végezhető, legfeljebb jól szelektált betegeknél palliatív beavatkozás jöhet szóba. Az N3 betegség eredményes neoadjuváns kezelést követő reszekciójának onkológiai értéke vitatott.

3.1.5. A IV. stádiumú tüdőrák alapvetően nem sebészi- leg kezelendő. Ugyanakkor bizonyos, jól válogatott esetekben az interdiszciplináris gyógyításba a tüdőreszekció is beilleszthető (C evidencia). A tüdőrák szoliter agyi metasztázisa esetén egyéb szervi propagatio kizárása mellett a primer tumor reszekálható, az 5 éves túlélés megközelítheti a 20%-ot (az agyi metasztázis radio-sebészi kezelésével kombinálva és/vagy nyitott műtéttel). Ugyancsak helye lehet a sebészi terápiának a tüdőrák szoliter mellékvese- és ritkán májmetasztázisok megjelenése mellett is. A tüdőreszekció(k) után a várható 5 éves túlélés 20–25%! Az alapelv, hogy a tüdőrák szoliter metasztázisa mellett a reszekciótól csak akkor várható kedvező késői eredmény, ha a primer daganatot komplett (radikális) műtéttel lehet(ett) eltávolítani, más irányú kiterjesztés (környező struktúrák, N2–3) nem történt!

3.1.6. Recidív tüdőrák szigorú feltételek mellett reszekálható lehet, de a nyirokrendszerben recidiváló folyamat az onkológiai alapelvek szerint már nem sebészileg, hanem onkológiailag kezelendő! A re-reszekció indikációjának algoritmusai a metasztázis-sebészetben alkalmazott elvekhez igazodnak. A re-interventio tehát nemcsak technikai kérdés, hanem a komplex onkoterápia alapelveit kell, hogy kövesse (D evidencia)!

3.1.7. Szinkron tüdőtüdőrák előfordulása 1% körül van. Sokszor nehéz elkülöníteni a szinkron kettős megjelenést a szoliter metasztázistól. Az onkológiai kiterjesztésnek ebben az esetben sincs értelme. Emiatt mérlegelendő, akár kétoldali lokalizáció esetében is, az egy ülésben végzett reszekció. Az 5 éves túlélés 20–25% között várható (C evidencia).

3.1.8. A kissejtes tüdőrák sebészi kezelésében a limited és extenzív besorolás rontotta a tisztánlátást és a helyes ke-

zelési út megválasztását, így sok beteg gyógyulási esélyét. Talán a legtöbb mellkasebész a 70-es évek elejétől következetesen kitarított a stádiummeghatározás mellett. Ma az új TNM-rendszer a kissejtes tüdőrákok besorolására is érvényes. Az alapelv 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 (A 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 (patológiai értékeléssel), illetőleg részletes staging vizsgálatokat (koponya-CT/MR, csontszcintigráfia, hasi UH/CT, PET/CT és sz.e. mediastinoscopia) követően kerülhet sor a thoracotomiára. A posztoperatív kezelés (kemo-radioterápia) a komplex terápia része. A fenti protokoll után az I-II. stádiumba sorolható és sebészileg is kezelt betegeknek 15–20%-os, vagy kedvezőbb 5 éves túlélést remélhetünk (A evidencia). A PCI (profilaktikus agyi besugárzás) a radikálisan operált, panaszmentes betegeknek a komplex terápia része (C evidencia)!

3.2. Tüdődaganatok sugárkezelése

3.2.1. A tüdődaganatok sugárterápiájának feltételei

Technikai feltételek:

- megavoltos sugárforrás
- lokalizációs röntgen lehetőség, ill. szimulátor/CT-szimulátor vagy képvezérelt besugárzási lehetőség
- CT-alapú besugárzástervezési kapacitás (ill. PET/CT és MR fúziós lehetőség)

Klinikai feltételek:

- lokális, ill. lokoregionális kiterjedés pontos ismerete
- ismert szövettan (ritka kivételektől eltekintve)
- megfelelő általános állapot (Karnofsky ≥ 70 ECOG 0–1)

Kontraindikációk:

- távoli metasztázis
- empyema, mellkasi izzadmány
- aktív tbc
- bármely okú beolvadás
- 3 ezer alatti fvs-szám, 100 ezer alatti thrombocytaszám (relatív kontraindikáció)
- súlyos anaemia
- a kezelési testhelyzet tartásának akadálya

3.2.2. Pancoast-tumorok elsődleges ellátása

3.2.2.1. RESZEKÁBILIS ESETBEN

- 25x1,8–30x2 Gy besugárzás, közben 1–8. és 29–36. napokon konkurrens kemoterápia

- re-staging és kb. 9–12. héten opus, ill. szükség esetén a 16. héttől „adjuváns” konszolidációs kemoterápia

3.2.2.2. IRRESZEKÁBILIS ESETBEN

- irradiatio 50–60 Gy szinkron vagy konkurrens kemoterápiával,
- (1,8–)2,0 Gy frakciókban
- gyengébb általános állapot esetén szekvenciális kemo-, radio-, kemoterápia

3.2.3. Kissejtes tüdőrák sugárkezelése

St. IA–IIIA, KPS 70% vagy kevesebb: szekvenciális radio-kemoterápia:

N0–1–2: 2–3x kemoterápia, majd 45–50/2–2,5 Gy irradiatio kiterjesztett mezőből, majd a kemoterápia folytatása, összesen 4–6 kúráig. A sorozat végén, ha regresszió észlelhető, és változatlan M0 esetén 10x2,5 Gy teljes agykoponya profilaktikus besugárzás (PCI) végzése.

KPS 80% vagy több: iniciális konkurrens radiokemoterápia, napi 2x1,5 Gy/45 Gy-ig, az 1. és 21. napon platina doublet kemoterápiával (A evidencia), vagy: iniciális kemoterápia, majd 50/2 Gy irradiatio konkurrens a 2. és 3. ciklussal (1–8. és 29–36. napokon Plat.-Etop.), majd további konszolidációs kemoterápia (4, ill. max. 6. ciklusig).

A sugárterápia a kezelés lehető legkorábbi szakában ajánlott: a kezdéstől számított 30 napon belül befejezett radioterápia szignifikánsan emeli a túlélést.

St. IIIB–IV: szekvenciális radiokemoterápia:

2–3 x kemoterápia, majd kemorespondereknél, kizárt távoli metasztázis és KPS 70% feletti általános állapot esetén 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 irradiatiójának (10x2–3 Gy) mérlegelése.

Regressio esetén 10x2,5 Gy teljes agykoponya profilaktikus besugárzás (PCI).

M1: Sugárterápia csak palliatív-szimptomás indikáció alapján jön szóba, kivéve: agyi metasztázis: 30/3 Gy teljes agykoponya frakcionált besugárzása (WBRT), 4 hét múlva sztereotaxiás agyi pontbesugárzás mérlegelése a residuum(ok)ra.

3.2.4. Nem-kissejtes tüdőrák sugárkezelése

3.2.4.1. OPERÁLT ESETBEN

pT3: Mellkasfali vagy mediastinalis pleura-érintettség esetén a posztoperatív 50–56/2 Gy sugárkezelés a recidíva arányát csökkenti, így mérlegelhető.

pN0–pN1: Lobectomy vagy nagyobb műtét után nem szükséges. Lobectomiánál takarékosabb műtét ese-

tén a tumorágy + az esetlegesen érintett nyirokrégió 28x1,8=50,4 Gy irradiációja (vagy 50/2 Gy) (C evidencia). Lobectomia vagy kiterjesztettebb műtét esetén R0 reszekciót csak kemoterápiával, R1–2-t + a fenti irradiációval is adjuk.

PN2: Posztoperatív kemoterápiához adott mediastinum-irradiáció 50–56/2 Gy dózisban csökkenti a recidíva arányát, de nem feltétlenül növeli a teljes túlélést.

3.2.4.2. INOPERABILITÁS ESETÉN

BÁRMELY T N0M0: primer tumorra szűkítve 60–66/2 Gy besugárzás, $\geq T2$ kiterjedésű adeno- és nagysejtes, valamint éretlen laphámrák esetén szinkron vagy konkurrens kemoterápiával, KPS 80% fölött.

BÁRMELY T N1–2M0: primer tumor + érintett régió 60/2 Gy irradiáció, kemoterápiával (KPS alapján szekvenciálisan vagy konkurrensen).

BÁRMELY T N3M0: primer tumor 50–60/2 Gy, mediastinum+/-supraclaviumok 40–50/2 Gy, szekvenciális kemoterápiával. Igen jó KPS esetén konkurrens kemo/radioterápiával.

VENA CAVA SUPERIOR-SZINDRÓMA: Besugárzás kiterjesztett mezőből, szituáció függvényében "decrecendo" frakcionálással (pl. 4–4–3–3–2,5 Gy/nap), vagy hipofrakcionált telekobaltbesugárzás (pl. 1x5–8 Gy, 5x4 Gy, ill. 10x3 Gy), ill. 2–2,5 Gy konvencionális frakciókkal 40–50 Gy összdózisig. (V.cava sup. thrombosis kizárandó, ill. sz.e. irradi. előtt stentelés.)

M1: Sugárterápia csak palliatív-szimptomás indikációval jön szóba (pl. cutan, ossealis, stb. áttétek besugárzása), kivéve: 1–5 db, egyenként 3 cm átmérő alatti agyi metasztatizist: sztereotaxiás sugársebészet, vagy: frakcionált teljes agykoponya-besugárzás 30/3 Gy-ig, majd sz.e. kiegészítő, sztereotaxiás boost a residuum(ok)ra. Operált szoliter cerebrális metasztatizis: posztoperatív 30–40 Gy besugárzás frakcionáltan a teljes agykoponyára vagy posztoperatív sztereotaxiás sugársebészet a műtéti területre (feltétel: uralható primer tumor, egyéb áttét hiánya, megfelelő általános állapot: RPA-I. osztályú agyi áttéteseknél!). St. IV. nem-kissejtes tüdőráknál a primer tumor irradiációja csak uralt metasztatizisok, kemoresponder alapfolyamat és megfelelő általános állapot esetén indikált.

3.2.4.3. BELGYÓGYÁSZATI SZEMPONTBÓL INOPERÁBILIS betegeknél sugárkezelés indokolt korai stádiumokban is (A evidencia). Főleg korai stádiumban szűkített volumennel, pl. 4D-CT alapján tervezve, ill. sztereotaxiás besugárzással (Magyarországon bevezetés alatt).

3.2.5. Körkörös trachea-, ill. hörgőszűkületet okozó bronchusrák egyéb manifesztáció nélkül

– Intraluminalis brachyterápia 3–5x7,5 Gy / 0,5–1,0 cm szöveti mélységbe, lehetőleg HDR remote afterloading (AL) technikával.

– Egyéb manifesztációkkal (de M0): 1–2x10–12,5 Gy intraluminalis brachyterápia 0,5–1,0 cm mélységbe + kiegészítő frakcionált teleterápia minimum 50 Gy összdózisban. A légutak biztosítására szükség szerint, lehetőleg nem fémes anyagú stent alkalmazható.

3.3. A tüdőrák kemoterápiája

A kissejtes tüdőrák kemoterápiája tekintetében az utóbbi évtizedben alapvető előrelépés nem következett be. A nem-kissejtes tüdőrákok esetén, mind a citotoxikus, mind pedig a célzott terápia vonatkozásában a közelmúltban érdemi változások történtek.

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. A kissejtes tüdőrák esetén stádiumtól függetlenül a citotoxikus kemoterápia indikációja abszolút, míg a nem-kissejtes tüdőrákok IIIB és IV stádiumaiban abszolút indokolt a kemoterápia alkalmazása (A evidencia), természetesen megfelelő klinikai feltételek mellett.

3.3.1. A kissejtes tüdőrák kemoterápiája

3.3.1.1. A KISSEJTES TÜDŐRÁK JELLEMZŐI:

- gyors lefolyás
- korai disszemináció
- 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 érzékenységet mutat kemoterápiára és sugárkezelésre

3.3.1.2. A KEZELÉS ALAPJA A KOMBINÁLT KEMOTERÁPIA.

JELLEMZŐI:

- A 2–3 gyógyszerből álló kombinációk a legeredményesebbek.
- A standard kemoterápiás kombináció a platina-etoposid kezelés 4–6 ciklus (A evidencia).
- A keresztrezisztenciát nem adó alternatív kombinációk növelik a terápiás válaszadási arányt, de nem befolyásolják a túlélést.
- A nagy dózisú ciszplatin-kezelés alkalmazása gyakran indokolt, így a nefrotoxicitás megelőzésére megfelelő szupportív kezelést szükséges alkalmazni.
- Első választásként hat ciklus kemoterápiánál többet nem érdemes adni, mivel ennél több kemoterápiás ciklus alkalmazása esetén a hatékonyság nem növekedett, de a toxicitás igen.

- A dóziseszkáláció javította a remissziók arányát, de nem növelte a túlélést (B evidencia).
- Lényeges a javasolt dózisek időbeni teljes beadása.
- Másodvonalban is indokolt kemoterápia alkalmazása (A evidencia).

3.3.1.3. GYAKRABBAN ALKALMAZOTT KOMBINÁCIÓK KISSEJTES TÜDŐRÁKBAN (Q: CIKLUSOK KÖZÖTTI INTERVALLUM)

Kombináció	Dózis mg/m ²	Adagolás
Cisplatin	60–80	1. nap
Etoposid	80–120	1–3. nap q:21–28 nap
Cyclophosphamid	600–1000	1. nap
Epirubicin	40–60	1. nap q:21–28 nap
Vincristin	1,4 (max. 2 mg összdózisban)	1. nap
Etoposid	100	1. nap
Carboplatin	AUC 6	1. nap q21–28 nap
Etoposid	50 iv.	1–5., 29–33. nap
Cisplatin	50 iv.	1., 8., 29., 36. nap
		Konkurrens sugárterápiával
Topotecan (iv.)	1,5	1–5. nap q21 nap
Topotecan (per os)	2,3	1–5. nap q21 nap

3.3.1.4. A KORLÁTOZOTT BETEGSÉG KEZELÉSE

A kemoterápia 4–6 ciklusban és a sugárkezelés kombinálása tekinthető a standard kezelési módszernek szekvenciális illetőleg konkurrens formában (A evidencia). A konkurrens kezelési forma jó általános állapotú betegeknél indokolt (C evidencia). A fenntartó (maintenance) kemoterápia nem javította a teljes túlélést (B evidencia). A komplex terápia hatására a terápiás válasz 90% körüli, kb. 60%-os komplett remissziós aránnyal. Korai stádiumban (T1–2), főként regionális nyirokcsomó-érintettség hiányában (N0, esetleg N1) a komplex kezelés részeként reszekciós tüdőműtét végezhető, adjuváns kemoterápia kombinációjával. A központi idegrendszer (agykoponya) profilaktikus besugárzása minden remisszióba került betegnél indokolt, függetlenül a betegség felfedezésekor észlelt onkológiai stádiumtól (PCI/WBRT: 10x2,5 Gy dózisban a teljes agykoponyára). Ennek az agyi áttétek kialakulására és a teljes túlélésre gyakorolt pozitív hatása igazolt (A evidencia). Csökkenti a klinikailag nyilvánvaló központi idegrendszeri relapszusok 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 legtöbbször nem érik meg).

A limited disease esetén egyes adatok szerint a kétéves várható túlélés 32%, az ötéves 12%.

3.3.1.5. A KITERJEDT BETEGSÉG KEZELÉSE

Alapvető a kombinált citotoxikus kemoterápia alkalmazása. A jelenlegi terápiás standard a 4–6 ciklus platina-etoposid kezelés. Az eredmények rosszabbak, mint a korlátozott betegségeknél elérhetők: a javulási arány 60%, a teljes remissziók aránya 15–30%. Az átlagos túlélés 8–10 hónap, a 2 éves túlélés 10% körüli, 5 éves túlélés anekdotikus. A parciális vagy komplett remissziót mutató betegeknél a profilaktikus agyi besugárzás alkalmazása javasolt a kemoterápia befejezését követően (A evidencia). A PCI alkalmazása 73%-kal csökkentette az agyi áttét kialakulásának kockázatát és javította a teljes túlélést az extensive disease-ben szenvedő betegek esetében.

3.3.1.6. RECIDÍVA, PROGRESSZIÓ

Ha a remisszió 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), akkor a jó általános állapotú betegeknél második választásként CEV kezelés vagy topotecan-monoterápia választandó. A topotecan-kezelés platina-rezisztens esetekben, agyi metasztatízis kialakulásakor preferálható. A parenterálisan adott, illetőleg a per os alkalmazott topotecan hatékonysága és toxicitási profilja azonos (A evidencia). Jó általános állapotú betegeknél (PS 0–1) harmadik választásként is adható a topotecan-monoterápia. A második választásként adott kemoterápiával elérhető terápiás válasz jóval alatta marad az első választásként elérhető terápiás válasznak és a túlélési mutatók is szerényebbek.

3.3.1.7. A KEMOTERÁPIA SUGÁRKEZELÉSELLEL TÖRTÉNŐ KOMBINÁLÁSA PALLIATÍV CÉLLAL:

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

3.3.2. A nem-kissejtes tüdőrák kemoterápiája

3.3.2.1. A NEM KISSEJTES TÜDŐRÁK JELLEMZŐI:

- Lassúbb lefolyású, mint a kissejtes tüdőrák.
- Korai stádiumban sebészi kezeléssel a betegek egy részénél gyógyulás érhető el.

- A reszekált betegeknek az I. stádium kivételével posztoperatív adjuváns kemoterápia alkalmazása minden stádiumban indokolt.
- Patológiai altípusok alapján eltérő terápiás lehetőségek kínálkoznak.
- Kezelés nélkül 3–4 hónapos átlagos túlélés.
- Mind kemoterápiára, mind sugárkezelésre kevésbé érzékeny, mint a kissejtes tüdőrák.

3.3.2.2. AZ ALKALMAZOTT KEMOTERÁPIA JELLEMZŐI:

- Igazolt EGFR aktiváló mutáció esetén első vonalban gefitinib- vagy erlotinib -monoterápia alkalmazható (A evidencia).
- Első vonalban kettős kombinációjú, platinabázisú citotoxikus kemoterápia alkalmazása jó általános állapotú betegeknek (PS 0–1) igazoltan növeli a túlélést, javítja a beteg életminőségét és enyhíti a tüneteket (A evidencia).
- Megfelelő kritériumok (nem laphám szövettan, a daganat nincs nagyerek közvetlen közelében, gr. 2 haemoptoe nincs az anamnézisben, normotensio vagy kontrollált hypertensio, kompenzált szívelégtelenség, PS 0–1) teljesülése esetén célzott terápiával (bevacizumab) kiegészítve (B evidencia).
- Platina-bázisú harmadik generációs citotoxikus kemoterápiás szerekkel való kombinált kemoterápia alkalmazása a standard kezelési módszer, amennyiben EGFR aktiváló mutáció nem igazolódott vagy nem meghatározható (A evidencia).
- A harmadik generációs citotoxikus szerek egymással való kombinálása a túlélést nem javítja, összevetve a platina-bázisú kettős kombinációval.
- Számos metaanalízis rámutatott, hogy a cisplatin-alapú kombinációk magasabb válaszadási arányt eredményeztek a carboplatinval összehasonlítva. Egy metaanalízis alapján pedig a cisplatin és valamely harmadik generációs készítmény kombinációja szignifikánsan jobb teljes túlélést eredményezett a nem-laphámsejtes szövettanú alcsoportban (A evidencia).
- A nagy dózisú cisplatin-kezelés alkalmazása gyakran indokolt, így a nefrotoxicitás megelőzésére megfelelő szupportív kezelést szükséges alkalmazni.
- A harmadik generációs kemoterápiás szerek platinával való kettős kombinációjú kemoterápiás protokolljai között a patológiai altípusok alapján hatékonyságbeli különbség van (A evidencia).
- A pemetrexed a nem-laphámsejtes szövettani típusú betegek esetén hatékonyabbnak bizonyult, mint a gemcitabin, cisplatinval kombinálva, egy nagy randomizált klinikai vizsgálat előre tervezett szövetten szerinti alcsoport-elemzése alapján (B evidencia).

- Az első választásként javasolt kemoterápiás kezelések száma négy (a kemoterápiára reagálók esetén maximum hat ciklus adható). Amennyiben első vonalban adott kemoterápiát célzott kezeléssel (bevacizumab) kombináljuk, a maximum 6 ciklus kemoterápiát követően a célzott kezelés monoterápiaként progresszióig adandó.
- Másodvonalban alkalmazott kezelés enyhíti a betegséggel összefüggő tüneteket és növeli a túlélést (A evidencia). Kemoterápia alkalmazása monoterápia (docetaxel, pemetrexed) formájában javasolt, utóbbi csak a nem-laphámsejtes daganatok esetén (A evidencia).
- Másodvonalbeli kezelésként célzott biológiai terápia – erlotinib, illetve igazolt EGFR aktiváló mutáció esetén gefitinib – alkalmazható (A evidencia).
- Másodvonalbeli kezeléseket megválasztása a patológiai altípusok, biológiai markerek alapján történik (A evidencia).
- A pemetrexed mind a folyamatos, mind pedig a váltott fenntartó kemoterápia esetén hatékonyan bizonyult nem-laphámsejtes túlsúlyú nem-kissejtes tüdőrák esetében (B evidencia).
- Az erlotinib váltott fenntartó kezelésben szignifikánsan javította a teljes túlélést a citotoxikus kemoterápiára kialakult betegségstabilizáció esetén (B evidencia).
- Ismert KRAS-mutáció esetén az EGFR-tirozinkinázgátló vegyületek hatékonysága kétséges.
- ALK-mutáció esetén hatékonyan bizonyult az ALK-gátló crizotinib, mely minden vonalban törzskönyvezett indikáció az USA-ban. Az európai befogadás a folyamatban lévő klinikai vizsgálatok eredményétől függően a közeljövőben várható.

Nemzetközi ajánlások a harmadik generációs szerek platinával kombinált adását preferálják. Hatékonyan bizonyult harmadik generációs citotoxikus szerek: docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine, pemetrexed (utóbbi csak a nem-laphámsejtes daganatok esetében). A monoterápiában alkalmazott kezelésre javuló aránya (response rate) 5–20% között van.

Számos tanulmány bizonyítja a kombinált kemoterápia kedvező hatását előrehaladott betegségben. A kezelésre javuló aránya (response rate) 30–50% között van. Legjobb eredmény a kedvező prognózisú, jó általános állapotú betegeknek figyelhető meg. Teljes remisszió ritkán érhető el. A kombinált citotoxikus kemoterápiával a kezelés nélküli várható 3–4 hónapos túlélés 8–10 hónapra növelhető, egyes szövettani altípusokban a pemetrexed-cisplatin kombinációval a medián túlélés meghaladta a 12 hónapot. Bevacizumabbal kombinált kemoterápiával a megfelelően kiválasztott adenocarcinomás betegek esetében a teljes túlélés meghaladta a 14 hónapot.

3.3.2.3. NEM-KISSEJTÉS TÜDŐRÁK GYÓGYSZERES TERÁPIÁJA (AJÁNLOTT PROTOKOLLOK):

Leggyakoribb kombinációk			
Gemcitabine	1250 mg/m ² iv. 1., 8. nap	Docetaxel	75 mg/m ² iv. 1. nap
Cisplatin	70 mg/m ² iv. 1. nap	Carboplatin	AUC 6 iv. 1. nap
21 naponként*			
Gemcitabine	1200 mg/m ² iv. 1., 8. nap	Cisplatin	80 mg/m ² iv. 1. nap
Carboplatin	AUC 5 iv. 1. nap	Vinorelbine	30 mg/m ² iv. 1. nap
21 naponként*			
Paclitaxel	175 mg/m ² iv. 1. nap	Docetaxel	75 mg/m ² iv. 1. nap
Carboplatin	AUC 6 iv. 1. nap	21 naponként	
21 naponként*			
Paclitaxel	175 mg/m ² iv. 1. nap	Pemetrexed**	500 mg/m ² iv. 1. nap
Cisplatin	75 mg/m ² iv. 1. nap	Cisplatin	75 mg/m ² iv. 1. nap
21 naponként*			
Docetaxel	75 mg/m ² iv. 1. nap	Pemetrexed***	500 mg/m ² iv. 1. nap
Cisplatin	75 mg/m ² iv. 1. nap	21 naponként	
21 naponként*			
Erlotinib****	150 mg/nap	Pemetrexed	500 mg/m ² iv. 1. nap
		Carboplatin	AUC 5 iv. 1. nap
Gefitinib	250 mg/nap	21 naponként	

* kiegészíthető: bevacizumab (7,5 mg/ttkg 1. nap) maximum 6 cikluson keresztül, melyet bevacizumab-monoterápia követ a betegség progressziójáig

** amennyiben az első vonalban adott pemetrexed/cisplatin kezelés során nincs progresszió, folyamatos fenntartó kezelésként pemetrexed-monoterápia progresszióig adható

*** platina-bázisú kettős kemoterápia befejezésekor, amennyiben nincs progresszió, váltott fenntartó kezelésként pemetrexed-monoterápia progresszióig adható

**** platina-bázisú kettős kemoterápia befejezésekor, amennyiben a kemoterápiára betegségstabilizáció alakult ki, váltott fenntartó kezelésként erlotinib-monoterápia progresszióig adható

3.3.2.4. NEOADJUVÁNS KEMOTERÁPIA: Az I-es és II-es stádiumban neoadjuváns kemoterápia adása a klinikai gyakorlatban nem indokolt. A III/A (N2) stádiumban alkalmazott három ciklus platina-bázisú harmadik generációs szerrel kombinált kemoterápia után 50% feletti remissziót lehet elérni, javult a reszekciós ráta és növekedett az átlagos túlélési idő, így ebben a stádiumban két-három ciklus neoadjuváns kemoterápia alkalmazandó (B evidencia).

Megfelelő általános állapot mellett (főleg Pancoast-tumoroknál) a műtét előtti kezelési konkurrens kemoterápia lehet.

Bizonyos esetekben (egyenre szabott mérlegelés után) adható:

Etoposid	100 mg/m ² iv. 1–3. nap
Cisplatin	100 mg/m ² iv. 1. nap
28 naponként	
Carboplatin	AUC 6 iv. 1. nap
Etoposid	100 mg/m ² iv. 1–3. nap
21 naponként	
Mitomycin	6 mg/m ² iv. 1. nap
Ifosfamid	3 g/m ² iv. 1. nap
Cisplatin	70 mg/m ² iv. 1. nap
28 naponként	
Gemcitabine	1250 mg/m ² iv. 1., 8. nap
21 naponként	
Gemcitabine	1000 mg/m ² iv. 1., 8., 15. nap
28 naponként	
Vinorelbine	30 mg/m ² iv. 1., 8., 15. nap
28 naponként	

Konkurrens radiokemoterápiás protokollok:

Etoposid	50 mg/m ² iv. 1–5. 29–33. nap
Cisplatin	50 mg/m ² iv. 1., 8., 29., 36. nap
Konkurrens sugárterápiával	
Paclitaxel	50 mg/m ² iv. hetente
Carboplatin	AUC 2 iv. hetente
Konkurrens sugárterápiával	
Docetaxel	30 mg/m ² iv. 1., 8., 29., 36. nap
Cisplatin	30 mg/m ² iv. 1., 8., 29., 36. nap
Konkurrens sugárterápiával	

3.3.2.5. ADJUVÁNS KEMOTERÁPIA: Az ablasztikus reszekción 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 reszekción átesett betegeknél a klinikai vizsgálatok eredményei alapján három-négy ciklus platina-bázisú kemoterápia adása indokolt, figyelembe véve a beteg általános állapotát, életkorát, társbetegségeit (A evidencia). Adjuváns kemoterápia neoadjuváns kemoterápia után is adható, ill. szükség esetén sugárkezeléssel kiegészíthető (pl. pN2 esetén).

3.3.2.6. KOMBINÁLT RADIOKEMOTERÁPIA: A lokálisan kiterjedt nem reszekálabilis (III/A bulky N2, III/B stádium)

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 státusrögzítés, majd 3 havonta	6 havonta	évente
CT	műtét utáni státusrögzítés, majd 6 havonta, vagy recidíva gyanúja esetén	évente vagy recidíva gyanúja esetén	évente vagy recidíva gyanúja esetén
MRI	recidíva gyanúja esetén, speciális esetben	recidíva gyanúja esetén, speciális esetben	recidíva gyanúja esetén, speciális esetben
PET-CT	recidíva gyanúja esetén, speciális esetben	recidíva gyanúja esetén, speciális esetben	recidíva gyanúja esetén, speciális esetben
Ultrahang	6 havonta vagy metasztázis gyanúja esetén	6 havonta vagy metasztázis gyanúja esetén	évente vagy metasztázis gyanúja esetén
Tumormarker	nincs specifikus	nincs specifikus	nincs specifikus
Csont-izotópvizsgálat	panasz esetén	panasz esetén	panasz esetén

Egyéb vizsgálatok recidíva gyanúja esetén

betegek esetén a komplex daganatellenes kezelés megvalósítása a cél. A szekvenciálisan adott radio-kemoterápiánál jobb túlélési eredmények mutatkoznak a konkurens alkalmazási módokban. A konkurens radiokemoterápia alkalmazása csak jó általános állapotú betegek esetén jön szóba, mivel ennek a kezelési módnak a toxicitása magasabb (A evidencia).

3.3.2.7. III/B (LOKOREGIONÁLIS IRRADIÁCIÓRA NEM ALKALMAS) ÉS IV-ES STÁDIUMÚ BETEGEK KEMOTERÁPIÁJA: EGFR aktiváló mutációt hordozó betegek esetén gefitinib- vagy erlotinib-monoterápia alkalmazható a betegség progressziójáig. Az EGFR aktiváló mutáció hiányában, illetve, ha nincs mód a kimutatására, harmadik generációs citotoxikus kemoterápiás szerek platina-bázisú kettős kombinációjú kemoterápiája tekinthető a standard kezelési módszernek. Újabb klinikai vizsgálatok alapján a pemetrexed/cisplatin kombinációs kezelés hatékonyabbnak bizonyult a gemcitabine/cisplatin kombinációnál nem laphámsejtes nem-kissejtes tüdőrák esetén, csakúgy mint a platina-bázisú kemoterápia bevacizumabbal való kombinációja ugyanezen betegcsoportban. A citotoxikus kemoterápia befejezése után a bevacizumab monoterápiában alkalmazva a betegség progressziójáig tovább adandó. A bevacizumab javasolt dózisa 7,5 mg/testsúlykilogramm 3 hetente iv. Másik lehetőség az adenocarcinomás és a nagysejtes tüdőcarcinomás betegek első vonalbeli pemetrexed/cisplatin-kezelése. A kemoterápia hatékonyságának megítélése legalább két ciklus után lehetséges, majd a negyedik ciklus kemoterápia után 3–4 héttel restaging-vizsgálatok szükségesek. A terápiás válasz függvényében dönthetünk a további kezeléstről.

3.3.2.8. FENNTARTÓ KEZELÉS: A pemetrexed hatékonynak bizonyult az első vonalbeli platina-bázisú kemoterápia befejezése után váltott fenntartó kemoterápiában nem laphámsejtes daganatok esetén. Ugyancsak hatékonynak bizonyult négy ciklus platina-bázisú kemoterápia után kialakult betegségstabilizáció esetén a váltott fenntartó erlotinib-monoterápia patológiai altípustól függetlenül, így a laphámsejtes csoportban is (B evidencia). Újabb vizsgálat a pemetrexed teljes túlélést meghosszabbító hatását mutatta ki folyamatos fenntartó terápiában alkalmazva (B evidencia).

3.3.2.9. MÁSODIK VÁLASZTÁSKÉNT ADOTT TERÁPIA: Jó általános állapotú betegeknél második választásként alkalmazott docetaxel, pemetrexed, erlotinib illetve gefitinib javította a betegek túlélését és enyhítette a betegséggel összefüggő tüneteket (A evidencia). Kemoterápia mindig monoterápiában alkalmazandó (A evidencia). Laphámsejtes carcinoma esetén a standard kezelési mód a docetaxel-kezelés. Nem laphámsejtes nem-kissejtes tüdőrák esetén a pemetrexed hatékonyabbnak bizonyult a docetaxelnél, alkalmazása pedig kevesebb toxicitással jár, így ebben a betegcsoportban a pemetrexed választható. A per os alkalmazható erlotinib-monoterápia mind másod-, mind pedig harmadvonalban is indikálható (A evidencia). A gefitinib EGFR aktiváló mutáció esetén másod- és harmadvonalban is alkalmazható (A evidencia). Új terápiás megközelítés szükséges az EGFR-mutáns betegek esetén az első vonalban alkalmazott gefitinib- vagy erlotinib-terápia során észlelt progressziókor. Több nagy fázis III vizsgálat adataival rendelkezünk, melynek során az első vonalban adott gefitinib- vagy erlotinib-terápia során létrejött progressz-

szi esetén platina-bázisú, kettős kombinációjú citotoxikus kemoterápiát kaptak a betegek. A teljes túlélés tekintetében nem mutatkozott különbség, akár első-, akár másodvonalban kaptak a betegek EGFR-tirozinkináz-gátlót. A fentiek alapján az első vonalban alkalmazott EGFR-tirozinkináz-gátló kezelés során létrejött progresszió esetén harmadik generációs citotoxikus kemoterápiás szer platina-bázisú kettős kombinációja a választandó (B evidencia). Sem a bevacicumab fenntartó terápiával, sem pedig a pemetrexed-monoterápiával nincsen tapasztalat ebben a speciális betegcsoportban. Klinikai vizsgálatok folynak mind a szerzett, mind pedig a primer rezisztencia áttörésére szolgáló vegyületekkel.

3.3.2.10. HARMADIK VONALBAN ALKALMAZHATÓ TERÁPIA: Jelenleg csak az erlotinib és a gefitinib adásával kapcsolatban van igazolt túlélési előny PS 0–1 állapotú betegeknek. A gefitinib csak EGFR aktiváló mutáció jelenlétében ajánlott, amennyiben a beteg megelőzően nem részesült gefitinib-kezelésben. Erlotinib adása szintén csak a korábban TKI-kezelésben nem részesült beteg esetében ajánlott (A evidencia)

4. REHABILITÁCIÓ

A daganat, illetve a daganatellenes terápiák okozta testi, lelki és szociális károsodások lehetőség szerinti helyreállítása, csökkentése. (Részletesen ld. külön irányelvben.)

5. GONDOZÁS

5.1. Prognózis

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%
IIIa. stádium	10–30%
IIIb. stádium	4%
IV. stádium	1%

5.2. Követés

5.2.1. Az ablasztikusan reszekált tüdőrákos betegek követése (lásd táblázat fent)

IRODALOM

1. AJCC Cancer Staging Handbook. 7th Edition. Springer, 2010
2. Bogart JA. Stereotactic body radiation therapy for early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol* 5:927–928, 2010
3. Borbély K, Szilágyi I, Kásler M. IV. PET/CT Multidiszciplináris Nemzeti Konszenzus Konferencia állásfoglalása. *Magyar Onkológia* 55:117–127, 2011
4. Crino L, Weder W, Meerbeck J, et al. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21(Suppl 5):v103–v115, 2010
5. D'Addario G, Früh M, Reck M, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21(Suppl 5):v116–119, 2010
6. Eberhard DA, Giaccone G, Johnson BE. Biomarkers of response to epidermal growth factor receptor inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer Working Group: standardization for use in the clinical trial setting. *J Clin Oncol* 26:983–994, 2008
7. Felip E, Gridelli C, Baas P, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line and third line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer. *Ann Oncol* 22:1507–1519, 2011
8. Gaughan EM, Costa DB. Genotype-driven therapies for non-small cell lung cancer: focus on EGFR, KRAS and ALK gene abnormalities. *Ther Adv Med Oncol* 3:113–125, 2011
9. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene* 28:24–31, 2009
10. Kecskés L. Tüdődaganatok szakmai irányelve. Az Egészségügyi Minisztérium hivatalos irányelve. In: Sebészeti Útmutató 2005 – klinikai irányelvek kézikönyve. A Sebészeti Szakmai Kollégium irányelvei. Szerk. Jakab F, Budapest 2005, pp. 211–219
11. Kovács G, Ostoros Gy, Szondy K. Tüdőrak a gyakorlatban és a mellhártya malignus mezoteliómája. *Medicina Kiadó, Budapest* 2006
12. Losonczy L, Máthé Cs, Müller V, et al. A cisplatin okozta nefrotoxicitás előfordulása, kockázati tényezői és megelőzése a tüdőcarcinómás betegekben. *Magyar Onkológia* 54:289–296, 2010
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v. 2011
14. O'Rourke N, Macbeth F. Is concurrent chemoradiation the standard of care for locally advanced non-small cell lung cancer? A review of guidelines and evidence. *J Clin Oncol* 22:347–355, 2010
15. Pirker R, Herth FJ, Filipits M, et al. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer: results from a European workshop. *J Thorac Oncol* 5:1706–1713, 2010
16. Rodrigues-Pereira J, Joo-Hang K, Magallanes M, et al. A randomized phase 3 trial comparing pemetrexed/carboplatin and docetaxel/carboplatin as first line treatment for advanced, nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 6:1907–1914, 2011
17. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 12:1004–1012, 2011
18. Sorensen M, Pijls-Johannesma M, Felip E, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21(S5):v120–v125, 2010
19. The National Screening Trial Research Team. Reduced lung cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365:395–406, 2011
20. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association of the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 6:244–285, 2011
21. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. WHO Classification of Tumours, Lyon, 2004