

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14 и 10/15), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О

ЗА МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ СИТНОКЛЕТОЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

Член 1

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при ситноклеточен белодробен карцином.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување при ситноклеточен белодробен карцином е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување при ситноклеточен белодробен карцином по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 17-2632/1
27 февруари 2015 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

СИТНОКЛЕТОЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

МЗД Упатства
Декември 2012

- Инциденца
- Дијагноза
- Одредување на стадиум на болеста и проценка на ризик
- Третман по стадиуми
- Принципи на хемотерапија кај SCLC
- Принципи на радиотерапија кај SCLC
- Мултидисциплинарен тим, следење, палијативна нега и симптоматско лечење
- Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Според груба проценка, инциденцата на белодробниот карцином изнесува 52.5/100 000 годишно, со стапка на морталитет од 48.7/100 000 годишно. Од тоа, инциденцата и морталитетот изнесуваат 82.5 и 77/100 000 кај машкиот, а 23.9 и 22.3/100 000 годишно кај женскиот пол. Микроцелуларниот белодробен карцином е застапен со 15-18% од заболените од белодробен карцином. Околу 90% од стапката на морталитет кај машката популација и 80% кај женската популација се поврзани со пушачки навики.

ДИЈАГНОЗА

- Дијагнозата се поставува според начелата на Светската здравствена организација (WHO), од материјал земен со трансторакална пункција, со бронхоскопија или Tru-cut или тенкоиглена биопсија при медијастиноскопија или торакоскопија. Се употребува најмалку инвазивниот пристап. (нндVD)

ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМОТ НА БОЛЕСТА И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

- Стадиумот се одредува по принципите на **Veteran's Administration Lung Cancer Study Group**, како ограничена и/или проширена болест, а врз база на историјата на болеста, физикалниот преглед, рендгенографијата, крвната слика со комплетна лабораторија, ехо или СТ на тораксот и на абдоменот, скен на скелетот, пункција на коскената срцевина, СТ или МР на мозокот. Ако е утврдена екстензивна болест со некое од горенаведените испитувања, треба да се прекине натамошно стејдирање. PET/CT скенирање е од корист за стејдирањето, особено ако терапијата е замислена како куративна. (нндVD)
- Во 1989 **International Assotiation for the Study of Lung Cnacer (IASLC)** го ревидирало VALCSG системот и според него за **ограничена болест** се смета туморско ткиво, ограничено на еден хемиоторакс, со зафатени регионални лимфни жлезди, вклучително и ипси и контралатералните хиларни, супраклавикуларни и медијастинални лимфни жлезди и ипсилатерален плеврален излив. IASLC препорачува примена на 7-та верзија на **TNM AJCC** класификацијата за стејдирање на белодробните карциноми, бидејќи пациентите со **N2-3** болест сигнификатно различно се однесуваат кон терапијата од тие со **N0-1** болест.

Раширена болест

- Таа претставува болест чии тумор(и) се наоѓаат надвор од горенаведените граници, вклучувајќи ипсилатерални белодробни метастази и малигнен плеврален излив.

Третман по стадиуми

Упатства за лекување на ограничена болест

- Рутинска хируршка интервенција кај ограничена болест SCLC не се препорачува (ннд¹-А).
- Треба да се размисли кај пациенти во ран стадиум на SCLC за ресекција, по која би следело екстензивно испитување на стадиумот на болеста (ннд-**D**). Треба да се размисли за примена на адјувантна хемотерапија по ресекцијата на SCLC во ран стадиум.
- Контролата на симптомите и средното преживување се зголемуваат со комбинирана хемотерапија, наспроти монотерапијата. Но и покрај сè, двегодишното преживување е скромно (25%).
- Стандардните режими дури и кај пациентите кои се дијагностицирани хируршки, се базираат на лекови чија основа е **платина** во комбинација со **etoposid**, како Шго е комбинацијата **cisplatin-etoposid** (ннд-**IC**) или **cyclophosphamid-doxorubicin** кои се даваат во 4-6 циклуси (ннд **IA**).
- Etoposid-cisplatin е широко прифатен како модерен хемотераписки режим за раширена болест, особено заради тоа што може да биде комбиниран со конкурентна ирадијација без неприфатлива токсичност. (ннд-**IA**)
- Не се препорачува хемотерапија на одржување по третман со хемотерапевтиците од првата линија.
- Радиотерапијата на градниот кош ја зголемува локалната контрола и преживувањето. Таа би требало да биде спроведена кај сите пациенти со ограничена болест.
- Неколку студии сугерираат **ран почеток на торакалната радиотерапија** за време на хемотерапијата. (ннд-**IB**)
- Изоставувањето на елективна нодална ирадијација, базирана на КТ на белите дробови треба да се прифати со резерва, иако неодамнешни студии укажуваат на исклучително ретка нодална рецидивност. (Ннд- **III**С)
- Кај пациенти со торакални симптоми и добар PS кои имаат локално напреднат карцином на белите дробови и не се погодни за радикална радиотерапија, треба да се размисли за примена на фракционирана радиотерапија со високи дози, како што се 39 Gy/13F. (ннд-**A**)
- При **ограничена болест** стадиум T 1-2 N0 по **евентуалната хируршка ресекција треба да следи адјувантна хемотерапија со профилатичка кранијална ирадијација**. Во преоперативниот стејџинг треба да биде вклучена и медијастиноскопија. (ннд-**III**D)
- Пациенти со торакални симптоми и лош PS кои имаат локално напреднат карцином на белите дробови и не се погодни за радикална радиотерапија, треба да примаат палијативна радиотерапија со режим од 10 Gy/1F или 16 Gy/2F. (ннд-**A**)
- Профилатичката кранијална радиотерапија е индицирана кај пациенти со комплетна ремисија и со ограничена болест и таа го намалува ризикот од развивање на церебрални метастази со продолжување на преживувањето. (ннд-**A**)

Упатства за лекување на раширена болест

- Болеста не е курабилна, со двегодишно преживување од 10%, долгогодишни преживувања се екстремно ретки.
- Метаанализите покажале дека комбинираните хемотерапевтски режими кои содржат платина дале поголем процент на комплетен одговор и продолжено преживување..
- Комбинираната хемотерапија се покажала поефикасна и помалку токсична од монотерапијата, на пр. етопозид перорално.
- Се користат режимите како при ограничена болест- првенствено **цисплатин** или **карбоплатин** со **етопозид** како стандарден третман. (ннд-**IC**)
- Карбоплатинот со етопозид обично се користи при некуративен третман кај раширена болест, за разлика од цисплатинот кој се користеше за куративен третман кај ограничена болест. (ннд-**II**С)

¹ Ннд=Ниво на доказ.

- **Irinotecan** и **топотекан** не се препорачуваат како прва третманска линија. (ннд-IIIС)
- Оралниот етопозид како монотерапија исто така не се препорачува во прва линија. (ннд-IA)

Втора линија на хемотерапија

- Треба да се размисли за примена на втора линија на хемотерапија, во зависност од времетраењето на одговорот, постигнат со првата линија на хемотерапија и PS на пациентот, бидејќи само кај мал број пациенти со релапс на болеста е можен бенефит во преживувањето и квалитетот на живот. (ннд-IIIВ)
- Користа од примена на втора линија на хемотерапија е веројатна само кај пациенти кои имале најмалку шестмесечен период без присуство на болеста по примената на првата линија на хемотерапија. (ннд-А)
- Во проценка на веројатноста за одговор на втората линија хемотерапија се земаат во предвид и резидуалната токсичност и работниот капацитет (ннд-IIIС), а кај пациентите со мала веројатност да одговорат на терапијата, треба да се размисли за примена на палијативна радиотерапија.(ннд-IIIС)
- Како втора линија на хемотерапија кај пациенти со рекурентен SCLC по терапијата со хемотерапевтици од првата линија, може да се употреби топотекан. За употребата на топотекан треба да се размисли ако релапсот на болеста се јавува по временски период од најмалку 60 дена по хемотерапијата со хемотерапевтици од првата линија.
- Одржувачката хемотерапија не покажала никаква предност, заради што таа не се препорачува ниту кај ограничена, ниту кај раширена болест. (ннд-IIIВ)
- Интензивирање на дозата на цитостатиката не се препорачува, освен во клинична студија, било да се работи за ограничена или за проширена болест. (ннд-IIIС)

Терапија кај пациенти во понапредната возраст

- Кај повозрасни болни, возраста и лошата општа состојба се третираат поединечно, 168 студии дале заклучок дека примената на стандардната хемотерапија не треба да се базира исклучиво само на возраста, туку и на перформанс статусот. (ннд-А) Комбинираната хемотерапија може да се применува и над 70 години возраст со PS 0-2. (ннд-А)

Лекувањето на опструкција на вена кава супериор

- Кај пациенти со опструкција на вена кава супериор, предизвикана од SCLC, се препорачува хемотерапија/радиотерапија како иницијален третман, а стентирање во случај на релапс или перзистентна опструкција на вена кава супериор. (ннд-В)

Процена на одговорот

- Процената на одговорот се препорачува најрано да се спроведе на крајот од третманот со повторување на веќе споменатите иницијални радиолошки иследувања. (ннд-D)

Намалување на токсичноста за време на терапијата

- Во систематични прегледи на голем број студии е докажано дека не треба рутински да се користат фактори кои го стимулираат растот на гранулоцити и макрофаги. (ннд-А)
- Амифостин не треба да се користи заедно со цисплатин. (ннд-А)

ПРИНЦИПИ НА ХЕМОТЕРАПИЈА КАЈ SCLC

Хемотераписки протоколи од прва линија

| ЛЕК | ДОЗА |
|-------------------------------|---|
| Cisplatin | 25 mg/m ² , три дена (од првиот до третиот ден) |
| Etoposide | 100 mg/m ² на ден, 3 дена (од првиот до третиот ден) |
| Вкупно 4-6 циклуси, на 21 ден | |

| ЛЕК | ДОЗА |
|-------------------------------|---|
| Carboplatin | AUC 5, само првиот ден, Доза = AUC x (GFR + 25) |
| Etoposide | 100 mg/m ² на ден, 3 дена (од првиот до третиот ден) |
| Вкупно 4-6 циклуси, на 21 ден | |

| ЛЕК | ДОЗА |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| Doxorubicin | 50 mg/m ² |
| Vincristine | 1.2 mg/ m ² (Max = 2 mg) |
| Cyclophosphamide | 1000 mg/ m ² |
| Вкупно 4 циклуси, на 21 ден | |

Хемотераписки протоколи од втора линија

| ЛЕК | ДОЗА |
|-----------|---|
| Topotecan | 1.5 mg/m ² на ден, во период од 5 дена |

ПРИНЦИПИ НА РАДИОТЕРАПИЈА КАЈ SCLC

- Консолидирачка радиотерапија кај ограничена болест го продолжува преживувањето кај оние пациенти кај кои е постигната комплетна или парцијална ремисија по комбинирана хемотерапија. (ннд- **A**)
- Конкурентната радиохемотерапија кај ограничена болест е контрадикторна по прашањето на ефикасноста. Постојат студии кои покажуваат корист за рано вклучување на радиотерапијата. (ннд- **A**). Наспроти нив, постојат студии кај кои нема разлика дали радиотерапијата е вклучена рано или доцна, а и поимот за рано вклучување се разликува помеѓу студиите, (ннд- **A**) Во секој случај, конкурентната хеморадијација ја зголемува токсичноста.
- Хиперфракционирана радиотерапија кај пациенти со ограничена болест се спроведува на два начина:
 1. Split-course на радиотераписка техника во контролната група;
 2. Со вториот се реализираат 45Gy во 25 фракции (5 недели).
- Хиперфракционираниот акцелериран конкурентен хемотерапијски режим се покажал поефикасен, наспроти еднодневниот хемотераписки конкурентен режим (ннд- **A**) (DD 1,5 Gy двапати дневно до TTD 45 Gy, 5- дневна зрачна недела).
- Профилактиска кранијална ирадијација треба да биде понудена кај сите пациенти кои одговориле на првата терапевтска линија, независно дали биле со ограничена или со екстензивна болест (ннд-**IA**), бидејќи таа придонесува за редукција за 73% на ризикот за развиток на церебрални метастази.

МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ТИМ, СЛЕДЕЊЕ, ПАЛИЈАТИВНА НЕГА И СИМПТОМАТСКО ЛЕЧЕЊЕ

Мултидисциплинарен тим

- Мултидисциплинарниот тим (МДТ) се дефинира како група на здравствени и социјални работници од одредени специјалности кои редовно се среќаваат да дискутираат и да усвојуваат планови за третман кај болните со одреден тип на карцином од одредена локализација.
- Сите болни со поставена дијагноза на белодробен карцином треба да имаат третман кој ќе биде воден и планиран од МДТ. Соодветен сервис за здравствена грижа треба да му се понуди на секој болен со белодробен карцином. (ннд- **D**)
- По поставување на дијагнозата и одредување на стадиумот, сите болни со белодробен карцином треба да се разгледаат од МДТ, со цел да се формира индивидуален план на третман кај секој поединечен болен. Тој тим треба да се состои од: пулмолог, радиолог, патолог, торакален хирург, онколог, специјализирана онколошка сестра, здравствени работници за соодветна здравствена нега и фармацевти .

- Дијагнозата, стадиумот и планот на третман треба да му се објаснат на болниот од страна на лекарот и сестрата навреме, јасно и недвосмислено. Болниот има полно право на сите неопходни информации за својата болест.
- Здравствените работници за соодветна здравствена грижа се одговорни за: брз пристап до МДТ, да одговорат на емоционалните, физичките, психолошките и на спиритуалните проблеми и да комуницираат и соработуваат со примарната, секундарната и терцијалната здравствена заштита.
- Треба да се обезбеди обука за комуникациски вештини меѓу МДТ. (ннд- А)

Следење

- Следењето, кое го изведува специјализирана онколошка сестра, треба да биде дополнување на конвенционалното следење за болните со белодробен карцином.
- Треба да се стимулира развој на службата за специјализирани онколошки сестри .
- Следењето, спроведено од специјализирана онколошка сестра, било поефикасно и водело до поголема сатисфакција на болниот, отколку следењето што го спроведувал лекар. (ннд- А)
- Болничкото следење треба да продолжи онаму каде болничкиот третман или специјалистичкиот совет се сè уште потребни или додека трае клиничкото испитување. (ннд- D)
- По операцијата, хирургот треба во почетокот да ги следи сите болни, потоа следењето треба да се спроведе според локалната политика.
- Препораките сугерираат физикален преглед и рендгенографија на 2-3 месеци во првите 2 години, потоа на 6 месеци. Еднаш годишно се препорачува КТ скен. Се препорачува престанок на пушењето.
- По спроведената палијативна терапија, следењето на болниот треба да биде договор меѓу онкологот, пулмологот и тимот за палијативна нега. (ннд- D)
- Пишани и вербални информации при следењето треба да бидат делени меѓу службите за примарна, секундарна и терцијална заштита.

Палијативна нега

- Сите болни со белодробен карцином треба да имаат пристап до специјализиран тим за палијативна нега. (ннд- А)
- Нема доказ која палијативна нега се покажала подобра: домашната, во хосписи или болничката. Сервис за палијативна нега треба да му биде достапен на болен кој пројавил желба да почине во својот дом .

Симптоматско лекување

1. Болните со белодробен карцином презентираат поголемо симптоматско влошување-страдање, во компарација со болните од други малигноми.
2. Првично бодување на симптоматското страдање кога се поставува самата дијагнозата е од корист и овозможува можност клиничката интервенција за нивно подобрување да биде планирана и водена индивидуално.
3. Влошувањето на симптомите е поврзано со психолошко страдање и лош квалитет на живот.
4. Симптомите треба да бидат решавани од страна на цел мултидисциплинарен тим.
5. Не постои доказ дека е потребно следење на асимптоматските пациенти. Употребата на специфичните клинички иследувања се спроведува само при клиничка индикација.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasas S et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. J Clin Oncol 2002; 20: 4665–4672.
2. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. N Engl J Med 1992; 327: 1618–1624.

3. McCracken JD, Janaki LM, Crowley JJ et al. Concurrent chemotherapy/radiotherapy for limited small-cell lung carcinoma: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 892–898.
4. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 476–484. Coordinating authors for the ESMO Guidelines Task Force: E. Felip¹, N. Pavlidis² & R. A. Stahel³
6. Gillenwater HH, Socinski MA. Extensive stage small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, editors. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001.p. 360-75.
7. Simon GR, Wagner H. Small sell lung cancer. *Chest* 2003;123(1Suppl):259S-71S
8. Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomized trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Lancet* 1996; 348(9027): 563-6.
9. Pignon JP, Arriagada r, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327(23): 1618-24.
10. 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* 1992; 10(6): 890-5.
11. De Ruyscher D, Vansteenkiste J. Chest radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer: facts, questions, prospects. *Radiother Oncol* 2000; 55(1): 1-9.
12. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Krook JE, et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2681-91.
13. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340(4): 265-71.
14. Sorensen S, Pijls-Johannesma M,&Felip E: Small cell lung cancer:ESMO Clinican Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann.of Oncol.(Supplement 5) v120-v125*, 2010.

1. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network, February 2005 www.sign.ac.uk**
2. **ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of Small-cell lung cancer, www.esmo.org мај 2010**
3. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години.**
4. **Предвидено е следно ажурирање до мај 2015 година.**