

SMERNICE ZA NE-KIRURŠKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z RAKOM PLJUČ

pripravili člani tima za pljučne tumorje doc. dr. Matjaž Zwitter, dr. med.,
as. mag. Vilijem Kovač, dr. med. in Marjana Plaper-Vernik, dr. med.

Onkološki inštitut

Ljubljana, december 2000

VSEBINA

1. Povzetek predloga smernic
2. Uvodne pripombe
 - 2.1. Namen in omejitve zapisa smernic
 - 2.2. Vloga bolnika
 - 2.3. Načela kliničnega raziskovanja v naših razmerah
3. Diagnostika
 - 3.1. Diagnostika do verifikacije in ocene operabilnosti
 - 3.2. Diagnostika razširjenosti bolezni
 - 3.3. Ocena delovanja organskih sistemov
 - 3.4. Ocena splošnega stanja bolnika
4. Stadiji po TNM klasifikaciji
5. Zdravljenje
 - 5.1. Podporno zdravljenje
 - 5.2. Ne-drobnocelični rak
 - 5.2.1. Operabilni rak pljuč
 - 5.2.1.1. Kirurško zdravljenje
 - 5.2.1.2. Dopolnilno postoperativno zdravljenje
 - 5.2.2. Inoperabilni ne-metastatski rak pljuč
 - 5.2.2.1. Mejno operabilni tumorji
 - 5.2.2.2. Inoperabilni tumorji, zdravljenje z namenom ozdravitve
 - 5.2.2.3. Inoperabilni tumorji, paliativno zdravljenje
 - 5.2.3. Metastatski ne-drobnocelični rak pljuč
 - 5.2.3.1. Dobra splošna kondicija, majhna do zmerna tumorska masa
 - 5.2.3.2. Slabša splošna kondicija, velika tumorska masa
 - 5.3. Drobnocelični rak
 - 5.3.1. Drobnocelični rak, omejena oblika
 - 5.3.1.1. Kirurško zdravljenje
 - 5.3.1.2. Program kombiniranega zdravljenja s kemoterapijo in obsevanjem
 - 5.3.2. Drobnocelični rak, razširjena oblika
 - 5.3.3. Drobnocelični rak, relaps po citostatskem zdravljenju

1. POVZETEK PREDLOGA SMERNIC

NE-DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK	
OPERABILEN tehnična izvedljivost pljučna funkcija splošna kondicija pristanek bolnika	kirurgija, nato: → R 1, T 3b, N2: <u>standardno zdravljenje:</u> dopolnilna kemoterapija in/ali pooperativno obsevanje <u>ključna študija II-III. faze (PR-1) :</u> pooperativno obsevanje +/- kemoterapija za senzibilizacijo
MEJNO OPERABILEN isti ostali pogoji	<u>ključna študija II. faze (PR-2):</u> preoperativna kemoterapija, nato kirurgija ali radikalna radioterapija
INOPERABILEN TUMOR M 0, brez plevralnega ali perikardialnega izliva, brez prizadetosti supraklavikularnih bezgavk, dobra kondicija, pristanek bolnika	<u>standardno zdravljenje:</u> radikalna radioterapija <u>ključna študija III faze (PR-3):</u> radikalna radioterapija vs. kemoterapija + hiperfrakcionirana akcelerirana radioterapija
RAZŠIRJENA BOLEZEN izbrani motivirani bolniki v odlični splošni kondiciji, merljiva in relativno majhna tumorska masa, pristanek bolnika	<u>standardno zdravljenje:</u> cisplatin-etoposid <u>ključna študija III faze (CECOG-LC1):</u> gemcitabin + cisplatin +/- vzdrževalna terapija <u>ključna študija III faze (PR-4):</u> (plevralni izliv -st IIIb): cisplatin-etoposid x 4, nato opazovanje vs. RT hemitoraksa + interferon <u>ključna študija III faze (PR-5):</u> gemcitabin + cisplatin vs gemcitabin + vinkristin <u>ključna študija III faze (PR-6):</u> gemcitabin + carboplatin +/- vinkristin <u>ključna študija III faze (PR-7):</u> cisplatin + etoposid +/- ifosfamid <u>ključna študija II faze (PR-8):</u> gemcitabin, nizke doze 2 x tedensko
OSTALI BOLNIKI	paliativna radioterapija in podporno zdravljenje

DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK	OMEJENA BOLEZEN	RAZŠIRJENA BOLEZEN
zadovoljiva splošna kondicija, motivirani bolniki	<u>standardno zdravljenje:</u> cisplatin-etoposid + radioterapija + CAV v kompletni remisiji: profilaktično obsevanje CŽS	<u>standardno zdravljenje:</u> cisplatin-etoposid, CAV <u>ključna študija III. faze (PR-9):</u> CAV vs cav-cav OB PROGRESU: kemoterapija II. reda, docetaksel, radioterapija
slaba splošna kondicija	paliativna radioterapija in/ali kemoterapija	podporno zdravljenje, (paliativna kemoterapija)

2. UVODNE PRIPOMBE

2.1. Namen in omejitve zapisa smernic

Smernice postavljajo okvir za standardne postopke v diagnostiki in zdravljenju. Smernice predstavljajo osnovo za nadzor kvalitete dela, za spremljanje uspešnosti zdravljenja in za razpravo o spremembah priporočenih postopkov. Smernice predstavljajo tudi osnovo za racionalizacijo dela in za načrtovanje potrebnih kadrov, opreme in prostorov.

V zapisu smo želeli biti karseda konkretni.

Vnaprej zapisane smernice ne morejo zaobjeti vseh kliničnih situacij. Drugače od tukaj zisanega bomo postopali z bolniki, pri katerih bolezni ne moremo umestiti v standarden okvir in zahtevamo individualen pristop. Odločitev sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju.

Že v naslovu teh smernic smo se odrekli poglobljeni razpravi o kirurškem zdravljenju pljučnega raka. Zapis prav tako ne pokriva pomembnih področij epidemiologije in etiologije pljučnega raka, preventive, presejalnih aktivnosti in diagnostičnih postopkov do verifikacije in ocene operabilnosti bolezni.

V aprilu leta 1997 smo že zapisali smernice za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. V klinični praksi smo te smernice zaradi prostorskih, kadrovskih in finančnih omejitev lahko le delno uveljavili. Predlog novih smernic nastaja zaradi novosti v zadnjih letih in zaradi potrebe po bolj selektivnem razlikovanju med bolniki z možnostmi za ozdravitev in bolniki, pri katerih je realen domet zdravljenja lahko le dobra paliacija. Kritičen pogled na našo dosedanjo prakso odkrije naslednje:

- Radioterapija - indikacije. Predlagamo jasnejše razločevanje: 1. potencialno ozdravljive bolezni; 2. obsevanja s paliativnim namenom (paliacija z radikalno dozo; hitra paliacija; profilaktična paliacija); 3. napredovale bolezni, za katero je najprimernejša medikamentozna simptomatska terapija.
- Radioterapija - obsevalni volumen. Pri radikalnem obsevanju je potrebno ciljni volumen obsevanja vedno določiti s pomočjo CT preiskave (spiralni CT).
- Radioterapija - frakcionacija, skupna doza in skupni čas obsevanja. Študija CHART je pokazala na prednosti hiperfrakcioniranega akcelerinanega obsevanja.
- Radioterapija, časovno usklajevanje s kemoterapijo pri drobnoceličnem raku pljuč: tuje študije so pokazale boljši uspeh pri takojšnjem priključevanju radioterapije.
- Kemoterapija, ne-drobnocelični rak: v zadnjih letih vrsta zbirnih študij prikazuje zmerno izboljšanje rezultatov zdravljenja s citostatiki tretje generacije (gemcitabin, taksani, vinorelbin). Začetna kemoterapija zviša odstotek operabilnosti; kemoterapija pri napredovali bolezni podaljša preživetje. Danes tako ne moremo več mimo teh izkušenj. V prospektivnih študijah bomo iskali najugodnejše načine kombiniranja posameznih metod zdravljenja in hkrati vrednotili rezultate v luči trajanja preživetja in kvalitete bolnikovega življenja.

2.2. Vloga bolnika

Dejstvo, da je bolnikov s pljučnim rakom mnogo in preveč za naše sedanje kadrovske, prostorske in finančne možnosti in da ima večina teh bolnikov slabo prognozo, nas ne sme zapeljati k posplošeni obravnavi. Bolnik s pljučnim rakom ima prav kakor vsak drug bolnik pravico:

- da ga zdravnik s primerno pozornostjo in uvidevnostjo seznanj z diagnozo, s priporočenim zdravljenjem, s stranskimi učinki tega zdravljenja in s prognozo;
- da sodeluje pri odločitvi o načinu zdravljenja; in
- da je deležen za svojo bolezen najprimernejšega in tehnično korektno izpeljanega zdravljenja in nege. Racionalnost v izboru diagnostičnih in terapevtskih postopkov je nujna, vendar naj sledi istim (in ne morda po strožjim) merilom kot pri drugih onkoloških bolnikih ali drugih bolnikih s kroničnimi boleznimi.

2.3. Načela kliničnega raziskovanja v naših razmerah

Pogosto slišimo mnenje, da v naših razmerah ne moremo izvajati originalnih kliničnih študij in da je za nas edina pot vključevanje v mednarodne multicentrične klinične raziskave. Ovire za naše samostojno raziskovanje naj bi bile relativno omejeno število bolnikov in težja dostopnost nekaterih novejših in/ali dragih zdravil.

Sestavljenci teh smernic smo mnenja, da je potrebno poiskati pravo ravnotežje med lastnimi raziskavami in med vključevanjem v mednarodne študije. Pri pljučnem raku, kjer je število bolnikov tudi pri nas relativno veliko in kjer standardno zdravljenje za zdaj ni zadovoljivo, smo mnenja, da so na mestu poleg mednarodnih tudi naše lastne študije. Objave v strokovni literaturi kažejo na pomembna spoznanja, ki izvirajo iz majhnih študij II. faze ali III. faze.

	LASTNE RAZISKAVE	MEDNARODNE ŠTUDIJE
skupno število bolnikov	majhno ali srednje	veliko
pomen za usmerjanje naše klinične prakse	velik	velik
zamudnost pri administrativnem delu za študijo	majhna	velika
afirmacija naše raziskovalne skupine	velika	majhna

V smernicah navajamo vrsto kliničnih študij, ki že tečejo ali pa bi jih želeli zastaviti. Za študije, ki še niso aktivirane, bomo v naslednjih mesecih izdelali podrobne protokole in izpeljali postopek odobritve ter dogovor z morebitnimi sponzorji.

3. DIAGNOSTIKA

3.1. Diagnostika do verifikacije in ocene operabilnosti

sodi v splošno doktrino zdravstvenih postopkov pri bolnikih s pljučnimi boleznimi in je tukaj ne bomo ponavljali.

3.2. Diagnostika razširjenosti bolezni

je odvisna od klinične slike in terapevtskih možnosti ter dilem. Pri bolnikih z domnevno omejeno obliko pljučnega raka, za katere predvidevamo potencialno kurativno zdravljenje, je vedno indicirana tudi CT preiskava prsnega koša in zgornjega abdomna (prikaz jeter in nadledvičnic) s spiralno tehniko (ocena operabilnosti procesa, planiranje radioterapije), UZ abdomna, scintigram skeleta in CT možgan.

3.3. Ocena delovanja organskih sistemov

- | | |
|----------|--|
| pljuča: | - ocena pljučne funkcije (pred kirurškim zdravljenjem ali radikalno radioterapijo) |
| srce: | - EKG; pred kemoterapijo s kardiotsičnimi citostatiki izotopska ventrikulografija (individualna presoja po rizičnih dejavnikih) |
| jetra: | - biokemične preiskave, UZ |
| ledvice: | - biokemične preiskave, pred uvedbo kemoterapije s cisplatinom ali drugimi nefrotoksičnimi citostatiki tudi ECC in/ali renografija |

3.4. Ocena splošnega stanja bolnika

je obvezen del zapisa. Numerično oceno "stanja zmogljivosti" (WHO ali Karnovsky) dopolnjuje besedni opis

- splošnega stanja (prizadetost bolnika zaradi bolezni, splošna kondicija)
- pljučne funkcije v mirovanju in ob naporu
- opisa pokretnosti in ocene, koliko lahko bolnik skrbi zase
- stanja zavesti, psihične kompenziranosti in motiviranosti za zdravljenje
- prevladujočih simptomov bolezni
- prebavnih funkcij, prehranjenosti
- dinamike vsega navedenega v zadnjih tednih.

4. STADIJI PO TNM KLASIFIKACIJI

Uvodni pripombi:

- pri več prisotnih kriterijih velja razvrstitev v najvišjo kategorijo
- razlikovanje podkategorij a in b (TNM Supplement 1993, UICC, Springer 1993) je priporočljivo, ni pa obvezno

T	0	ni znakov primarnega tumorja
	1S	carcinoma in situ
	1	premer < 3 cm
	2	premer > 3 cm; distalni obstrukcijski pnevmonitis ali atelektaza, vendar ne vsega pljučnega krila; zajetje visceralne plevre;
	3a	obstrukcijski pnevmonitis ali atelektaza vsega pljučnega krila, brez drugih kriterijev za T 3
	3b	< 2 cm od karine; direktno vraščanje v torakalno steno, prepono, mediastinalno plevro ali perikard
	4a	direktno vraščanje v mediastinum, srce, velike žile, požiralnik, hrbtenico
	4b	zajetje karine, traheje; plevralni izliv
N	0	brez zajetja bezgavk
	1	zajetje istostranskih bronhopulmonalnih ali hilusnih bezgavk
	2a	zajetje istostranskih mediastinalnih ali subkarinalnih bezgavk
	2b	zajetje istostranskih paratrahealnih ali paraezofagealnih bezgavk
	3a	zajetje drugostranskih mediastinalnih ali hilusnih bezgavk
	3b	zajetje supraklavikularnih bezgavk
M	0	ni oddaljenih zasevkov
	1a	oddaljeni zasevki omejeni na nasprotno stran prsnega koša
	1b	drugi oddaljeni zasevki
R	0	brez znanega ostanka bolezni po operaciji
	1	mikroskopski ostanek tumorja po operaciji
	2	makroskopsko neradikalna operacija

Pri bolnikih z drobnoceličnim rakom pljuč se je uveljavilo preprosto razvrščanje bolnikov v dve skupini:

- Omejena bolezen - bolezen omejena na en hemitoraks in regionalne bezgavke (dopustno zajetje supraklavikularnih bezgavk)
- Razširjena bolezen

Tudi pri drobnoceličnem raku pljuč pa v zadnjih letih priporočajo razvrstitev v stadije po TNM sistemu, ker s tem lahko v skupini z omejeno boleznijo identificiramo bolnike, ki so operabilni.

5. ZDRAVLJENJE

5.1. Podporno zdravljenje

sledi splošnim načelom podpornega zdravljenja v onkologiji, z naslednjimi poudarki:

- ukrepi za ohranjanje in izboljšanje pljučne funkcije: sanacija infekta, pri rizičnih bolnikih preventivna antimikrobna terapija, pri kronični obstruktivni pljučni bolezni bronhodilatatorji, dihalne vaje, ohranjanje splošne telesne kondicije.
- spodbujanje opustitve kajenja, ki znižuje oksiforno kapaciteto krvi, poslabšuje pljučno funkcijo in zaradi hipoksije zmanjša občutljivost tumorja za obsevanje. Poleg tega kaže, da nikotin deluje kot eden od rastnih faktorjev za pljučni karcinom, kar lahko pojasni slabše uspehe zdravljenja pri bolnikih, ki nadaljujejo s kajenjem.

Bolnikovo sodelovanje pri podpornem zdravljenju je eno od meril za motivacijo bolnika in s tem za oceno, ali je bolnik primeren za zahteven program radikalnega zdravljenja. Pripravili bomo zloženko s priporočili za prehrano in z navodili za dihalne vaje in vaje za krepitev splošne telesne kondicije.

Najpogostejši komplikaciji ne-kirurškega zdravljenja pljučnega raka, zaradi katerih moramo občasno prekiniti zdravljenje, sta ezofagitis po obsevanju in pa mielosupresija po citostatski terapiji. Pri spremembah frakcionacije radioterapije, kot jih predlagamo, pričakujemo več bolnikov z akutnim ezofagitisom. Incidenco in trajanje ezofagitisa bomo zniževali s primerno prehrano, s profilaktičnim dajanjem antimikotika (Daktarin oralni gel 4 krat dnevno 1/2 žlice) in v primeru simptomov z Rupurutom. Medikamentozna profilaksa mukozitisa je posebej indicirana pri bolnikih z drobnoceličnim rakom, ki bodo ob obsevanju prejeli tudi kemoterapijo. Lokalno uporabo radioprotektorja ali citokinov, ki ščitijo sluznico, bomo preučevali v okviru študije. Na stopnjo in trajanje mielosupresije bi lahko vplivali s sočasnimi preventivnimi dajanjem hematopoetskih rastnih faktorjev, vendar je bila večina dosedanjih kliničnih študij pri pljučnem raku negativnih in so, presenetljivo, poročale o več trombocitopenijah, večji ne-hematološki toksičnosti in slabšem srednjem preživetju po dodatku rastnih faktorjev (Bunn in sod. 1995). Seveda pa so hematopoetski rastni faktorji indicirani ob visokem tveganju za febrilno nevtropenijo.

5.2. Ne-drobnocelični rak

5.2.1. OPERABILNI RAK PLJUČ

5.2.1.1. Kirurško zdravljenje

Opis podrobnih indikacij in tehnik kirurškega zdravljenja pljučnega raka presega okvir tega zapisa.

5.2.1.2. Dopolnilno postoperativno zdravljenje

je indicirano pri stadiju R 1 in T 3b ter pri stadiju N 2, kadar so prizadete 3 ali več bezgavk v eni regiji in/ali gre za prizadetost bezgavk v več kot eni regiji.

Standardno zdravljenje: Stadij T1-3a, N 2 s prizadetostjo ne več kot 2 bezgavk v eni sami regiji:

Dopolnilna kemoterapija: cisplatin-etoposid.

Shema: dan 1 – 3: cisplatin 30 mg/m²/dan
vepesid 120 mg/m²/dan

krog na 3 tedne.

Standardno zdravljenje: Stadij T3b in ostali bolniki v stadiju N2:

Postoperativno obsevanje. Dnevna doza 2.2 Gy, skupna doza 50.6 Gy v 23 frakcijah. Pri bolnikih z znanim ostankom tumorja (nekompletne resekcije, mikroskopsko neradikalna operacija, stadij N3) se ravnamo po indikacijah za radikalno radioterapijo.

Klinična študija I.-II. faze (PR-1)

Študija pooperativnega obsevanja in kemoterapije za senzibilizacijo. Hipoteza: gemcitabin v nizki dozi deluje kot radiosenzibilizator, poleg tega pa ima tudi sistemski protitumorski učinek. Zdravljenje: postoperativno obsevanje, doza na frakcijo 1.8 Gy, 5 dni v tednu, skupna doza 41.4 Gy (6 bolnikov) in 45 Gy (12 bolnikov) v 4.5 - 5 tednih. V času obsevanja bodo bolniki dobili gemcitabin 100 mg (50 - 60 mg/m²) dvakrat tedensko. Če bo toleranca za to zdravljenje ugodna, bomo v kasnejših letih študijo nadaljevali kot III. fazo in omenjeno zdravljenje primerjali s standardnim postoperativnim obsevanjem.

Pričakovana aktivacija študije: začetek leta 2002.

5.2.2. INOPERABILNI NE-METASTATSKI RAK PLJUČ

5.2.2.1. Mejno operabilni tumorji (T3b, N2a)

V to skupino uvrščamo tumorje, ki bi jih v primeru dobrega odgovora na uvodno zdravljenje lahko zdravili kirurško.

Standardno zdravljenje

Radikalna radioterapija (glej 5.2.2.2)

Klinična študija II. faze (PR-2):

Preoperativna kemoterapija, nato kirurgija ali radikalna radioterapija. Hipoteza: uvodna kemoterapija zviša odstotek operabilnosti in vpliva na mikrometastaze ter s tem izboljša prognozo.

Shema: gemcitabin 1250 mg/m² dan 1 in 8; cisplatin 70 mg/m² dan 1; krog na 3 tedne. Po 2 krogih terapije ocena odgovora na zdravljenje in odločitev za operativno zdravljenje ali radikalno obsevanje.

Pričakovana aktivacija študije: marec 2001. Načrtovano število bolnikov: 20 v letu 2001; 30 v letu 2002; 40 v letu 2003; 40 v letu 2004. Skupaj 130 bolnikov.

5.2.2.2. Inoperabilni tumorji, zdravljenje z namenom ozdravitve (T3b, T4a, T4b brez plevralnega izliva, N2a, N2b, N3a, največji premer tumorja in bezgavk do 10 cm, dobra splošna kondicija)

Standardno zdravljenje

Radikalno obsevanje. Klinični tarčni volumen: tumor in prizadete bezgavke z 2 cm varnostnim robom; 4 cm varnostnega roba v smeri širjenja metastaz. Radikalno obsevanje vedno planiramo s pomočjo CT, po možnosti s spiralno tehniko. Linearni akcelerator, energija 10 MeV ali več. Dnevna doza 2.2 Gy, skupna doza 55 – 59.4 Gy v 5 – 5.5 tednih. Doza na medulo največ 48 Gy.

Klinična študija III faze (PR-3)

Radikalna radioterapija vs. kemoterapija + hiperfrakcionirana akcelerirana radioterapija. Študija teče od februarja 1999 kot faza I-II kombiniranega zdravljenja s hiperfrakcioniranim akceleriranim obsevanjem in kemoterapijo. Predvidoma maja 2001 bomo zaključili študijo I-II faze in jo nadaljevali kot fazo III, ko bomo primerjali to zdravljenje s standardno radioterapijo. Hipoteza: kombinirano zdravljenje je uspešnejše pri lokalni kontroli tumorja in vpliva na oddaljene mikro-metastaze ter izboljša preživetje. Načrtovano število bolnikov: 40 v letu 2001; 60 v letu 2002; 60 v letu 2003. Skupaj 160 bolnikov.

5.2.2.3. Inoperabilni tumorji, paliativno zdravljenje (obsežni T3b, T4a, T4b s plevralnim izlivom, N3b, bolniki v slabši splošni kondiciji)

Standardno zdravljenje

Paliativna radioterapija je indicirana, kadar so izpolnjeni vsi naslednji pogoji:

- jasno izraženi ali grozeči simptomi, ki jih ni moč zadovoljivo ublažiti (ali preprečiti) s simptomatskim medikamentoznim zdravljenjem
- ni kontraindikacij za obsevalno zdravljenje (razpad v pljučnem tumorju, mediastinitis)
- pričakovano preživetje presega dva meseca

Bolnike paliativno obsevamo po preprostejšem postopku in z večjimi enkratnimi frakcijami. Pri izbiri sheme frakcionacije obsevanja upoštevamo bolnikovo splošno kondicijo, razširjenost in prognozo bolezni, volumen obsevanega področja, hospitalno ali ambulantno izvedbo obsevanja. Tipične sheme frakcionacije: 12 x 3 Gy; 6 x 4 Gy; pri večjem volumnu 14 x 2.5 Gy. Pri bolezni, omejeni na prsni koš, lahko v primeru izboljšanja po premoru 2 - 4 tedne dodamo še en teden obsevanja.

5.2.3. RAZŠIRJENI (T3b s plevralnim izlivom; M1) NE-DROBNOCELIČNI RAK PLJUČ

5.2.3.1. Dobra splošna kondicija, majhna do zmerna tumorska masa

Značilnosti bolnikov v tej skupini:

- stanje zmogljivosti (Karnofsky) 70% ali več;
- brez težav, ki zahtevajo nujno lokalno zdravljenje (respiratorna insuficienca ali grozeča respiratorna insuficienca; bolečine zaradi rasti primarnega tumorja ali metastaz);
- brez možganskih metastaz (normalen izvid CT možgan);
- normalna ledvična funkcija (normalen klirens kreatinina), jetrna funkcija (bilirubin ni nad 1.5 x zgornja meja normale);
- motiviranost za zdravljenje.

Standardno zdravljenje

Citostatska terapija, cisplatin-etoposid.

Po 2 krogih ocena učinka zdravljenja in nadaljevanje kemoterapije le pri bolnikih brez progressa bolezni.

Klinična študija III faze za stadij IIIb s plevralnim izlivom (PR-4)

Ta študija predstavlja nadaljevanje študije za bolnike s karcinoma plevre, pri katerih smo primerjali obsevanje hemitoraksa vs. obsevanje + interferon. Randomizirana klinična študija cisplatin-etoposid, 4 krogi, nato pri bolnikih brez progressa bolezni randomizacija opazovanje vs. RT hemitoraksa z intraplevralno ali intramuskularno aplikacijo interferona.

Predvidena aktivacija študije: april 2001. Predvideno število bolnikov: 10 v letu 2001.

Klinična študija III faze (CECOG-LC1)

Randomizirana klinična študija: gemcitabin + cisplatin +/- vzdrževalna terapija z gemcitabinom. Hipoteza: pri bolnikih brez progressa bolezni po 4 krogih terapije s cisplatinom in gemcitabinom bo vzdrževalna terapija z gemcitabinom podaljšala interval do progressa bolezni.

Študija teče od decembra 1999 v okviru kooperativne skupine CECOG in s sponzorstvom firme Eli Lilly. Predvideno število bolnikov: 15 v letu 2001. Konec leta 2001 bo študija predvidoma zaključena.

Klinična študija III faze (PR-5)

Gemcitabin + cisplatin vs gemcitabin + vinkristin. Hipoteza: shema gemcitabin-vinkristin je enako učinkovita in manj toksična od standardne terapije gemcitabin-cisplatin. Študija je nadaljevanje naše študije II. faze gemcitabin-vinkristin (članek v tisku).

Predvidena aktivacija študije: po zaključku vključevanja bolnikov v študijo CECOG-LC1 se bomo po dogovorih s sponzorjem odločili za to študijo ali pa za študijo PR-6 (glej spodaj)

Klinična študija III faze (PR-6)

Gemcitabin + carboplatin +/- vinkristin. Hipoteza: dodatek vinkristina k standardni kombinaciji gemcitabin-karboplatin zviša učinkovitost zdravljenja (odstotek objektivnih remisij, preživetje) in/ali zniža toksičnost terapije (domneven vpliv vinkristina na trombocitopenozo). Študija je nadaljevanje naše študije II. faze gemcitabin-vinkristin.

Predvidena aktivacija študije: po zaključku vključevanja bolnikov v študijo CECOG-LC1 se bomo po dogovorih s sponzorjem odločili za to študijo ali pa za študijo PR-5.

Klinična študija III faze (PR-7)

Cisplatin-etoposid +/- ifosfamid. Hipoteza: dodatek ifosfamida k standardni kombinaciji cisplatin-etoposid zviša učinkovitost zdravljenja.

Predvidena aktivacija študije: junij 2000. Število bolnikov v letu 2001: 10.

Klinična študija II. faze (PR-8)

Osnova študije: MTD za zdravljenje z gemcitabinom je bistveno nižja, če apliciramo citostatik pogosteje. Pri dvakrat tedenski aplikaciji je MTD 60 mg/m², pri petkrat tedenski aplikaciji pa 12 mg/m² za vsak odmerek doze. Protitumorski učinek teh nizkih doz ni znan. Hipoteza: gemcitabin ima pri dvakrat tedenski aplikaciji tudi antitumorski učinek. V študiji II. faze želimo preskusiti shemo 60 mg/m² dvakrat tedensko, neprekinjeno 4 tedne, nato 1 teden pavza.

Predvidena aktivacija študije: april 2001. predvideno število v letu 2001: 10 bolnikov; v letu 2002: 15 bolnikov; v letu 2003: 15 bolnikov. Skupaj 40 bolnikov.

5.2.3.2. Slabša splošna kondicija, velika tumorska masa

Te bolnike bomo zdravili le s podpornim zdravljenjem in s paliativnim obsevanjem.

5.3. Drobnočelični rak

5.3.1. DROBNOCELIČNI RAK, OMEJENA OBLIKA

5.3.1.1. Kirurško zdravljenje

je indicirano pri redkih bolnikih s periferno ležečim tumorjem, N 0 – N 1 in po natančni diagnostiki glede oddaljenih zasevkov. Pri teh bolnikih lahko zdravljenje pričnemo s kirurškim posegom, vendar moramo zagotoviti, da bo bolnik nato čimprej prejel tudi sistemsko terapijo; lahko pa kirurški poseg planiramo po 2. ali 3. krogu kemoterapije. Odlašanje z lokalnim zdravljenjem do zaključka kemoterapije ni priporočljivo.

5.3.1.2. Program kombiniranega zdravljenja s kemoterapijo in obsevanjem

Standardno zdravljenje, dobra splošna kondicija, majhna ali zmerna tumorska masa

Tem bolnikom daje najboljše možnosti dolgotrajnega preživetja uvodna kemoterapija s cisplatinom in etoposidom (PE), ki omogoča takojšnjo priključitev obsevanja primarnega tumorja in regionalnih bezgavk. Po izkušnjah randomizirane kanadske študije priporočajo hiperfrakcionirano obsevanje, tako da interval do nadaljevanja kemoterapije ni predolg. Temu sledi še 1 ali 2 kroga cisplatin-etoposid ter nato 3 do 4 krogi po shemi CAV. Za bolnike v kompletini remisiji zdravljenje zaključimo s profilaktičnim obsevanjem centralnega živčevja.

Program zdravljenja:

dan 1 – 3: cisplatin 30 mg/m²/dan
etoposid 120 mg/m²/dan

dan 8 – 26: radioterapija na področje primarnega tumorja in mediastinuma; pri tumorjih v zgornjih režnjih tudi na supraklavikularne bezgavke. Parametri obsevanja: linearni akcelerator energije vsaj 10 MeV, doza na frakcijo 1.5 Gy, dvakrat dnevno v razmaku 6 ur, skupna doza 45 Gy v 3 tednih. Vkolikor dvakrat dnevno obsevanje ni možno, naj bo dnevna doza 2.2 Gy in skupna doza 48.4 Gy v 22 frakcijah v 4.5 tednih.

dan 29 – 31:
(dan 36 – 38): cisplatin 30 mg/m²/dan
etoposid 120 mg/m²/dan

nato še 4 krogi CAV:

dan 1: ciklofosfamid 1000 mg/m² iv.
adriablastin 45 mg/m² iv
vinkristin 2 mg iv

krog zdravljenja se ponovi na 3 tedne

Ocena remisije (rtg slikanje pljuč, bronhoskopija, kontrolni CT možgan). Indikacija za profilaktično obsevanje centralnega živčevja: kompletna remisija bolezni v torakalnih organih, brez dejavnikov višjega tveganja za poobsevalno levkoencefalopatijo (atrofija možganovine na CT glave; arterijska hipertenzija; ateroskleroza). Parametri obsevanja: telekobalt ali linearni akcelerator energije do 6 MeV, dnevna doza 2.2 Gy, skupna doza 26.4 Gy v 12 frakcijah.

Standardno zdravljenje, slabša splošna kondicija, velika tumorska masa

Zaradi velike tumorske mase je osnovno zdravljenje kemoterapija. Obsevanje velikega volumna bi v zgodnjem obdobju zdravljenja lahko povzročilo resne sopojavae, zato ga odložimo do zaključka kemoterapije. Če ni kontraindikacij, naj bolnik dobi vsaj dva kroga kemoterapije po shemi PE; ostalo je lahko kombinacija CAV. Posebej v uvodnih krogih zdravljenja je potrebno odmerke citostatikov prilagoditi toleranci; pozornost pred "tumor lysis syndrome" (dobra hidracija, alopurinol).

Radioterapija: standardna dnevna doza 2.5 Gy, skupna doza 35 – 45 Gy v 14 – 18 frakcijah.

Profilaktično obsevanje centralnega živčevja je indicirano le pri izbranih bolnikih v kompletni remisiji.

5.3.2. DROBNOCELIČNI RAK, RAZŠIRJENA OBLIKA**Standardno zdravljenje**

Osnovno zdravljenje je kemoterapija. Če ni kontraindikacij, naj bolnik dobi vsaj dva kroga kemoterapije po shemi PE; ostalo je lahko kombinacija CAV. Posebej v uvodnih krogih zdravljenja je potrebno odmerke citostatikov prilagoditi toleranci; pozornost pred "tumor lysis syndrome" (dobra hidracija, alopurinol).

Radioterapija je indicirana le pri izbranih bolnikih (npr. sindrom zgornje vene kave) in do nizke skupne doze – do 30 Gy.

Profilaktično obsevanje centralnega živčevja ni indicirano.

Klinična študija III. faze (PR-9)

V randomizirani klinični študiji bomo primerjali standardno kombinacijo CAV (vsa zdravila na dan 1, krog zdravljenja na 3 tedne) z istimi citostatiki, ki jih razdelimo na dan 1 in dan 8 – kombinacija cav-cav. To kombinacijo smo z uspehom uporabili pri manjšem številu bolnikov, pri katerih smo ocenili, da bi bila standardna kemoterapija po shemi CAV tvegana. Hipoteza: kombinacija cav-cav je najmanj enako učinkovita in hkrati manj toksična od kombinacije CAV.

cav-cav:

dan 1: ciklofosfamid 500 mg/m² iv.
adriablastin 22 mg/m² iv
vinkristin 1 mg iv

dan 8: ciklofosfamid 500 mg/m² iv.
adriablastin 22 mg/m² iv
vinkristin 1 mg iv

Zdravljenje nadaljujemo do skupno 6 krogov terapije. Predvidena aktivacija študije: maj 2001. Število bolnikov: 10 v letu 2001; 15 v letu 2002; 15 v letu 2003.

5.3.3. DROBNOCELIČNI RAK, RELAPS PO CITOSTATSKEM ZDRAVLJENJU

Odločamo se individualno. Pri dobrem odgovoru na primarno kemoterapijo in prostem intervalu več kot 6 mesecev se odločimo za re-indukcijo iste kemoterapije.

Izbrani bolniki bodo vključeni v klinične študije s citostatiki tretje generacije – npr. z docetakselom.