

A tüdőrák és a mellhártya elsődleges rosszindulatú megbetegedéseinek diagnosztikája és kezelése – Irányelvek 2001*

Szerkesztette: Ostoros Gyula

Jóváhagyta:

A Pulmonológiai Szakmai Kollégium:

Elnök: Böszörményi Nagy György

Titkár: Pataki Géza

Tagok: Ajkay Zoltán, Balikó Zoltán, Berta Gyula, Csontos Zoltán, Fónay Károly, Gyurkovits Kálmán, Herjavec Irén, Hutás Imre, Kecskés László, Koncz András, Kraszkó Pál, Magyar Pál, Ostoros Gyula, Prugberger Emil, Strausz János, Szilasi Mária, Tarján Enikő, Uhreczky Gábor, Zsiray Miklós

Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium:

Mb. elnök és titkár: Kásler Miklós

Tagok: Baki Márta, Bodrogi István, Csere Tibor, Dank Magdolna, Eckhardt Sándor, Ésik Olga, Faluhelyi Zsolt, Krommer Károly, Mayer Árpád, Moskovits Katalin, Nagykálnai Tamás, Ottó Szabolcs, Pikó Béla, Pintér Tamás, Szántó János (Debrecen), Szántó János (Miskolc), Szűcs Miklós, Thurzó László

Az Országos Intézet nevében is elfogadta:

Ajkay Zoltán

Országos Korányi TBC és Pulm. Int. (OKTPI)

Kásler Miklós

Országos Onkológiai Int. (OOI)

Az egyes témakörök megírásában résztvevők névsora:

Szűrés, korai felismerés: Kovács Gábor (OKTPI, Budapest)

A tüdőrák klinikuma: Strausz János (Tüdőgyógyintézet, Törökbálint)

A tüdőrák kockázati tényezői: Kovács Gábor

A tüdőrák patológiája: Moldvay Judit (Tüdőgyógyintézet, Törökbálint), Lukács Judit (Szt. János Kórház, Budapest)

A tüdőrák diagnosztikája (képalkotó eljárások): Monostori Zsuzsa (OOI, Budapest), Repa Imre (Kaposvári Egyetem), Lengyel Zsolt (PET Centrum, Debrecen)

A tüdőrák diagnosztikája (anyagvételei módszerek): Strausz János, Lantos Ákos (Sемmelweis Egyetem, Budapest), Lukács Judit, Csekeő Attila (OKTPI; Semmelweis Egyetem, Budapest), Kecskés László (Markusovszky Kórház, Szombathely)

A tüdőrák sebészeti kezelése: Csekeő Attila, Kecskés László

Tüdőrák sugárkezelése: Ésik Olga (OOI; Semmelweis Egyetem, Budapest), Horváth Ákos (Debreceni Egyetem), Bajcsay András (OOI, Budapest), Hideghéty Katalin (Universitat Klinikum, Essen), Agócs László (OKTPI, Budapest), Pisch Julianna (Beth Israel Medical Center, New York)

A tüdőrák kemoterápiája: Ostoros Gyula (OKTPI, Budapest), Szondy Klára (Sемmelweis Egyetem, Budapest), Kánitz Éva (OKTPI, Budapest)

A pleura malignus mesotheliomája: Lantos Ákos, Ésik Olga, Csekeő Attila

A tüdőrák szupportív és palliatív kezelése: Bogos Krisztina (OKTPI, Budapest), Ostoros Gyula, Ésik Olga

*Az ajánlás a 2001. május 25-én az Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet és az Országos Onkológiai Intézet közös Szakmai Együttműködési Konferenciáján elhangzottak alapján készült.

1. Bevezetés

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

A hazai gyakorlatban a tüdőrákos betegek zömét a tüdőbeteg-gondozó intézetekben fedezik fel ernyőfénykép szűréssel vagy panaszok alapján. A betegek kivizsgálását, kezelését, követését és gondozását is a pulmonológiai szakhálózat koordinálja. A tüdőrákos betegek teljes körű ellátása azonban komplex feladat, amely feltételezi a stratégiai kérdésekben egységes szemléletű epidemiológusok, háziorvosok, tüdőgyógyászok, képalkotó diagnosztikák, patológusok, mellkassebészek, sugárterapeuták, onkológusok, pszichoterapeuták és rehabilitációs szakemberek hatékony együttműködését. Ennek megfelelően feltétel, hogy minden olyan pulmonológiai intézetben, ahol tüdőrákos beteget kezelnek Onkológiai Munkacsoport szerveződjék, amelynek tagjai (minimálisan elégséges feltételként): képalkotó diagnosztika, patológus, pulmonológus, mellkassebész, klinikai onkológus, sugárterapeuta. A munkacsoport elsődleges feladata a diagnózis megállapítását közvetlenül követően a terápiás terv felállítását (terápiás döntéshozatal) annak tervszerű megvalósítása és szüksége szerinti módosítása.

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

2. Szűrés, korai felismerés

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

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

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

3. A tüdőrák klinikuma

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

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

3. 1. Panaszok, tünetek

3. 1. 1. A köhögés jelentkezése, felerősödése, jellegének (hangjának) megváltozása, alapos gyanújelnek tekinthető, különösen a nagy rizikójú populációban.

3. 1. 2. A vércöppés a hörgőrákosok 20-30%-ában fordul elő. Vércöppésnél a bronchoszkópia 10%-ban igazol centrális tumort. Bár a haemoptoe hipertóniában, balszívfél-elégtelenségben, tüdőembóliában röntgenelváltozás nélkül is gyakori, a hörgőrákot ilyenkor is ki kell zárni.

3. 1. 3. A mellkasi fájdalom a tüdőrákosok egynegyedénél-felénél fordul elő. Az egyik típusa intermittáló; azon az oldalon jelentkezik, ahol a daganat van, oka nem ismert, de nem jelenti a hörgőrák inoperabilitását, szemben a súlyos, állandó jellegű fájdalommal, amely arra utal, hogy a daganat ráterjedt a mediastinumra, pleurára vagy mellkasfalra.

3. 1. 4. Sípólás-stridor a trachea és nagyhörgők tumoros szűkülete esetén észlelhető.

3. 1. 5. Azonos lokalizációban ismétlődő pneumónia, ismeretlen eredetű láz, mindaddig tüdőrák gyanúját kelti, ameddig azt nem sikerül kizárni.

3. 1. 6. Dyspnoe perifériás tumorok esetén nem szokott előfordulni. A nagyhörgők elzáródása (pneumonitis, atelectasia), pleurális folyadékgyülem, lymphangitis carcinomatosa, pericardialis folyadékgyülem okozhatják, általában a III-IV. stádiumban. Korai diagnosztikus értéke elhanyagolható.

3. 1. 7. A rekedtség és rekeszbénulás a nervus recurrens, ill. a nervus phrenicus tumoros involvációjára utal. Míg az előbbi rekedtséget okozva arra készteti a beteget, hogy orvoshoz forduljon, az utóbbi nem ritkán tünetmentes radiológiai lelet.

3. 1. 8. A mellkasi folyadék leggyakrabban adenocarcinomához társul, többnyire a daganat ráterjed a pleurára és a mellkasfalra és általában inoperabilitásra utal. Az esetek 5-10%-ában azonban a tüdőrák mellett a nyirokkeringés zavara, postobstrukciós pneumonitis,

tüdőinfarktus következtében is létrejöhet pleurális folyadék, ezért ha a citológiai vizsgálat ismételt negatív, és nem bizonyítható, hogy a tumor ráterjedt a fali pleurára, a reszekabilitást nem szabad eleve kizárni.

3. 1. 9. A Pancoast-szindrómát általában nem kissejtes típusú, tüdőcsúcsi, a plexus brachialist, a C. VII. – Th. I-II-t, a ganglion stellatumot is involváló tumor okozza. Vállfájdalommal jár, amelyhez Horner-triász társulhat.

3. 1. 10. A vena cava superior szindrómát ödémás, plethorás arc, telt nyaki vénák, dyspnoe jellemzi. Törekedni kell a patomorfológiai verifikációra, hacsak a beteg nem igényel intenzív ellátást.

3. 1. 11. A májmetasztázis általában nem okoz tüneteket, de a májenzimek az esetek 50-70%-ában kórosan emelkedettek lehetnek.

3. 1. 12. A mellékvese áttét tüdőrákban viszonylag gyakori, amely általában tünetmentes; klinikailag ritkán észlelhetők hypofunkciós tünetek. Sajnálatos módon a CT szenzitivitása ezen áttétek esetében nem haladja meg az 50%-ot.

3. 1. 13. Csontok: a kissejtes tüdőrák lokalizálnak látszó formájában az esetek 30-40%-ában mutatható ki áttétképződés klinikai és laboratóriumi tünetek nélkül. A nem kissejtes rákban a bizonyított csontáttétek aránya 10%.

3. 1. 14. Az agyi áttétek gyakran tünetmentesek. Növekedésük fejfájást, hányingert, hányást idézhet elő, göcötünetek is jelentkezhetnek, mint hemiparesis, agyidegbénulásos tünetek, látómező kiesés. Leggyakrabban a kissejtes, majd az adenocarcinoma ad a központi idegrendszerbe áttétet.

3. 1. 15. Paraneoplasias tünetek: a tumor szisztémás hatása a betegek 10-20%-ában igen változatos tüneteket hozhat létre (1. táblázat), amelyek a daganat eltávolítása után vagy kemoterápiát követően visszafejlődnek, a tumor progressziójakor súlyos, akár halálos szövődeményeket okozhatnak.

4. A tüdőrák kockázati tényezői

4. 1. Dohányzás

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

4. 2. Foglalkozási ártalmak

A dohányzással együtt hatványozottan, de a dohányzástól függetlenül is növelik a tüdőrák kockázatát az azbeszt, a radon, a policiklikus aromás szénhidrogének, a króm, a nikkel, és az arzénvegyületek. Amíg a do-

1. táblázat: Paraneoplasias tünetek

Váz-izom rendszer	Hypertrophias osteoarthritis Polymyositis Dobverőujjak
Hematológiai	Thrombocytosis Polycythemia Haemolyticus anaemia Vörös vérsajt aplasia Leukemoid reakció Eosinophilia Thrombocytopenias purpura
Endokrin	Cushing-szindróma Antidiuretikus hormontúlmelés tünete (SIADH) Hypercalcemia Carcinoid szindróma Hyper-hypoglycemia Növekedés hormon-kiválasztás fokozódása
Vaszkuláris	Thrombophlebitis Artéria trombózis Nem bakteriális thromboticus endocarditis
Neurológiai	Lambert-Eaton-szindróma Peripherias neuropathia Encephalopathia
Bőr	Dermatomyositis Pruritus Hyperpigmentáció Erythema multiforme
Vegyes	Hyperuricemia Nephrosis szindróma Cachexia

hányzás 15-szörösére növeli a tüdőrák kockázatát, a dohányzás és az azbeszt expozíció együtt 50-szeresére.

4. 3. Obstruktív légzési betegségek

A dohányosoknál kialakult obstruktív légúti megbetegedések esetében ($FEV_1 < 60\%$) hatszor gyakoribb a tüdőrák előfordulása, összehasonlítva azokkal a dohányosokkal, akiknél nincs hörgőobstrukció. Ezt a tényt a rákszűrés rizikócsoportjának a kialakításakor is figyelembe szükséges venni.

4. 4. Nem és kor

Míg 1960-ban a nő/férfi halálozási arány 1:8 volt a nők javára, ma már 1:3. Nőknél gyakoribbá vált a fiatal kori manifesztáció és az adenocarcinoma előfordulása. A tüdőrákosok kevesebb mint 10%-a kerül ki a 45 évnél fiatalabbak közül. A legveszélyeztetettebb a 60-69 éves populáció.

5. A tüdőrák patológiája

5. 1. Preinvazív léziók

A primer malignus tüdődaganatok szövettani felosztása a WHO 1999-ben kiadott klasszifikációján alapul (1. melléklet), amelyben helyet kaptak a preinvazív léziók is; a laphámrákot megelőző squamosus dysplasia/carcinoma in situ (CIS), valamint az atípusos adenomatosus hyperplasia (AAH) és a diffúz idiopátiás neuroendokrin sejt hyperplasia (DIP-NECH). Ez utóbbiakat az adenocarcinómák, ill. a carcinoidek prekursor lézióinak tartják. A squamosus dysplasia/CIS egyre gyakoribb diagnosztizálását nagyban elősegítette az autofluoreszcens bronchoszkópos vizsgálatok növekvő mértékű elterjedése. Morfológiai hasonlóságuk miatt az AAH sokszor igen nehezen különíthető el a non-mucinosus bronchiolo-alveolaris karcinómától; a 0,5 cm-nél kisebb átmérőjű elváltozások az AAH diagnózisát erősítik. Érdemes megjegyezni, hogy mai tudásunk szerint nem mindegyik preinvazív lézió válik invazív tüdőrákká, sőt spontán regressziót is megfigyeltek. Ez a tény fontos szerepet játszhat terápiás döntéshozatalainkban.

A tüdőrákoknak az alábbi négy fő altípusát különítjük el: laphámrák, adenocarcinoma, kissejtes tüdőrák és nagysejtes tüdőrák.

5. 2. Laphámrák

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

5. 3. Adenocarcinoma

Az adenocarcinómák a tüdőrákok valamivel több, mint 30%-át teszik ki. Előfordulási gyakoriságuk az utóbbi években – különösen a nők körében – ugrásszerűen megnőtt. A daganatok kb. 80%-a perifériás elhelyezkedésű. Számos szövettani altípusuk ismeretes, mint pl.: acináris, papilláris, mucint termelő szolid forma, pecsétgyűrű sejtes, stb. Igen gyakran heterogén megjelenésűek, ill. kombinált tumorok egyik komponensét alkotják. A szoliter kerekárnyék formájában megjelenő adenocarcinománál mindig ki kell zárni annak metasztatikus eredetét; ehhez klinikai és speciális immunhisztokémiai (pl. TTF-1) vizsgálatok elvégzése

nyújthat segítséget. Az adenocarcinómák egyik jól elkülönülő fajtája a bronchiolo-alveolaris karcinóma, amit jól differenciált hengerhámsejtek alkotnak. A daganat stromát alig termel és invázió jelei nélkül, az alveoláris septumok mentén terjed. Radiológiailag szoliter göb, vagy diffúz infiltrátum formájában jelenik meg. Az előbbi gyakran non-mucinosus tumor és kedvező prognózisú, míg az utóbbi többnyire mucint termel és igen rossz prognózisú.

5. 4. Kissejtes tüdőrák

A kissejtes tüdőrákok a primer bronchuscarcinómák kb. 20%-át alkotják. Közel kétharmaduk radiológiailag perihilaris árnyék formájában jelentkezik, amelynek hátterében gyakori centrális elhelyezkedés és igen korai hilusi nyirokcsomó érintettség áll. Szövettanilag vékony citoplazmájú, kicsiny kerek sejtekből épül fel; gyakori a mitózis és a nekrosis. Immunhisztokémiai jellegzetes a gyakori NSE, chromogranin A, synaptophysin és bombesin immunpozitivitás. A kissejtes tüdőrák diagnózisa hematoxin-eozin festett metszetek vizsgálatán alapul; ezt fontos hangsúlyozni, hiszen pl. a nem-kissejtes tüdőrákok közel 20%-a mutat neuroendokrin differenciációt immunhisztokémiai és/vagy elektronmikroszkópos vizsgálat során. A kissejtes tüdőrákok kevesebb, mint 10%-a kombinált (kissejtes – nem-kissejtes) tumorok egyik alkotórészét képezi.

5. 5. Nagysejtes tüdőrák

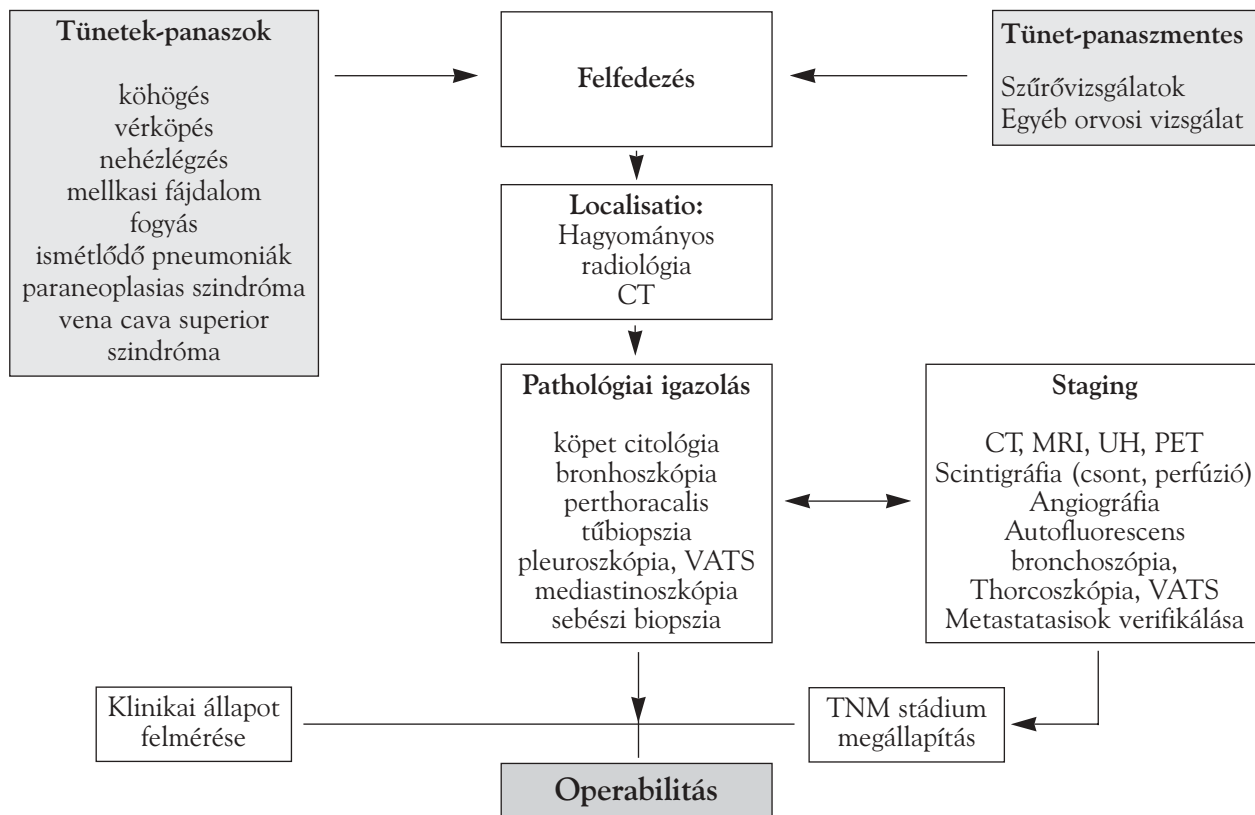
A nagysejtes tüdőrák rosszul differenciált karcinóma, amely nem mutatja sem a laphámrák, sem az adenocarcinoma, sem pedig a kissejtes tüdőrák jellegzetességeit, így a diagnózis leginkább kizáráson alapul. Prominens nucleolusokat tartalmazó, nagy, polimorf sejtek jellemzik. Gyakori a necrosis. Legfőbb altípusai a világos sejtes karcinóma, a lympho-epitheliomaszerű karcinóma és a nagysejtes neuroendokrin karcinóma. Prognózisa rendszerint igen rossz. Előfordulási gyakoriságuk, ill. klinikai jelentőségük alapján megemlítendő még az alábbi tüdőrák altípusok.

5. 6. Típusos és atípusos carcinoidek

Jól differenciált neuroendokrin karcinómák, amelyek döntően (90%) centrális elhelyezkedésűek. Az atípusos carcinoideket a carcinoidekkel szemben a nagyobb fokú atípiá, a gyakoribb sejtoszlások, a necrosisok jelenléte, valamint a kifejezettebb metasztatizáló hajlam jellemzi. Egyesek átmeneti formának tartják a carcinoidek és a kissejtes tüdőrák között.

5. 7. Bronchusmirigy karcinómák

Identikusak a nyálmirigyekben előforduló tumorokkal. Ide tartozik az adenoid cisztikus karcinóma (régőbbi nevén cylindroma) és a mucoepidermoid karcinóma.



1. ábra: A tüdőrák kivizsgálásának menete és módszerei

5. 8. Adenosquamosus karcinóma

Az új WHO/IASLC kritériumok szerint a tumor legalább 10-10%-ban kell, hogy tartalmazzon adenocarcinoma és laphámrák komponenseket. Egyesek laphám irányú differenciációt mutató adenocarcinomának tartják.

5. 9. Pleomorf, sarcomatoid, vagy sarcomatosus elemeket tartalmazó karcinóma

Epithelialis és mesenchymalis komponenst is tartalmazó, rossz prognózisú daganatok. E csoportba tartozik többek között az óriássejtes karcinóma, a carcinosarcoma és a pulmonaris blastoma.

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

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

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

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

6. Diagnosztika

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

A tüdőrák diagnózisa egyenlő a patomorphologiai igazolással. Az anyagvételi módszerek – a köpetcitológia kivételével – invazív beavatkozást jelentenek. Alapelvként elfogadható, hogy a különböző mintavételi

technikák alkalmazása csak akkor indokolt, ha a pozitív eredménynek terápiás és prognosztikai következményei vannak. Egyetlen kivételtől eltekintve (v. cava superior szindróma) a citosztatikus és/vagy sugárkezelés is csak igazolt daganat esetén alkalmazható, de a hosszabb időn keresztül adott maior analgetikumok is a megbetegedés természetének tisztázását igénylik.

6. 1. Képző eljárások

6. 1. 1. HAGYOMÁNYOS RADIOLÓGIAI MÓDSZEREK

6. 1. 1. 1. Mellkas röntgenfelvétel-átvilágítás

A keménysugár-technika (120-160 kV) és az újabban elterjedő digitális radiográfia jelentősen javítja a mellkasi átnézeti felvételtechnika szerepét a tüdőrákok diagnosztikájában. E technikákkal készített kétirányú mellkasfelvétel az elsőként választandó alapvizsgálat szűrés után vagy diagnosztikus célból, amely átvilágítással kiegészítendő a szummálódott árnyékok szétválasztására és a kardiopulmonális mozgások értékelésére. A daganatdiagnosztikában a dinamikus értékelés a szűrvizsgálatok státusz rögzítő szerepén alapszik.

6. 1. 1. 2. Csontfelvételek

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

6. 1. 2. COMPUTERTOMOGRAFIA (CT)

6. 1. 2. 1. Mellkasi CT-vizsgálat

Mellkasi CT-vizsgálat elvégzése thoracotomia előtt minden esetben szükséges és kötelező. Ha a mellkasfelvételen felmerül a tüdőrák lehetősége vagy bronchoscopia a daganatot bizonyította a következő lépésként a diagnózis pontosítására és tumor stádium-meghatározására CT-vizsgálatot végzünk. A CT előnye, hogy nagy térbeli- és kontrasztfelbontó valamint szöveti karakterizációs képessége alapján a segítségével egyszerű és részleteiben is lehet ábrázolni a parenchymát, a mediastinum képleteit, a hilusokat, a pleura és mellkasfal struktúráit és kontrasztanyag felhasználásával az ereket és a szívet. Mindezen jellemzői lehetővé teszik, hogy aktuális differenciáldiagnosztikai kérdéseket megoldva alapvető vizsgálat legyen a tumordiagnosztikában, különös tekintettel a stádium-besorolásra. Különösen a spirál-CT pontos az 1 cm-nél kisebb multiplex góccok detektálásában. A vizsgálati régióba a mellékvesék minden esetben beletartoznak. A CT használható mediastinum műtét előtti szűrésére, az N₂ nyirokcsomók megítélésére, a negatív prediktív érték meghaladja a 85-90%-ot. Mikrometasztázis az esetek 10-14%-ban fordul elő.

6. 1. 2. 2. Hasi CT-vizsgálat

Hasi CT-vizsgálatra kiegészítésképpen, elvégzett UH-vizsgálat után, bizonytalan eredmény birtokában kerül-

het sor. Előnye elsősorban az extrahepaticus áttétek pontos kimutatásában van a rekesztől a gátig. Spirál-CT alkalmazásával a CT-angiográfia szenzitivitása kicsiny májáttétek esetén is igen magas.

6. 1. 2. 3. Agyi CT-vizsgálat

Idegrendszeri tünetek esetén vagy kissejtes és agresszív sejttípusú daganatoknál, metasztázis gyanújakor a koponya CT-vizsgálat a kontrasztanyag mellkasi vizsgálattal egyútlé elvégezhető. Multiplex agyi (mikro) metasztázisok kimutatásában azonban jóval elmarad az MR mögött, ezért solitaer agyi metasztázis CT diagnózisa esetén, műtét előtt, kontrasztanyag MR-vizsgálat indokolt.

6. 1. 3. MÁGNESES MAGREZONANCIA (MRI)

6. 1. 3. 1. Mellkasi MR-vizsgálat

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

6. 1. 3. 2. Idegrendszer MR-vizsgálata

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

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

6. 1. 3. 3. Kiegészítő MR-vizsgálatok

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

6. 1. 3. 4. Hasi MR-vizsgálat

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

6. 1. 3. 5. MR-angiográfia (MRA)

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

6. 1. 4. ULTRAHANG DIAGNOSZTIKA

6. 1. 4. 1. Mellkasi ultrahang vizsgálat

Az ultrahang technika a mellkasban korlátozott értékű a csontok és a levegő zavaró hatása miatt. Megfelelő akusztikus ablak segítségével (máj, lép, rekeszizom, pleuralis folyadék, perifériás atelectasia, stb.) elsősor-

ban a mellkasfal, pleraúr és a subpleuralis régió vizsgálata lehetséges. A tüdőrákok stagingjében fontos kiegészítő vizsgálat lehet az UH pleuralis folyadék és áttétek kimutatásában és aspirációjában. Speciális vizsgálatra, echokardiográfiára lehet szükség a daganat szívvizomzat-ra és szívüregbe való terjedésének kimutatására.

A tüdőrákok helyi és regionális kiterjedésének meghatározásában a miniatűr transzducert alkalmazó transz-bronchiális endoszonográfiának egyre nagyobb térhódítása várható.

6. 1. 4. 2. Hasi ultrahang vizsgálat

A hasi ultrahang a tüdőrákok műtét előtti stádium meghatározásában nélkülözhetetlen, a vizsgálat szűrő jellegét kell kiemelni elsősorban. A karcinóma kórisméje után panaszmentes betegeknél is rutinszerűen el kell végeznünk a vizsgálatot, mert ebben a populációban is a távoli áttétek 5-10%-os gyakoriságával kell számolnunk. A máj és mellékvese a metasztázisok predilekciós helyei, de nyirokcsomókba, lépbe és vesékbe is szórhat a tumor.

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

6. 1. 5. ANGIOGRÁFIA, DSA

A klasszikus angiográfiát a tüdődaganatok diagnosztikájában a részletgazdag lágyrész ábrázolással és kiegészítő angioprogramokkal rendelkező CT és MR váltja fel. Intraarteriális DSA során az a. bronchialisok szelektív katéterezésével ábrázolhatók a daganatot tápláló erek és megkísérélhető palliatív megoldásként embolizációjuk vagy a karcinóma katéteres kemoterápiája.

6. 1. 6. IZOTÓPVIZSGÁLATOK

6. 1. 6. 1. Tüdőszcintigráfia

Az izotópvizsgálatok a morfológiai képalkotás és a pulmonális funkcionális tesztek közt lévő diagnosztikus rést töltik ki. A perfúziós tüdőszcintigráfia elvégzése különösen fontos pulmonectomia előtt. A szcintigrammokból az ép és kóros tüdőrészek összehasonlításával (jobb-bal tüdő, V/Q-scan) következtetni lehet a posztoperatív tüdőfunkciókra, így meghatározható a még megengedett legnagyobb tüdőrezekció mértéke, természetesen a spirometriai adatok egybevetésével. Perifériás karcinómák és AV-shuntok elkülönítésében a perfúziós szcintigrammon látható jelentős aktivitásfokozódás segíthet.

6. 1. 6. 2. Csontszcintigráfia

A csontscan panaszokat nem okozó csontáttétek korai kimutatásában érzékenyebb, mint a hagyományos felvételtechnika, hónapokkal előbb ábrázolhatja azt, de a vizsgálati eredmény nem specifikus. Thoracotomia előtt kisjesztés rákoknál kötelező elvégezni. Panaszos betegnél (csontfájdalom, magas szérum alkalikus foszfatáz, és/vagy Ca) elvégzése szintén indokolt. Tekintettel, hogy kóros izotópdúsulás önmagában nem jelent metasztá-

zist, a csontdestrukció megerősítésére célzott rtg-felvételt vagy kiegészítő CT- vagy MR-vizsgálatot kell végeznünk, szükség esetén biopsziával kiegészítve. Csontvelő szcintigráfia javíthatja a diagnosztikus pontosságot.

6. 1. 6. 3. Egyéb izotópvizsgálatok

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

6. 1. 7. A FDG-PET

Noninvazív staging technika, amely elsősorban nem kisjesztés tüdőrákban kap jelentőséget a primer tumor, a nyirokcsomóáttétek és a távoli metasztázisok feltérképezésében, ha már bronchoszkópia vagy más invazív biopsziás eszközzel a daganat patológiai kimutatása megtörtént. A CT és az MRI pontossága csak kb. 60% (Ak). Ennél lényegesen magasabb (90%) a PET-vizsgálat pontossága (ACR=American College of Radiology, 1999, Brit Thoracic Society, Vansteenkiste, Ak), de még ilyenkor is számolni kell mintegy 10% álpozitivitással és álnegativitással.

A PET-vizsgálat negatív prediktív értéke ugyan közel 100%-os (a diagnosztikai problémát elsősorban a mikrometasztázisok és kisebb mértékben a low-grade daganatok jelentik), de a pozitív prediktív értéke csak 90% körül mozog, ami főleg azzal kapcsolatos, hogy a gyulladásos nyirokcsomók álpozitív leletre vezethetnek. A PET alkalmas a terápia követésére és a recidívák kimutatására is.

6. 1. 8. KÉPFÚZIÓK

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

6. 2. Légzésfunkciós értékhatárok tüdőreszekció előtt

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

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

6. 3. Anyagvételei módszerek

6. 3. 1. BRONCHOSZKÓPIA

Tervezett mellkassebészeti beavatkozások előtt a bronchoszkópos vizsgálat elvégzése kötelező. A beavatkozás célja a megbetegedés természetének tisztázása, az endoszkópos reszekciós szint megállapítása és az egyéb megbetegedések kizárása. A vizsgálat elvégzésének szükségessége sebészi beavatkozás közben is felmerülhet. A beavatkozás eredményességét jelentősen javíthatja, ha a vizsgálatot a mellkasi CT vizsgálat eredményének birtokában lehet elvégezni.

Az endoszkópos látható tumorokban a patomorfológiai verifikáció eredményessége meghaladja a 90%-ot. Ezekben az esetekben kombinált mintavételi eljárások (hörgőkefe, excisio, bronchoalveolaris lavage) alkalmazása a verifikáció eredményességét tovább javítja. Perifériás árnyékokban a találati arány – az elváltozás nagyságától, helyétől és a biopsziás módszerektől és azok kombinációjától függően 20-70%-os eredményt ad.

A napjainkban klinikai kutatás tárgyait képező virtuális bronchoszkópia, autofluoreszcens bronchoszkópia és bronchoszkópos ultrahang módszerek sokat ígérő technikák, amelyek jelenleg klinikai tanulmányok tárgyait képezik és melyek a korai daganat-felismerést és a pontosabb stádiumba-sorolást próbálják elősegíteni.

6. 3. 2. PERTHORACALIS TÚBBIOPSZIA

Bronchoszkóppal el nem érhető perifériás tüdőelváltozásoknál a perthoracalis vékonytű biopsziát alkalmazzuk. Megfelelő többirányú célzási technikával (képerősítő, ultrahang, CT) elvégzett anyagvétel eredményessége – különösen, ha azt gyors citológiai festéssel kombináljuk – meghaladja a 90%-ot.

6. 3. 2. 1. CT-vezérelt biopsziák

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

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

6. 3. 3. KÖPET CITOLÓGIA

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

6. 3. 4. 1. Sebészi anyagvételei technikák

6. 3. 4. 1. 1. Mediastinoszkópia

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

Indikációja:

- műtét előtt, ha az ellenoldalon megnagyobbodott nyirokcsomó gyanítható (III/a és III/b stádium elkülönítése),
- kisesejtes rákban műtét előtt,
- neoadjuvans kemo- és radioterápia indikációjakor,
- onkológiai operabilitás eldöntésére (1. és 2. régiók nyirokcsomói és az úgynevezett „bulky” nyirokcsomók).

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

6. 3. 4. 1. 2. Video-Thoracoszkópia (VATS)

A VATS segíthet mind a diagnózis, mind a stádium megállapításában, ha ez egyéb módszerekkel nem volt sikeres. Figyelembe kell venni, hogy a vizsgált oldal tüdőkollapszusa mellett végezhető csak el, ezért megfelelő légzési tartalékok esetén javasolható. Segítségével biopszia végezhető a perifériás tüdőelváltozásokból, pleurából, valamint a mediastinális nyirokcsomókból (hátsó mediastinum, ligamentum). Lehetőség van a „T” faktor (tumor kiterjedtsége, T_{3,4}) pontosítására, így a reszekabilitás eldöntésére is.

6. 3. 4. 1. 3. Thoracotomia

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

6. 4. A kivizsgálás menete

A diagnosztikus módszerek sorrendjét, számát a célszerűség, a gyorsaság, a beteg kímélete, a gazdaságosság és hozzáférhetőség szabja meg. A kivizsgálás menete és módszerei az 1. ábrán láthatók.

6. 4. 1. TNM KLASSZIFIKÁCIÓ

A tüdőrák ismételt módosított WHO klasszifikációjának meghatározása a terápia tervezésénél és a prognózis felállításánál döntő jelentőségű. A TNM stádium a betegség folyamán módosul, ezért annak meghatározását ismételtelen szükséges elvégezni (2. táblázat).

T primer tumor

T_x: a primer tumor nem ítéhető meg, vagy kimutathatók malignus sejtek a köpetben, vagy a bronchusmosó folyadékban, anélkül, hogy akár bronchoszkópiával, akár radiológiai vizsgálattal látható volna a tumor.

T₀: primer tumor nem igazolható.

T_{is}: carcinoma in situ.

T₁: a tumor legnagyobb kiterjedése 3 cm vagy kisebb, tüdőszövet vagy visceralis pleura fogja körül, bronchoszkópos vizsgálattal nem mutatható ki infiltráció egy lebenyhörgőtől proximálisan (a főhörgő szabad).

T₂: ● a tumor legnagyobb kiterjedésében 3 cm-nél nagyobb,

- a tumor befogja a főhörgőt, 2 cm-re, vagy annál távolabb a carinától,
- a tumor infiltrálja a visceralis pleurát
- kísérő atelectasia, vagy a hilusig terjedő obstruktív gyulladás, amely azonban nem terjed ki az egész tüdőre.

T₃: bármely méretű tumor, amely közvetlenül ráterjed a következő struktúrák egyikére: mellkasfal (beleértve a sulcus superior tumorait), rekeszizom, mediastinalis pleura, parietalis pericardium; vagy főbronchusban elhelyezkedő tumor, amely 2 cm-nél kisebb távolságban helyezkedik el a carinától disztálisan, de maga a carina nincs beszűrve; vagy a tumor az egész tüdő atelectasiáját vagy obstruktív gyulladását okozza.

T₄: bármely nagyságú tumor, amely infiltrálja a következő struktúrák egyikét: mediastinum, szív, nagyerek, trachea, oesophagus, csigolyatest, carina; vagy tumor malignus pleuralis, pericardialis folyadékgyülemmel, vagy különálló daganatfészkek az azonos tüdőlebenyben.

N nyirokcsomók

N_x: regionális nyirokcsomók nem megítélhetők.

N₀: nincs regionális nyirokcsomó-metasztázis.

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

N₂: metasztázisok az ipsilateralis mediastinális és/vagy subcarinalis nyirokcsomókban:

- 1-es régió: felső mediastinális,
- 2-es régió: felső paratracheális,
- 3-as régió: praetrachealis:
 - 3a régió: elülső-felső mediastinális,
 - 3p régió: hátsó-felső mediastinális,
- 4-es régió: tracheobronchiális,
- 5-ös régió: subaorticus (aorto-pulmonalis ablak),
- 6-os régió: paraaorticus,
- 7-es régió: subcarinalis,
- 8-as régió: paraoesophageális,
- 9-es régió: pulmonális ligamentum,

N₃: metasztázisok a kontralaterális mediastinális, kontralaterális hilusi, ipsi- vagy kontralaterális scale-nus- vagy supraclavicularis nyirokcsomókban.

2. táblázat: A tüdőrák TNM klasszifikációja (Mountain, 1997)

Stádium	T	N	M
Occ. cc.	T _x	N ₀	M ₀
I/A.	T ₁	N ₀	M ₀
I/B.	T ₂	N ₀	M ₀
II/A.	T ₁	N ₁	M ₀
II/B.	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
III/A.	T ₃	N ₁	M ₀
	T ₁₋₃	N ₂	M ₀
III/B.	T ₁₋₃	N ₃	M ₀
	T ₄	bármely N	M ₀
IV.	bármely T	bármely N	M ₁

M áttétek

M_x: a metasztázisok jelenléte nem ítéhető meg.

M₀: nincs metasztázis.

M₁: áttétek kimutathatók. Ide tartoznak a másik – azonos vagy ellenoldali – lebenyben lévő különálló daganatfészkek is.

Kissejtes tüdőrákban is a TNM klasszifikáció alkalmazandó.

7. A nem kissejtes tüdőrák kezelése

7. 1. Sebészi kezelés

A tüdőrák sebészi kezelésében az elmúlt tíz év szemléleti változást hozott. Egyrészt a TNM- besorolás révén a nem kissejtes és a kissejtes tüdőrák meghatározott algoritmus szerint operálható, másrészt az operálhatóság kritériumai is változtak. Köszönhetően annak az alapvető változásnak, hogy a kemo-radioterápia – sőt egyéb kiegészítő kezelések – a sebészi beavatkozások eredményeit javították, másrészt ezek hatásossága a határtalanul kiterjesztett, ill. onkológiailag kétséges esetekben a sebészi beavatkozással azonos eredményeket nyújt. E szempontok aláhúzzák a klinikai és különösen a sebészi staging pontosságának felelősségét.

Abszolút inoperabilitás

- Hematogén disseminatio a tüdőben,
- pleuritis carcinomatosa bármely formája,
- III/B (T₄ vagy N₃), kivéve carina érintettség,
- távoli áttétek (kivéve lsd. később).

Relatív inoperabilitás

- N. recurrens paresis (bal oldali N₂, jobb oldali Pan-coast),
- phrenicus infiltráció (kp. lebeny, lingua tumor),
- soliter agyi metasztázis sebészi vagy sugársebészeti kezelés után,

- soliter ellenoldali tüdőáttét (azonos lebenyben T₄),
 - v. cava superior infiltrációja,
 - szelektált esetekben szoliter mellékvese, ill. májáttét.
- A tüdőreszekció vezető alapelve ma még egyértelműen lobectomy, ill. pneumectomy végzése, minden tumoros szövet komplett eltávolításával. Ma már elfogadottnak tekinthető, hogy az előzőekben hangsúlyozott komplett reszekcióra törekvés mellett az ún. palliatív műtétek lehetősége is növekszik.

Ma hazánkban és még sok civilizált országban a VATS szerepe a tüdőrák kezelésében sem technikailag, sem onkológiailag nem egyértelműen tisztázott. Tüdőreszekció esetén a vezető onkológiai alapelv egyértelműen lobectomy, ill. pneumectomy végzése, minden tumoros szövet komplett eltávolításával (a hörgőplasztikák, ill. anasztomózisok onkológiailag elfogadható elektív beavatkozások). A tüdőtakarékos reszekciók elsősorban funkcionális okok miatt kerülhetnek szóba.

7. 1. 1. „0” stádiumú tüdőrák (in situ carcinoma) esetén a tervezett reszekció lobectomy, de onkológiailag az izolált hörgőreszekció is megfelelő módszer. A sebészi beavatkozás a legkedvezőbb késői eredménnyel jár (80% feletti 5 éves túlélés).

7. 1. 2. I. II. stádiumban a komplett reszekció jó esélyt ad a gyógyulásra, az öt éves túlélés az I. stádiumban 50-70%-os lehet, míg a II. stádiumban 40% körüli. Ez utóbbi esetekben vagy lokális recidíva (elsősorban lap-hám cc.), vagy nyirokrendszeri propagáció (főleg adenocarcinoma-nál) jelenik meg. A klinikai és sebészi stagingben az N₂-t kell kizárni. N₁ esetén az adjuváns kezelés értéke még vitatott.

7. 1. 3. III/A. stádiumban előrehaladott daganat áll fenn, elsősorban az operabilitás és reszekálhatóság eldöntése pontos klinikai, majd sebészi és patológiai stádium-meghatározást kíván. N₂ gyanú esetén a nyirokcsomó-státusz patológiai megítéléséhez leggyakrabban mediastinoszkópia szükséges. Intrakapszuláris nyirokcsomó áttét esetén napjainkban legelfogadottabb sebészi kezelési taktika a preoperatív kemoterápia (neoadjuváns vagy indukciós kezelés) bevezetése. Az ún. „downstaging” mindig az N-státuszra vonatkozik, a T változása (regressziója) az eredeti reszekciós szintet mai álláspontunk szerint nem befolyásolhatja. A várhatóan 50% feletti remisszió, esetleg változatlan állapot („stable disease”) mellett thoracotomia jön szóba, ill. következik.

A várható 5 éves túlélés 25-40% között kedvezőnek tekinthető, de ezt a posztoperatív adjuváns kezeléssel együtt (kemoterápia folytatása, esetleg radioterápiával kombinálva) lehet elérni. Ennek mellőzése esetén, csak a sebészi reszekcióval jóval szerényebb eredmények várhatóak (5 éves túlélés 20% alatt). Ugyanakkor szembe kell nézni azzal a ténnyel, hogy a multicentrikus értékelések alapján a posztoperatív mortalitás és morbiditás is valamelyest magasabb. A súlyos vérköpés, nagy, lokális fájdalom, septicus állapotot okozó

tumor-tályog inkomplett eltávolítása (palliatív műtét) nemcsak az életminőséget javítja, hanem a beteg életét is meghosszabbítja. Továbbá ez után már elvégezhetővé válik az adjuváns kezelés is.

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

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

7. 1. 4. A III/B. stádium nem minden esetben jelent onkológiai inoperabilitást. A carina tájéki tumorok pneumectomyval, vagy izolált carina reszekcióval operálhatók. Jóllehet a mortalitás magas (akár 15-20%), de az 5 éves túlélés megközelíti a 20%-ot. V. cava superior érintettség, csigolyatest destrukció esetén szelektált esetekben az életminőség javítására palliatív műtétek szóba jöhetnek. A pitvarreszekció, ill. rekesz irányába végzett kiterjesztések onkológiai értéke és a késői eredmények szerények, ezek indikációja nagyon kétséges.

7. 1. 5. A IV. stádiumú tüdőrák alapvetően nem sebészi eljárással kezelendő. Ugyanakkor bizonyos jól válogatott esetekben az interdiszciplináris gyógyítás a tüdőreszekció lehetőségét is felveti. A tüdőrák szoliter agyi metasztázis esetén egyéb szervi propagáció kizárása mellett elvileg reszekálható, az 5-éves túlélés megközelítheti a 20%-ot. Természetesen az agyi metasztázis (radio) sebészi kezelésével kombinálva. Ugyancsak helye lehet a sebészi terápiának a tüdőrák szoliter mellékvese és ritkán májmetasztázisok megjelenése mellett is. Ma már kategorikusan nem jelent onkológiai kontraindikációt a tüdőrák szoliter tüdőáttéte sem (azonos lebenyben T₄, más megjelenésben M₁). A tüdőreszekció(k) után a várható 5 éves túlélés 20-25%-ot is elérheti! Az alapelv, hogy a tüdőrák szoliter metasztázisai mellett a reszekciótól csak akkor várható kedvező késői eredmény, ha a primer daganatot komplett (radikális) műtéttel lehetett eltávolítani!

7. 1. 5. Recidív tüdőrákok vonatkozásában kijelenthetjük, hogy a nyirokrendszerben recidiváló folyamat az onkológiai alapelvek szerint nem sebészileg kezelendő! A re-reszekció indikációjának algoritmus a metasztázis sebészetben alkalmazott elvekhez igazodik. A re-intervenció nem technikai kérdés, hanem a komplex onkoterápia alapelveit kell, hogy kövesse!

7. 1. 6. Szinkron tüdőtumorerőfordulása 1% körül van. Sokszor nehéz elkülöníteni a szinkron kettős megjelenést a szoliter metasztatizistól. Az onkológiai kiterjesztésnek ebben az esetben sincs értelme. Emiatt helyesebb döntés akár kétoldali lokalizáció esetén is az együlésben végzett rezekció. Az 5 éves túlélés 20-25% között várható.

7. 2. Sugárkezelés

7. 2. 1. A TÜDŐRÁK SUGÁRKEZELÉSÉVEL

SZOROSAN ÖSSZEFÜGGŐ ISMERETEK

A besugárzás helyi terápiás eljárás, amelynek indikációjához, tervezéséhez és adekvát kivitelezéséhez elengedhetetlen az anatómiai/patológiai, élettani/kórelélettani, valamint a sebészeti információk ismerete (Japan Lung Cancer Society). Ezek közül is kiemelt jelentősége van a stádiumot, a mellkasi nyirokkeringést, az eltávolított nyirokcsomók tokját, a rezekciós vonalat és a pleurális mosófolyadékot jellemző adatoknak. Emellett a beteg általános állapota, kísérőbetegségei (következményként a tüdőfunkciója) is fontos tényezők a sugárkezelés indikációja szempontjából.

A tumoros folyamat kiterjedésének meghatározása a képalkotó eljárások, ill. patológiai mintavétel segítségével lehetséges. A CT és MR-módszer korábban említett korlátjai, valamint a PET vizsgálat hazai elérhetőségének nehézségei miatt jelenleg a sebészeti beavatkozások (mediastinoszkópia vagy műtét) biztosíthatnák a nyirokcsomó-staginget.

A patológiai stagingre a sugárterápia szempontjából különösen nagy szükség lenne, ugyanis annak hiányában (még a hagyományos képalkotó vizsgálatok mediastinális negativitása esetén is) a mediastinum elektív besugárzására kényszerülünk, ami jelentősen megemeli a sugárzásból eredő korai és késői morbiditást. Az Egyesült Államokban a szisztematikus mediastinalis disszekció abszolút elvárás az adekvát terápiás döntés kialakításához, Magyarországra ugyanakkor a patológiai nyirokcsomó-staging csaknem teljes hiánya jellemző.

A sebészeti beavatkozásokat követően minden esetben fontos tudni, hogy honnan és hány pozitív nyirokcsomót távolítottak el, ugyanis a radiogén mellékhatások csökkentése érdekében az a legfontosabb jelenlegi trend, hogy a mediastinális besugárzást igyekeznek csak a patológiailag érintett nyirokcsomó-csoportokra korlátozni.

A tüdőrákok jellemzően egymás után betegítik meg az egyes nyirokcsomó-állomásokat, hangsúlyozni szükséges azonban, hogy ugrások is előfordulhatnak. Így a hilaris nyirokcsomók negativitása esetén is mintegy 20%-ban előfordul, hogy a mediastinumban már vannak (esetleg csak mikroszkopikus méretű) nyirokcsomóáttétek (Keller Ann Thorac Surg). A nyirokterjedés legfontosabb, említést érdemlő jellegzetessége az, hogy

a bal oldali tüdőrákok viszonylag korán adnak áttétet a jobb oldali nyirokcsomócsoporthoz (pl. a jobb supraclaviumban levő, laphámkarinóma szövettanú nyirokcsomóáttét occult primer tumora gyakran a bal tüdőben helyezkedik el).

Daganatos nyirokcsomók esetén igen fontos információ a nyirokcsomó tokjának jellemzése (látható-e extracapsularis tumorterjedés), ugyanis tokáttörés mellett az érintett nyirokcsomó-állomásra kiegészítő („boost”) dózis indikált a sugárterápia során.

A műtétet követően makroszkópos és mikroszkópos vizsgálattal egyaránt meg kell határozni a rezekciós vonalak állapotát (infiltráltak-e vagy nem) és azt, hogy az infiltráció hány mm-re található a rezekciós vonaltól. Legfontosabb a bronchus beszűrttségének a megadása, mivel a daganatterjedésnek ez a fő útvonala. Az újabb tanulmányok adatai alapján a hörgőben a pozitív rezekciós vonal előfordulása 2-4% között mozog (Ghiribelli, Massard).

Ha a rezekciós vonal és a makroszkóposan látható tumor között <1 mm a távolság, akkor 100%, 2-5 mm-es távolság esetén 30%, 5-10 mm esetén 15% és 10-20 mm közötti távolság mellett már csak 5% valószínűséggel találhatók daganatsejtek (Kayser). Más adatok szerint a mikroszkopikus méretű góccok 95%-a adenocarcinoma esetén 8 mm-en, laphámkarinóma esetén pedig 6 mm-en belül helyezkednek el a daganathoz képest (Giraud, 2000).

Sugárterápiás szempontból pozitív rezekciós vonalról beszélünk, ha a daganat elérte a sebszéleket vagy ha a sebszél 10 mm-re megközelítette. Mivel a mikroszkopikus méretű daganatos góccok 10 mm-en túli előfordulási gyakorisága csak ≤5%, ezért a sugárterápiás gyakorlatban a makroszkóposan látható daganat körül 10 mm-es biztonsági zóna tervezése általában elégséges. Spiculált megjelenésű primer góc, valamint kifejezett nyirok- és vénás inváziót mutató tumoroknál (Giraud, 2000) a mikroszkopikus kiterjedés feltételezett mértékét célszerű nagyobbra választani.

A bronchusokon kívül viszonylag gyakran találunk pozitív sebszéleket perifériás daganatoknál a mellkasfal közelében, ill. a hilus-mediastinum tájékán levő tumoroknál a mediastinum szöveteiben is.

A pleurális mosófolyadék vizsgálata a mellhártyán bekövetkező disszemináció tisztázása érdekében szükséges, és a pozitivitás a továbbiakban csak palliatív kezelési indikációt, s azon belül is elsősorban kemoterápiát jelent. A beteg általános állapotát is figyelembe kell venni a lehetséges sugárkezelési módzatoknál. Vezér-elvként le lehet szögezni, hogy jó általános állapot mellett jön csak szóba a nagyobb térfogatok besugárzása (így az elektív indikációk), valamint a kemoterápiával való kombináció.

Rossz általános állapot esetén kisebb térfogatok irradációja, valamint a citosztatikumok elhagyása a jellemző (a dózist lehetőleg nem szabad csökkenteni).

A jó általános állapot definíciója: $\geq 70\%$ Karnofsky-index (Karnofsky) és $< 5\%$ testsúlyvesztés.

A sugárterápia szempontjából fontos az egy másodpercre eső felszírozott expirációs volumen (FEV_1) értéke is. Az alacsony (< 700 ml vagy $< 30\%$) FEV_1 -es betegekben a sugárkezelés térfogatát mindenképpen csökkenteni kell, amire a háromdimenziós (3D) CT-alapú tervezés a legalkalmasabb (a dóziscsökkentés nem fogadható el).

Mérlegelendő a besugárzott térfogat redukciója 1200-1700 ml (40-50%-os) FEV_1 mellett is. A sugárkezeléshez a kemoterápia konkurens vagy szekvenciális módon kapcsolódhat. A konkurens radiokemoterápia többnyire valamivel jobb lokális kontrollt és hosszabb túlélést eredményez. A konkurens kezelés további előnye a szekvenciális adással szemben az, hogy nem jelent idővesztést, ugyanakkor toxikusabb. Ez utóbbi következtében csak jó általános állapotú beteg ellátására alkalmazható.

7. 2. 2. POSZTOPERATÍV SUGÁRKEZELÉS

Célja

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

Evidenciák

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

Nyirokcsomó-régió- és tumorágy-besugárzás

A posztoperatív besugárzás indikációja:

- indokolt a primer tumor helyének (beleértve a mellkasfalat) és a nyirokcsomók posztoperatív besugárzása azoknál a betegeknél, akiknél a lokális és regionális kiújulás valószínűsége (és az abból eredő halálozás kockázata) a klinikai adatok alapján jelentős, mert a besugárzás csökkenti a lokális és regionális kiújulást (és ezzel növeli a túlélést); ezek a következő szituációk: a tumor közel van a sebszélhez vagy érinti azt, a hilaris (bizonyos esetekben) és a mediastinális nyirokcsomókban tumoros érintettség mutatható ki, de az nem bulky-jellegű (tehát a távoli áttétképződés miatti halálozás valószínűsége nem jelentős, ellenkező esetben ugyanis a lokális/regionális besugárzásnak tulajdoníthatóan a halálozás nem csökkenne, mert a betegnek már úgyis lenne távoli áttéte, ami a kórlefolyás során halálókká válna);

- ha nem történik patológiai mediastinális staging, akkor a hagyományos képalkotó vizsgálatok (CT, MRI) negativitása esetén is elektív besugárzásban kell általában részesíteni a mediastinumot.

A posztoperatív besugárzás kontraindikációja:

- nincs szükség a posztoperatív mediastinális nyirokcsomó besugárzásra a pT_{1-3} pN_0 és a pT_{1-2} pN_1 , negatív rezekciós vonallal operált esetekben.

Külön kiemeljük, hogy a T_3 tumorok kuratív rezekálását követően (negatív rezekciós vonal, pN_0) nem indikált a besugárzás. Kivételt jelent a pT_3 pN_0 sulcus superior tumor, amelyben ilyenkor is ajánlott a tumorágy besugárzása, ugyanis definíció szerint e betegségekben olyan kiterjedt környezeti tumoros infiltrációról van szó, amelyet nem lehet biztonsággal az épsben eltávolítani.

Sugárterápia a műtét előtti mellkasfali érintettség esetén

A daganatoknak csupán 5%-a érinti a mellkasfalat. A probléma viszonylagos ritkasága következtében nincs elég beteg ahhoz, hogy jelentősebb számú randomizált tanulmányt végezhesse. Ezen kívül a tesztelhetőség is problematikus, ugyanis jó kórjelslátú, lehetőleg nyirokcsomóáttét nélküli vagy csak minimális számú/tumormennyiségű nyirokcsomóáttéttel rendelkező beteg kiválasztására lenne szükség bármilyen kérdés helyes felvetéséhez és megválaszolásához.

Sugárterápia pozitív rezekciós vonal esetén

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

A sugárterápia dózisa

50-50, 4 Gy a standard adjuváns dózis (a dózisértéket végig inhomogenitás-korrektció nélkül adjuk meg), napi 2-1, 8 Gy frakcióban és minden mezőt naponta kezelve. A dózis eszkalálásának eldöntése individuális. Műtét előtt kimutatható mellkasfali érintettség, extrakapszuláris nyirokcsomó-érintettség, pozitív rezekciós vonal, R_2 -rezekció esetén további 5-15 Gy boost-dózis adása indokolt.

7. 2. 3. A MARGINÁLISAN REZEKÁBILIS DAGANATOK SUGÁRKEZELÉSE

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

A fentiekkel ellentétben a kemoterápiát és sugárkezelést is alkalmazó, neoadjuváns vizsgálati karokon a betegek daganatspecifikus túlélése jobbnak bizonyult a

pusztán besugárzást tartalmazó karokénál (ACR 1999b, Albain, Pisch és Malamud 1993, Pisch 1995, Sridhar).

Az ilyen típusú kezelések jelenleg intenzív klinikai vizsgálatok tárgyát képezik, ugyanis a műtét előtt alkalmazva növelhetik a rezekabilitást (alacsonyabb TN-kategóriába kerülés, down-staging révén). A kemoterápia szekvenciális és konkurens alkalmazása egyforma túlélési eredményeket ad, ugyanakkor viszont nagyobb a toxicitás a konkurens karon. Ez utóbbi miatt kizárólag jó általános állapotú beteget lehet konkurens radio-kemoterápiával kezelni, rossz általános állapot vagy súlyos kísérőbetegségek esetén csak önálló sugárkezelés javasolható.

7. 2. 4. AGRESSZÍV NEM SEBÉSZI KEZELÉS

(I-III/B STÁDIUM)

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

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

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

A SUGÁRTERÁPIA DÓZISA

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

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

7. 3. Kemoterápia

A nem kissejtes tüdőrák kemoterápiára kevésbé érzékeny daganat. A jelenlegi álláspont szerint a nem kissejtes tüdőrákban megfelelő indikációval, a komplex kezelés részeként alkalmazott, meghatározott ideig és megfelelő dózisban adott platina bázisú, kombinált szisztémás kemoterápia alkalmazása szelektált betegcsoportban indokolt. A szelekció kritériuma a betegek jó általános állapota.

A nem kissejtes tüdőrák citosztatikus kezelésében hatékony hagyományos gyógyszerek: cisplatin, carboplatin, vindesin, vinblastin, ifosfamid, mitomycin, etoposid, epirubicin. Az utóbbi évtizedben számos új hatékony kemoterápiás szer került kipróbálásra nagy nemzetközi randomizált klinikai vizsgálatok keretein belül. Ezek a taxánok (paclitaxel, docetaxel), gemcitabine, vinorelbine és a camtothecin analógok.

7. 3. 1. PREOPERATÍV KEMOTERÁPIA

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

7. 3. 2. ADJUVÁNS KEMOTERÁPIA

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

7. 3. 3. KOMBINÁLT KEMO-RADIOTERÁPIA

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

7. 3. 4. IV. STÁDIUMÚ BETEGEK KEMOTERÁPIÁJA

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

A kemoterápia hatékonyságának megítélése legalább két ciklus után lehetséges, majd a második kemoterá-

pia után 3-4 héttel restaging vizsgálatok szükségesek. A terápiás válasz függvényében dönthetünk a további kezeléssel. Újabb adatok szerint első választásként négy ciklus kemoterápiánál többet nem érdemes adni (ASCO, 2001).

7. 3. 5. MÁSODIK VÁLASZTÁSKÉNT ADOTT KEMOTERÁPIA

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

7. 4. A nem kissejtes tüdőrákos betegek követése

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

8. Kissejtes tüdőrák terápiája

8. 1. Kemoterápia

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

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

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

8. 1. 1. RECIDÍVA, PROGRESSZIÓ

Ha a remisszió három hónapig, vagy annál tovább tart, az eredeti hatékony kombináció visszaadása szükséges. Hatékony lehet az CAV/ECO kezelés után (lisd. melléklet) adott platina és/vagy ifosfamidos kombináció, vagy bármelyik kombináció után monoterápiában alkalmazott topotecan kezelés. A második választásként

adott kemoterápiával elérhető terápiás válasz jóval alatta marad az első választásként elérhető terápiás válasznak és a túlélési mutatók is szerények, ezért a költség hatékonysági mutatók figyelembe vétele ebben az esetben is indokolt.

8. 2. A kissejtes tüdőrák sugárkezelése

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

8. 2. 1. A „KORLÁTOZOTT” KITERJEDÉSŰ

BETEGSÉG STANDARD SUGÁRKEZELÉSE

Dozírozás a mellkasban:

- napi $1 \times 1,8$ Gy, az összdózis 54-56 Gy, minden harmadik héten kemoterápiával;
- napi $2 \times 1,5$ Gy, legalább 6 órás időközönbséggel, az összdózis 45 Gy. Az első és harmadik héten kemoterápia, főleg ciszplatin és etoposid (a taxán-származékok adása még kísérletes). A kezelés időigénye és mellékhatásai számottevőek, így a kezelési séma hazai alkalmazása egyelőre nem reális.

8. 2. 2. PROFILAKTIKUS KOPONYABESUGÁRZÁS

Komplett remisszióba került betegekben 15×2 Gy (Auperin, Carney).

8. 2. 3. AZ ELŐREHALADOTT BETEGSÉG KEZELÉSE

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

8. 3. Sebészi kezelés

A kissejtes tüdőrák sebészi kezelésében a limited és extenzív besorolás némi kaotikus megítéléssel járt. Talán a legtöbb mellkassebész az 1970-es évek elejétől következetesen kitartott a TNM rendszer alkalmazása mellett. Ma is ez a sebészi indikáció vezető elve. Alapelve az, hogy az onkológiai operabilitást elsősorban az N-státusz határozza meg. A kedvező eredmények N₀-nál várhatóak, de N₁-nél sem kell kategorikusan elvetni a reszekció lehetőségét. N₂-nél azonban a műtét értelmetlen, a beteg sorsát akár kedvezőtlenül is befolyásolhatja. A daganat tipizálása után a pontos sebészi staging-gel az N-státuszt kell meghatározni. Ezt követően a műtetre alkalmas folyamat esetén neoadjuvans kezelést szükséges kezdeni, majd a klinikai re-staging

és extratorakális propagáció kizárását (koponya CT/MR, csontscintigráfia, hasi UH/CT) követően kerülhet sor a torakotómiára. A posztoperatív kezelés (kemó-, radioterápia) a komplex terápia része. A fenti protokoll után 15-20%-os, vagy kedvezőbb 5-éves túlélést remélhetünk a sebészileg is kezelt betegeknél.

8. 4. A kissejtes tüdőrákos betegek követése

Fél éven át 2 havonta, majd másfél éven át 3 havonta, majd 3 éven át félévente javasolt az anamnézis felvétele, fizikális vizsgálat és mellkas röntgen elvégzése. A mellkasi CT helye a betegek követésében vitatott. Egyéb vizsgálatok végzése a betegek tünete és panaszai alapján indokolt.

9. A pleura malignus mesotheliomája

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

9. 1. Tünetek

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

9. 2. Patológia

A betegség korai stádiumában mellkasi folyadék mellett multiplex csomók észlelhetők a fali pleurán. Ezek összefolyása után a pleura diffúzan egyenetlenül meg-

vastagszik. A tumor beborítja és infiltrálja a tüdőt, a rekeszt, a pericardiumot, a szívet és az ellenoldali pleurát. Az érintett oldali mellkasfél zsugorodik. A hasban folyadék, a peritoneumon tumoros göbök jelennek meg. Hisztológiailag a diffúz, malignus mesothelioma 1/ epithelialis, 2/ mesenchymális és 3/ kevertsejtes típusra osztható. Az esetek fele epithelialis.

9. 3. Diagnosztika

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

9. 4. Stádiumbeosztás és prognózis

Az átlagos túlélés a betegség stádiumától (3. táblázat) függően két és tizennégy hónap között mozog. Fiataloknál és nőknél, valamint epithelialis típusban a prognózis valamivel kedvezőbb.

9. 5 Terápia

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

9. 5. 1. SEBÉSZI KEZELÉS

A malignus pleuralis mesothelioma sebészi kezelése az egyetlen lehetőség, hogy hosszú távú túlélést remélhessünk. A kiterjesztett pleuro-pneumonektomiák mortalitása 10% alatt elfogadható. Az I-II stádiumú folyamatok esetén érdemes akár kiterjesztett műtétet, akár korlátozott kiterjesztésű reszekciót végezni. Elsősorban az epithelialis tumorok reszekciója jön szóba. A késői eredményeket befolyásolja a nyirokcsomó érintettség is. Az öt éves túlélés a reszekált betegek között jó esetben is csak 10-15% lehet.

9. 5. 2. KEMOTERÁPIA

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

9. 5. 3. RADIOTERÁPIA

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

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

Stádium	A mesothelioma kiterjedése
I.	A tumor az azonos oldali pleuraűrön belül van, ill. a tüdön, pericardiumon és rekeszen nem terjed túl
II.	A tumor a mellkasfalat és a mediastinumot is beszűri, thoracalis nyirokcsomó metasztázisok lehetnek
III.	A tumor a rekeszen át a peritoneumra terjed, ellenoldali pleurális érintettség, ill. extrathoracalis nyirokcsomó metasztázis is kimutatható
IV.	Távoli hematogén metasztázisok

10. A tüdőrák szupportív és palliatív kezelése

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

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

A nem agresszív kezelés egyrészt azt jelenti, hogy a beteg nem kap kemoterápiát, másrészt a besugárzás térfogatát a lehető legnagyobb mértékben csökkentik a radiogén mellékhatások visszaszorítása érdekében. Dózisredukció csak igen rossz általános állapotú betegben javasolható, mert jelentősen rontja a túlélés esélyeit. A palliatív, teljes dózisz sugárterápia alkalmazásának létjogosultsága azzal magyarázható, hogy a betegek túlélése ezzel az eljárással statisztikailag szignifikáns módon javítható (ACR, 2000b).

A 3D konformális tervezés csökkenti a toxicitást és növeli a leadható daganatölő dózist, de ehhez fel kell adni a nyirokregiók elektív besugárzását (csak a makroszkóposan látható primer és áttéti daganatszövetet látják el). Egyelőre azonban nem bizonyított, hogy a fentiekben részletezett sugárterápiás stratégia növeli-e a daganatspecifikus túlélést. Ennek ellenére a jó általános állapotú beteg magas összdózisz kezeléséhez minden esetben követelmény a CT-alapú tervezés. Az új frakcionálási sémák és a brachyterápiával történő kombinált alkalmazás eredményességére vonatkozóan további prospektív randomizált tanulmányok szükségesek.

A palliatív célú (dyspnoe, köhögés, posztobstruktív pneumónia, tüdő-kollapszus vagy atelectasia miatt végzett), csökkentett dóziszú külső sugárkezelés esetén a 40 Gy/2 Gy, ill. a 30 Gy/3 Gy megszakítás nélkül adott besugárzás hasonló eredményre vezet. A kemoterápia hozzáadása nem javítja tovább a túlélést az egyedüli sugárkezeléshez képest.

Az endobronchialis brachyterápiára vonatkozóan csak kevés prospektív, randomizált tanulmány ismeretes. A beavatkozás elsősorban az obstrukciós tüneteket javítja, így ilyen esetekben indikált. Obstruktiiv tünetek esetén az egyedüli külső sugárterápiával vagy az egyedüli brachyterápiával végzett palliáció közül valamivel jobb túlélési eredményre vezet az egyedüli brachyterápia, de statisztikailag nem szignifikáns a különbség. A két módszer kombinált alkalmazása jobb túlélést eredményez, mint egyetlen sugárterápiás modalitás alkalmazása (Nag, Langendijk).

Ha a kezelés során kemoterápiát is alkalmaznak, akkor a definíció szerinti „nem agresszivitás” kérdésessé válik. Néha mégis adnak ilyenkor kevésbé toxikus citosztatikumokat, amelyek a tanulmányok többségében statisztikailag szignifikáns módon növelték a túlélést (Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group, Shepherd), de ugyanakkor a mellékhatások is jelentősnek bizonyultak.

Tumoros eredetű pleurális folyadékgyülem esetén a betegeket inkább kemoterápiával kezdik kezelni (mert effektívebben képes daganatölő hatást kifejteni, ill. a folyadékgyülem a sugárterápia szempontjából kontra-indikációt jelent). A fájdalmas, T₄-es léziók tüneteit inkább egyedüli sugárkezeléssel enyhítik (mintsem egyedüli kemoterápiával), mert az irradiáció nem kissejtes tüdőrákban gyorsabban hat, mint a citosztatikumok.

Az inoperábilis hörgőrákos betegek jelentős részében az obstrukciós pneumonitis (szekunder pneumónia) alig befolyásolható tüneteket tart fent, mint láz, nehézlégzés, köhögés. Ha a szűkület a tracheában és nagyhörgőkben van, bronchoszkópon keresztül végzett lézer reszekció átmeneti ideig drámai javulást eredményezhet. A vérzéscsillapításon túl a daganat nagy része evaporizálható, a tumor mögötti váladékpangás megszüntethető.

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

A tumoros hörgőszűkület oldására, ill. az egyéb módszerekkel felszabadított lumen biztosítására endobronchialis közelbesugárzás végezhető. Bronchoszkóposan bevezetett katéterbe juttatott sugárzó izotóppal annak aktivitása, a szűkület hossza és lokalizációja, a kezelni kívánt szöveti mélység függvényében egyedüli brachyterápia formájában kuratív célkitűzéssel 3-6×5-7,5 Gy, palliatív célkitűzéssel 2-4×6-10 Gy közölhető az ép szöveti sugárterhelés elkerülésével (Marsiglia, Nag, Macha).

10. 2. Panaszt okozó mellkasi folyadékgyülem

A mellkasi folyadék okozta dyspnoe pleurodesissel, punkcióval vagy pleuroperitonealis pumpával kezelhető.

Pleurodesis panaszt okozó, teljesen leszívható folyadékgyülem esetén végezhető, ha a beteg a punkció után megkönnyebbül, és a tüdő kitágul. A pleurodesishez talkum, doxycyclin, vagy tetracyclin használható tartós mellkasi szívás mellett. Nem táuló tüdőnél a pleuroperitonealis pumpa jelenthet megoldást, ha nincs ascites.

10. 3. Fájdalomcsillapítás

A tüdődaganatok okozta különböző mechanizmusú fájdalmak csillapítására gyógyszeres, non-invazív eljárások, idegblokádok, idegsebészeti eljárások alkalmaz-

2. ábra: Fájdalomcsillapítás lépcsőzetes elve

	Erős opioid ± nem opioid ± adjuváns
	Gyenge opioid ± nem opioid ± adjuváns
Nem opioid ± adjuváns	

hatók. A legfontosabb a hetven-nyolcvan százalékban hatékony gyógyszeres kezelés. A tumoros fájdalom csillapítása „óra” és „lépcső” (2. ábra) szerint történik (WHO ajánlás).

Az analgetikumok adagját ki kell titrálni, a dózist addig kell fokozatosan emelni, míg a beteg közérzete javul. A WHO ajánlás szerint a fájdalomcsillapítás különböző lépcsőfokai adjuváns analgetikumokkal egészíthetők ki (4. táblázat).

10. 4. Antiemeticus terápia

A citosztatikus kemoterápia leggyakoribb mellékhatása a hányinger, hányás melynek formái az azonnali, elhúzódó és a megelőző típusok, illetőleg ezek kombinációi. Erősen emetogének a ciszplatin tartalmú kemoterápiás kombinációk és a nagy dózist tartalmazó terápiás protokollok. Mérsékelt emetogének a tüdőrák kemoterápiájában alkalmazott kombinációkban és dózisban a carboplatin, adriamycin, epirubicin, cyclophosphamid, etoposid, gemcitabine, taxanok (5. táblázat).

10. 5. Hematológiai toxicitás

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

10. 5. 1. ANÉMIA

Myelosuppresszív kemoterápia, ill. a tumorról összefüggő anémia esetén jó hatékonysággal alkalmazhatók az eritropoetin készítmények, szubkután injekcióban. Az eritropoetin szelektíven fokozza a vörösvértest képzést, ezáltal elkerülhetők a transzfúziós szövődmények. Alkalmazásának határt szab a készítmény magas ára.

10. 5. 2. THROMBOCYTOPÉNIA

A kemoterápia szövődménye lehet a thrombocyták szám kritikus szint alá csökkenése. Jelenleg nem rendelkezünk olyan hemopoetikus növekedési faktorról, amellyel a klinikumban hatékonyan emelni tudnánk a vérlemezke számot.

Jelenleg megoldásként a thrombocyták szuszpenzió adása kínálkozik. <5000/mm³ esetén minden esetben, 6-10.000/mm³ között mérsékelt vérzésre utaló paraméterek esetén, >10.000/mm³ felett a klinikumtól függően javasolt az adása.

4. táblázat: Gyógyszeres terápia lehetőségei

Opioid mentes (minor adalgeticumok)

- szalicilát
- paracetamol
- nem szteroid gyulladásgátlók
- novamidazophen

Gyenge opioidok

- codein
- dihidrocodein
- tramadol

Erős opioidok

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

Adjuváns analgetikumok

kortikoszteroidok, neuroleptikumok, antihisztaminok, benzodiazepinek, antidepresszánsok, antikonvulzív szerek, bisfoszfónátok, kalcitonin

10. 5. 3. NEUTROPÉNIA

A granulocita, makrofág stimuláló növekedési faktor (GM-CSF) serkenti a granulocita és a monocita képződést, a granulocita stimuláló faktor (G-CSF) a granulocita képzésre hat. A kemoterápiára kialakult vérképző szervet érintő nadír (mélypont) általában a 7-14. napon alakul ki (kivéve a nitrosourea származékokat [21. nap]).

A nadír időszakában kialakult IV. fokozatú neutropénia esetén – láztalan betegnél – figyelembe véve a beteg performance státuszát, a neutropénia tartamát is, stimuláló faktor adása indokolt lehet. Lázas neutropénia esetén széles spektrumú antibiotikus kezeléssel együtt való alkalmazása indokolt.

5. táblázat: Antiemeticus terápia összefoglalása

	Szteroid	Szerotonin antago- nisták	Meto- clopra- mid	Anxi- olyti- cum
Erős emetogén kezelés	+	+	+	+
Kp. emetogén kezelés	+	+	+	(?)
Elhúzódó hányás	+		+	
Megelőző hányás				+

1. melléklet: A tüdőrák szövettana

LAPHÁMSEJTES KARCINÓMA

- variánsok:
- papilláris
 - világos sejtes
 - kissejtes
 - basaloid sejtes forma

KISSEJTES KARCINÓMA

- variáns:
- kombinált kissejtes karcinóma

ADENOCARCINOMA

- acináris
- papilláris
- bronchioloalveoláris
 - nem mucinosus (Clara-sejtes – II. pneumocyta típusú)
 - mucinosus (kehelysejtes)
 - kevert mucinosus és nem mucinosus vagy meghatározatlan
- solid adenocarcinoma kevert altípusokkal
 - variánsok:
 - jól differenciált embrionalis adenocarcinoma
 - mucinosus („colloid”) adenocarcinoma
 - mucinosus cystadenocarcinoma
 - pecsétgyűrű sejtes adenocarcinoma
 - világossejtes adenocarcinoma

NAGYSEJTES KARCINÓMA

- variánsok:
- nagysejtes neuroendokrin karcinóma
 - kombinált nagysejtes neuroendokrin karcinóma
 - basaloid karcinóma
 - lymphoepithelioma-szerű karcinóma
 - világossejtes karcinóma
 - nagysejtes karcinóma rhabdoid fenotípussal

ADENOSQUAMOSUS KARCINÓMA

KARCINÓMÁK PLEOMORF SARCOMATOID VAGY SARCOMATOSUS ELEMekkel

- karcinómák orsó-, vagy óriássejtekkkel
- pleomorf karcinóma
 - orsósejtes karcinóma
 - világossejtes karcinóma

carcinosarcoma

pulmonaris blastoma

CARCINOID TUMOR

- típusos carcinoid*
atípusos carcinoid

NYÁLMIRIGY TÍPUSÚ KARCINÓMÁK

- mucoepidermoid karcinóma*
adenoid cisztikus karcinóma
egyéb

NEM OSZTÁLYOZOTT KARCINÓMA

Ostoros: A tüdőrák diagnosztikája és kezelése – Irányelvek 2001

2. melléklet: Performance státusz

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

3. melléklet: Kemoterápiás kombinációk a tüdőrák kezelésében (egy adott protokoll több fázisból állhat)

KEMOTERÁPIA GEM+CDDP PROTOKOLL SZERINT

Protokoll időtartama: 8 nap

Protokollok közti szünet: 13 nap

Fázisok száma: 2

GEM – GEMCITABINE

Adagolás: 1250,0 mg/m²

CDDP – CIS-PLATINUM

Adagolás: 70,0 mg/m²

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

KEMOTERÁPIA GEM PROTOKOLL SZERINT

Protokoll időtartama: 15 nap

Protokollok közti szünet: 13 nap

Fázisok száma: 3

GEM – GEMCITABINE

Adagolás: 1000,0 mg/m²

Ellátási napok a ciklus kezdetétől	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5
Fázisok	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	3
GEM – GEMCITABINE	*							*							*

Ostoros: A tüdőrák diagnosztikája és kezelése – Irányelvek 2001

KEMOTERÁPIA CDDP-VNB PROTOKOLL SZERINT

Protokoll időtartama: 15 nap

Protokollok közti szünet: 15 nap

Fázisok száma: 3

CDDP – CIS-PLATINUM

Adagolás: 80,0 mg/m²

VNB – VINORELBIN

Adagolás: 30,0 mg/m²

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

KEMOTERÁPIA ECO PROTOKOLL SZERINT

Protokoll időtartama: 1 nap

Protokollok közti szünet: 20 nap

Fázisok száma: 1

EPI – EPIRUBICIN

Adagolás: 60,0 mg/m²

CPH – CYCLOPHOSPHAMID

Adagolás: 1000,0 mg/m²

VCR – VINCRISTIN

Adagolás: 2,0 mg

Ellátási napok a ciklus kezdetétől:	1
Fázisok	1
EPI – EPIRUBICIN	*
CPH – CYCLOPHOSPHAMID	*
VCR – VINCRISTIN	*

KEMOTERÁPIA IFO-CARBOPLATIN PROTOKOLL SZERINT

Protokoll időtartama: 1 nap

Protokollok közti szünet: 28 nap

Fázisok száma: 1

IFO – HOLOXAN

Adagolás: 5000,0 mg/m²

CBP – CARBOPLATIN

Adagolás: AUC 6

Ellátási napok a ciklus kezdetétől	1
Fázisok	1
IFO – HOLOXAN	*
CBP – CARBOPLATIN	*

Ostoros: A tüdőrák diagnosztikája és kezelése – Irányelvek 2001

KEMOTERÁPIA PEV PROTOKOLL SZERINT

Protokoll időtartama: 3 nap	Protokollok közti szünet: 25 nap	Fázisok száma: 1
CDDP – CIS-PLATINUM	Adagolás: 30,0 mg/m ²	
EPI – EPIRUBICIN	Adagolás: 50,0 mg/m ²	
ETOP – ETOPOSID	Adagolás: 100,0 mg/m ²	

Ellátási napok a ciklus kezdetétől	1	2	3
Fázisok	1	1	1
CDDP – CIS-PLATINUM	*	*	*
EPI – EPIRUBICIN	*		
ETOP – ETOPOSID	*	*	*

KEMOTERÁPIA CAV PROTOKOLL SZERINT

Protokoll időtartama: 1 nap	Protokollok közti szünet: 20 nap	Fázisok száma: 1
CPH – CYCLOPHOSPHAMID	Adagolás: 1000,0 mg/m ²	
ADM – DOXORUBICIN	Adagolás: 50,0 mg/m ²	
VCR – VINCRISTIN	Adagolás: 2,0 mg	

Ellátási napok a ciklus kezdetétől	1
Fázisok	1
CPH – CYCLOPHOSPHAMID	*
ADM – DOXORUBICIN	*
VCR – VINCRISTIN	*

KEMOTERÁPIA CBP+ETOP PROTOKOLL SZERINT

Protokoll időtartama: 3 nap	Protokollok közti szünet: 25 nap	Fázisok száma: 1
CBP – CARBOPLATIN	Adagolás: AUC 6	
ETOP – ETOPOSID	Adagolás: 100,0 mg/m ²	

Ellátási napok a ciklus kezdetétől	1	2	3
Fázisok	1	1	1
CBP – CARBOPLATIN	*		
ETOP – ETOPOSID	*	*	*

Ostoros: A tüdőrák diagnosztikája és kezelése – Irányelvek 2001

KEMOTERÁPIA CEV PROTOKOLL SZERINT

Protokoll időtartama: 3 nap	Protokollok közti szünet: 18 nap	Fázisok száma: 1
CPH – CYCLOPHOSPHAMID	Adagolás: 1000,0 mg/m ²	
EPI – EPIRUBICIN	Adagolás: 45,0 mg/m ²	
ETOP – ETOPOSID	Adagolás: 80,0 mg/m ²	

Ellátási napok a ciklus kezdetétől	1	2	3
Fázisok	1	1	1
CPH – CYCLOPHOSPHAMID	*		
EPI – EPIRUBICIN	*		
ETOP – ETOPOSID	*	*	*

KEMOTERÁPIA MMC+IFO+CDDP PROTOKOLL SZERINT

Protokoll időtartama: 1 nap	Protokollok közti szünet: 7 nap	Fázisok száma: 1
MMC – MITOMYCIN C	Adagolás: 6,0 mg/m ²	
IFO – HOLOXAN	Adagolás: 3000,0 mg/m ²	
CDDP – CIS-PLATINUM	Adagolás: 70,0 mg/m ²	

Ellátási napok a ciklus kezdetétől	1
Fázisok	1
MMC – MITOMYCIN C	*
IFO – HOLOXAN	*
CDDP – CIS-PLATINUM	*

KEMOTERÁPIA PE PROTOKOLL SZERINT

Protokoll időtartama: 3 nap	Protokollok közti szünet: 25 nap	Fázisok száma: 1
CDDP – CIS-PLATINUM	Adagolás: 100,0 mg/m ²	
ETOP – ETOPOSID	Adagolás: 100,0 mg/m ²	

Ellátási napok a ciklus kezdetétől	1	2	3
Fázisok	1	1	1
CDDP – CIS-PLATINUM	*		
ETOP – ETOPOSID	*	*	*

Ostoros: A tüdőrák diagnosztikája és kezelése – Irányelvek 2001

KEMOTERÁPIA IEC PROTOKOLL SZERINT

Protokoll időtartama: 4 nap	Protokollok közti szünet: 17 nap	Fázisok száma: 1
IFO – HOLOXAN	Adagolás: 1200,0 mg/m ²	
ETOP – ETOPOSID	Adagolás: 75,0 mg/m ²	
CDDP – CIS-PLATINUM	Adagolás: 20,0 mg/m ²	

Ellátási napok a ciklus kezdetétől	1	2	3	4
Fázisok	1	1	1	1
IFO – HOLOXAN	*	*	*	*
ETOP – ETOPOSID	*	*	*	*
CDDP – CIS-PLATINUM	*	*	*	*

KEMOTERÁPIA TAX+CBP PROTOKOLL SZERINT

Protokoll időtartama: 1 nap	Protokollok közti szünet: 20 nap	Fázisok száma: 1
TAX – TAXOL	Adagolás: 175,0 mg/m ²	
CBP – CARBOPLATIN	Adagolás: AUC 6	

Ellátási napok a ciklus kezdetétől	1
Fázisok	1
TAX – TAXOL	*
CBP – CARBOPLATIN	*

KEMOTERÁPIA TAXOTERE+CDDP PROTOKOLL SZERINT

Protokoll időtartama: 1 nap	Protokollok közti szünet: 20 nap	Fázisok száma: 1
TAXOT – TAXOTERE	Adagolás: 75,0 mg/m ²	
CDDP – CIS-PLATINUM	Adagolás: 75,0 mg/m ²	

Ellátási napok a ciklus kezdetétől	1
Fázisok	1
TAXOT – TAXOTERE	*
CDDP – CIS-PLATINUM	*

Ostoros: A tüdőrák diagnosztikája és kezelése – Irányelvek 2001

KEMOTERÁPIA TAXOTERE PROTOKOLL SZERINT

Protokoll időtartama: 1 nap

Protokollok közti szünet: 20 nap

Fázisok száma: 01

TAXOT – TAXOTERE

Adagolás: 75,0 mg/m²

Ellátási napok a ciklus kezdetétől	1
Fázisok	1
TAXOT – TAXOTERE	*

KEMOTERÁPIA TOPOTECAN PROTOKOLL SZERINT

Protokoll időtartama: 5 nap

Protokollok közti szünet: 15 nap

Fázisok száma: 1

TOPO – TOPOTECAN

Adagolás: 1,5 mg/m²

Ellátási napok a ciklus kezdetétől	1	2	3	4	5
Fázisok	1	1	1	1	1
TOPO – TOPOTECAN	*	*	*	*	*

KEMOTERÁPIA MÓDOSÍTOTT PE PROTOKOLL SZERINT KONKURRENS SUGÁRKEZELÉssel

Protokoll időtartama: 8 nap

Protokollok közti szünet: 20 nap

Fázisok száma: 2

CDDP – CIS-PLATINUM

Adagolás: 50,0 mg/m²

ETOP – ETOPOSID

Adagolás: 50,0 mg/m²

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

4. melléklet: Kritikai észrevételek a hazai sugárterápiás elvekről és gyakorlatról

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

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

Elfogadhatatlan az a gyakorlat, amely szerint az opponáló mezők közül csupán az egyiket kezelik naponta (ACR, 1999a-b; 2000a-b; Emami és Graham; Ginsberg; Pass). Ez egyrészt azzal kapcsolatos, hogy jelentős dózishomogenitás jön létre, s így nem érhető el az ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) 50 ajánlása, miszerint a tervezési céltérfigaton (TCT) belül maximálisan +7% és -5% közötti inhomogenitás engedhető meg. Emellett a normális szövetekben két naponta számottevő egyszeri sugárterhelés alakul ki, ami a késői sugárkárosodások kialakulásának egyszeri dózisfrakciótól való igen erős függősége miatt nagyon előnytelen (Emami és Graham). Az opponáló mezők oly módon történő alkalmazása, hogy kuratív sugárkezelés során (51 Gy vagy annál nagyobb érték), napi 3 Gy/frakció (rendszerint egy sugárirányból történő) adása mellett, 24-27 Gy-t követően a hátsó mezőbe gerincblokkot tesznek – teljességgel elfogadhatatlan. Ez egyrészt azzal kapcsolatos, hogy a blokk kitakarja a daganat és/vagy a mediastinum egy részét (Emami és Graham, Pass), s így nem érhető el az ICRU 50 TCT-re vonatkozó, előzőekben említett ajánlása, ugyanis a blokk alkalmazásával az inhomogenitás gya-

korlatilag 100%-ossá válik. A gerincblokk használata az ICRU 50 és 62 definíciói szerint egyet jelent a kuratív célkitűzés palliatívvá válásával, vagyis az elmúlt évtizedekben ily módon kezelt hazai tüdőrákos betegek csak palliatív ellátást kaptak. A másik problémát az jelenti, hogy kuratív kezelésnél frakciónként csak 2 Gy vagy annál kisebb dózis fogadható el a késői sugárkárosodások kialakulásának az egyszeri dózisfrakciótól való igen erős függősége miatt.

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

A posztoperatív adjuváns sugárkezelés során 40 Gy nem elégséges (ACR 1999a; Emami és Graham; Ginsberg). A posztoperatív adjuváns sugárkezelés dózisa 50-50, 4 Gy, naponta 2-1, 8 Gy formájában, más dózifráziás nem fogadható el (ACR 1999a). Bár egyelőre nincsenek megbízható dózis-hatás tanulmányok, a megjelölt összdózisértéknél kevesebb nem adható (The Lung Cancer Study Group). Egyébként az előbb említett összefoglaló cikk adatainak extrapolálása alapján 50 Gy-nél inkább magasabb érték várható, mint alacsonyabb. A hypofrakcionálás 4-4-3-3-2,5 Gy sorrendben nem fogadható el (ACR 1999a-b; 2000a-b), még v. cava superior szindrómában is megfelelőbb a 10×3 Gy-es dózifráziás (lásd az előzőekben említett BED-értékeket). A sulcus superior (Pancoast)-tumor preoperatív kezelése nem adekvát egyedüli, kemoterápia nélküli sugárkezeléssel, ugyanis a randomizált tanulmányok ez ellen szólnak (Shields; Warram; Brit Thoracic Society; ACR 1999b). A műtét előtt alkalmazott 40 Gy (30 Gy) és a posztoperatív 20 Gy (30 Gy) sugárbiológiai megfontolásból sem adekvát terápia (az egy sorozatban leadott dózis nem tekinthető kuratívnak, és a két sorozat dózisainak egyszerű összeadása nem jelenti a kuratív dózis elérését).

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

A kissejtes tüdőrákban 10×3 Gy formájában adott standard (szendvics) sugárterápia nem engedhető meg, mert alacsony dózisonak számít (Ginsberg). E kórfórmában a koponyaprofilaxis dózisa komplett remisszióban nem 10×2 Gy, hanem 15×2 Gy (Auperin, Carney).

Irodalom

1. Ak I., Blokland J. A. K., Pauwels E. K. J. és mtsai.: The clinical value of 18F-FDG detection with a dual-head coincidence camera: a review. *Eur. J. Nucl. Med.* 28, 763-778, 2001.
2. Albain K. S., Rusch V. W., Crowley J. J. és mtsai.: Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J. Clin. Oncol.* 13, 1880-1892, 1995.
3. American College of Radiology: ACR Appropriateness criteria. www.acr.org
4. Angeletti C. A., Mussi A., Janni A. és mtsai.: Second primary lung cancer and relapse: treatment and follow-up. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 9, 607-611, 1995.
5. Aupérin A., Arriagada R., Pignon J-P és mtsai.: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission (with comments). *N. Eng. J. Med.* 341, 476-484, 1999.
6. Bonoma L., Ciccotosto C. és mtsai.: Lung cancer staging: the role of computed tomography and magnetic resonance imaging. *Eur. J. Radiol.* 23 (1), 35-45, 1996.
7. British Thoracic Society and Society of Cardiovascular Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party: Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 56, 89-108, 2001.
8. Carney D. N.: Prophylactic cranial irradiation and small-cell lung cancer. *N. Eng. J. Med.* 341, 524-526, 1999.
9. Csekeő A.: Változások a nem kisjeles tüdőrák (NSCLC) sebészeti kezelésének algoritmusában. *Magy. Onkol.* 44, 203-209, 2000.
10. Dautzenberg B., Arriagada R., Chammard A. B. [Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques]: A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 86, 265-273, 1999.
11. De Vita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A. (szerk.): *Principle and Practice of Oncology*, Lippincott, Philadelphia, 2001.
12. Elizabeth H., Moore M. D.: Technical Aspects of Needle Aspiration Lung Biopsy: A Personal Perspective. *Radiology*. 208, 303-318, 1998.
13. Emami B., Graham M. V.: Lung. In: Perez C. A., Brady L. W. (szerk.): *Principles and practice of radiation oncology* (3rd ed., 1181-1220), Lippincott, Philadelphia, 1998.
14. Encuentra A. L. [GCCB-Spain]: Criteria of functional and oncological operability in surgery for lung cancer: A multicenter study. *Lung Cancer* 20, 161-168, 1998.
15. Ferrigno D., Buccheri G.: Second-line chemotherapy for recurrent non-small cell lung cancer: do new agents make a difference? *Lung Cancer* 29, 91-104, 2000.
16. Fukuoka M.: Japanese experience in the management of advanced NSCLC. *Lung Cancer* 29 (suppl. 2), 133, 2000.
17. Gandhi S., Walsh G. L., Komaki R. és mtsai.: A Multidisciplinary Surgical Approach to Superior Sulcus Tumors With Vertebral Invasion. *Ann. Thorac. Surg.* 68, 1778-1785, 1999.
18. Ghiribelli C., Voltolini L., Paladini P. és mtsai.: Treatment and survival after lung resection for non-small cell lung cancer in patients with microscopic residual disease at the bronchial stump. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 16, 555-559, 1999.
19. Giraud P., Antoine M., Larrouy A. és mtsai.: Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48, 1015-1024, 2000.
20. Green M., Brodin O., Choi N. és mtsai.: Pre-operative and post-operative treatments in Stage III NSCLC. *Lung Cancer* 1, 15-17S, 1994.
21. Guhlmann A., Storck M. és mtsai.: Lymphnode staging in non-small cell lung cancer: evaluation by [18F] FGD emission tomography (PET). *Thorax* 52 (5), 438-441, 1997.
22. Guyatt G. H., Cook D. J., Griffith L. E. és mtsai.: Surgeons, Assessment of Symptoms Suggesting Extrathoracic metastases in Patients With Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 68, 309-315, 1999.
23. Hansen H. H. I. (szerk.): *Textbook of Lung Cancer*, Martin Dunitz, 2000.
24. Hanson J. A., Armstrong P.: Staging intrathoracic non-small lung cancer. *Eur. Radiol.* 7 (2), 161-172, 1997.
25. Harlamert H. A., Mira J., Yassin R. és mtsai.: Distinguishing primary lung adenocarcinomas from metastatic breast adenocarcinomas in cytology specimens using TTF-1 and cytokeratin 7 and 20. *Mod. Pathol.* 10 (1), A185, 1997.
26. Harvey J. C., Bergland R., Pisch J. és mtsai.: Superior results with complete resection of Askin's tumor. *Semin. Surg. Oncol.* 9, 156-159, 1993.
27. Hohn C. K., Shiepers M. A., Seltzer. és mtsai.: PET in oncology: will it replace the other modalities? *Semin. Nucl. Med.* 27 (2), 94-106, 1997.
28. International Commission on Radiation Units and Measurements: ICRU Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy, Bethesda, 1993.
29. Wambersie A., Landberg T. [International Commission on Radiation Units and Measurements]: ICRU Report 62. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy, (Suppl. to ICRU Report 50) Bethesda, 1999.
30. Johnson B. E., Salem C., Nesbitt J. és mtsai.: Limited stage small cell lung cancer treated with concurrent hyperfractionated chest radiotherapy and etoposide/cisplatin. *Lung Cancer* 9 (suppl. 1), 21-26, 1993.
31. Johnson D. H.: Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1, 103-110S, 1997.
32. Kal H. B., El Sharouni S. Y., Struikmans H.: Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lancet* 352, 1385, 1998.
33. Karnofsky D. A., Abelman W. H., Craver L. F. és mtsai.: The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1, 634-656, 1948.
34. Kayser K., Anyanwu E., Vogt-Moykopf I.: Tumor presence at resection boundaries and lymph node metastasis in bronchial carcinoma patients. *Thoracic Cardiovasc. Surg.* 41, 308-311, 1993.
35. Keller S. M., Adak S., Wagner H. és mtsai.: [Eastern Cooperative Oncology Group]: A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIa non-small-cell lung cancer. *N. Eng. J. Med.* 343, 1217-1222, 2000.
36. Keller S. M., Adak S., Wagner H. és mtsai.: [Eastern Cooperative Oncology Group]: Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 70, 358-366, 2000.
37. Kelly K., Bunn P. A.: Is it time to reevaluate our approach to the treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 20, 85-91, 1998.
38. Klastersky J., Schimpff S. C., Senn H. J.: *Supportive Care in Cancer*, Marcel Dekker, 1999.
39. Kris M. G., Pisters K. M. W., Ginsberg R. J. és mtsai.: Effectiveness and toxicity of preoperative therapy in Stage IIIA non-small cell lung cancer including the Memorial Sloan-Kettering experience with induction MVP in patients with bulky mediastinal lymph node metastases (Clinical N2). *Lung Cancer* 1, 47-57S, 1995.
40. Langendijk H., de Jong J., Tjwa M. és mtsai.: External irradiation versus external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Radiother. Oncol.* 58, 257-268, 2001.
41. Laroche C., Wells F., Coulden R. és mtsai.: Improving surgical resection rate in lung cancer. *Thorax* 53, 445-449, 1998.
42. Luketich J. D., Burt M. E.: Does Resection of Adrenal Metastases From Non-Small Cell Lung Cancer Improve Survival? *Ann. Thorac. Surg.* 62, 1614-1616, 1996.
43. Macha H-N., Wahlers B., Reichle C. és mtsai.: Endobronchial radiation therapy for obstructing malignancies: ten years' experience with iridium-192 high-dose radiation brachytherapy afterloading technique in 365 patients. *Lung* 173, 271-280, 1995.
44. Machtay M.: Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lancet* 352, 1384-1385, 1998.
45. Martini N., Burt M. E., Bains M. S. és mtsai.: Survival after resection of stage II non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 54, 460-466, 1992.
46. Marsiglia H., Baldeyrou P., Lartigau E. és mtsai.: High-dose-rate brachytherapy as sole modality for early-stage endobronchial carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47, 665-672, 2000.
47. Massard G., Doddoli C., Gasser B. és mtsai.: Prognostic implications of a positive bronchial resection margin. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 17, 557-565, 2000.
48. Munro A. J.: What now for postoperative radiotherapy for lung cancer? *Lancet*. 352, 250-251, 1998.
49. Mori K., Tominaga K. és mtsai.: Utility of low-dose helical CT as a second step after plain chest radiography for mass screening for lung cancer. *J. Thorac. Imaging* 12 (3), 173-180, 1997.

50. Motta G.: Recent advances in lung cancer surgery in Europe. *Lung Cancer* 16, 1-11, 1996.
51. Mountain C. F.: Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111, 1710-1717, 1997.
52. National Comprehensive Cancer Network: The Complete Library of NCCN Oncology Practice Guidelines, Version 2000.
53. Neoadjuvant therapy for marginally resectable (clinical N2) non-small cell lung cancer (1999b)
54. Non small cell lung cancer collaborative group: Chemotherapy in NSCLC: A metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomized trials. *BMJ* 311, 899-909, 1995.
55. Nonaggressive, nonsurgical treatment of inoperable non-small cell lung cancer (2000b)
56. Non-small cell lung cancer, nonsurgical, aggressive therapy (2000a)
57. Okada M., Tsubota N., Yoshimura M. és mtsai.: Operative approach for multiple primary lung carcinomas. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 115, 836-840, 1998.
58. Pass H. I., Mitchell J. B., Johnson D. H. és mtsai.: *Lung Cancer. Principles and Practice*, Lippincott-Wilkins, 2000.
59. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer (1999a)
60. Pisch J., Villamena P. C., Harvey J. C. és mtsai.: High dose-rate endobronchial irradiation in malignant airway obstruction. *Chest* 104, 721-725, 1993.
61. Pisch J., Malamud S., Harvey J. és mtsai.: Simultaneous chemoradiation in advanced non-small cell lung cancer. *Semin. Surg. Oncol.* 9, 120-126, 1993.
62. Pisch J., Berson A. M., Malamud S. és mtsai.: Chemoradiation in advanced non-small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33, 183-188, 1995.
63. Pisch J., Harvey J. C., Panigrahi N. és mtsai.: Iodine-125 volume implant in patients with medically unresectable stage I lung cancer. *Endocuriether. Hypertherm. Oncol.* 12, 165-170, 1996a.
64. Pisch J.: Radiotherapy. In: Beattie E. J., Bloom N. D., Harvey J. C. (szerk.): *Thoracic surgical oncology* (pp. 51-57), Churchill Livingstone, London, 1996b.
65. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 352, 257-263, 1998.
66. Rowell N. P. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lancet* 352, 1384, 1998.
67. Shields T. W.: Surgical treatment of non-small cell bronchial carcinoma. In: *General Thoracic Surgery* (4th ed., pp. 1159-1188), Williams and Wilkins, USA, 1998.
68. Staging of non-small cell lung carcinoma (1999c)
69. Stamatis G., Eberhardt W., Stüben G. és mtsai.: Preoperative Chemoradiotherapy and Surgery for Selected Non-Small Cell Lung Cancer IIIB Subgroups: Long-Term Results. *Ann. Thorac. Surg.* 68, 1144-1149, 1999.
70. Stermann D. H., Kaiser L. R., Albelda S. M.: Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 504-507, 1999.
71. Shepherd F. A., Dancey J., Ramlau R. és mtsai.: Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 18, 2095-2103, 2000.
72. Shields T. W. Preoperative radiation therapy in the treatment of bronchial carcinoma. *Cancer* 30, 1388-1394, 1972.
73. Speiser B. L., Sprattling L.: Remote afterloading brachytherapy for the local control of endobronchial carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 25, 579-587, 1993.
74. Speiser B. L.: Management of occult carcinoma of the lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 34, 1179-1180, 1996.
75. Sridhar K. S., Thurer R. J., Markoe A. M. és mtsai.: Multidisciplinary approach to the treatment of locally and regionally advanced non-small cell lung cancer: University of Miami experience. *Semin. Surg. Oncol.* 9, 114-119, 1993.
76. Stewart L. A., Burdett S., Parmar M. K. B. és mtsai.: Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lancet* 352, 1385-1386, 1998.
77. The Japan Lung Cancer Society: Classification of lung cancer (1st English ed), Kanehara, Tokyo, 2000.
78. The Lung Cancer Study Group: Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N. Eng. J. Med.* 315, 1377-1381, 1986.
79. Trastek V. F., Pairolero P. C., Piehler J. M. és mtsai.: En bloc (non-chest wall) resection for bronchogenic carcinoma with parietal fixation. Factors affecting survival. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 87, 352-358, 1984.
80. Travis W. D., Colby T. V., Corrin B., Shimosato Y., Brambilla E. [collaborators from 14 countries]: WHO histological typing of lung and pleural tumors (3rd ed.), Genf, World Health Organisation, 1999.
81. Turrisi A. T.: Current perspectives in the treatment of small cell lung cancer. *Lung Cancer* 9 (suppl. 1), 109-117, 1993.
82. Van Houtte P., Rocmans P., Smets P. és mtsai.: Postoperative radiation therapy in lung cancer: a controlled trial after resection of curative design. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6, 983-986, 1980.
83. Van Houtte P.: Progress in Radiotherapy in Lung Cancer: An Overview. *Lung Cancer* 29 (suppl. 1), 176-178, 2000.
84. Vansteenkiste J. F., De Leyn P. R., Deneffe G. J. és mtsai.: Survival and Prognostic Factors in Resected N2 Non-Small Cell Lung Cancer: A Study of 140 Cases. *Ann. Thorac. Surg.* 63, 1441-1450, 1997.
85. Vansteenkiste J. F., Stroobants S. G., De Leyn P. R. és mtsai.: Lymph node staging in non-small cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J. Clin. Oncol.* 16, 2142-2149, 1998.
86. Warde P., Payne D.: Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 10, 890-895, 1992.
87. Warram J.: Preoperative irradiation of cancer of the lung: final report of a therapeutic trial. A collaborative study. *Cancer* 36, 914-925, 1975.
88. Wong C. S., Dyk J., Milosevic M. és mtsai.: Radiation myelopathy following single courses of radiotherapy and retreatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 30, 575-581, 1994.