

Стадиране на недребноклетъчен белодробен карцином – нови парадигми

Д-р Милена Енчева

Клиника по белодробни болести, Военномедицинска академия, София

Изданието от 1997 г. на Mountain stage grouping е важно събитие в модерното поведение при недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC) за своето време. Тази TNM класификация позволи на изследователските екипи извършване на кооперативни проучвания на хомогенни популации от пациенти. В последствие излязоха наяве нови терапевтични концепции за някои подгрупи пациенти чрез развиване на нови терапевтични стратегии, включващи комбинирани подходи.

Характеристиките на болестта, прогресът на антитуморната терапия и познанията върху туморната биология претърпяха значително развитие през последната декада. *Postmus et al.* представят интересно предложение, базирано на широка популация от пациенти (n=5592). Новата дефиниция на M-статуса на пациентите с NSCLC има безспорна полза в ежедневната практика и бъдещите клинични проучвания. Новата редакция на система за стадиране, подготвена от Международната асоциация за проучване на белодробния карцином (IASLC), е нетърпеливо очаквана и от клиницисти, и от изследователи (Табл. 1).

Въз основа на валидирана база-данни от пациенти авторите обсъждат три важни препоръки, разгледани в предстоещото седмо издание на стадиращата система: (1) рекласифициране на плевралната дисеминация (малигнен плеврален излив, плеврални огнища) от T4 на M1a; (2) подкласифициране на M1 с допълнителни нодули в контралатералния бял дроб като M1a; (3) подкласифициране на M1 с далечни метастази (вън от бял

дроб/плевра) като M1b. Първото предложение е логично, тъй като пациентите с малигнен плеврален излив са неподходящи за хирургическо лечение и лъчетерапия. Другите две са съвсем новаторски и повдигат важния въпрос дали има нужда от подкласификация на метастазния профил. Ако отговорът е положителен, какъв би бил най-добрият път да се дефинират подгрупи с различна прогноза, изискващи адекватна терапевтична стратегия?

През двете изминали декади метастазният профил на NSCLC се промени значително, за което има три възможни причини: (1) драстично нарастване на белодробния аденокарцином в спектъра на хистологичните варианти със съответстващо нарастване в честотата на NSCLC, прескачайки лимфните възли по посока към хематогенни метастази; (2) подобряването на методите за откриване на метастази и (3) спешна необходимост от ефикасна мултимодална терапия, която да се предложи на пациенти с олигометастатична болест (напр. солитарни мозъчни метастази или метастази в надбъбреци).

Преди да се коментира текущото предложение трябва накратко да се отбележат няколко проблема.

1) NSCLC се характеризира с нестабилност на туморните клетки и експресия на клетъчни механизми на разсейване, дисеминация. Отдавна се знае, че разсеяните малигненни клетки се различават чрез количествени и някои качествени генни експресии, които могат да обяснят способността им да претърпяват

	Пета редакция 1997/2002	Седма редакция 2007	
	Първичен тумор		
Tx	Позитивни малигнени клетки, не се вижда лезия		
T1	<3 cm в диаметър	T1a	≤2 cm
		T1b	>2 до ≤3 cm
T2	>3 cm в диаметър, над 2 cm от трахеалния раздел; дистална ателектаза	T2a	>3 cm до ≤5 cm
		T2b	>5 cm до ≤7 cm
T3	Разпространение към париеталната плевра, гърдната стена, диафрагмата, перикарда; под 2 cm от трахеалния раздел или тотална ателектаза		Вкл. T2 >7 cm; T4 – допълнителни нодули в първоначалния лоб
T4	Инвазия в медиастинални органи, допълнителни нодули в първоначалния лоб, малигнен плеврален излив		Вкл. M1 – допълнителни нодули в друг ипсилатерален лоб
	Метастатично въвлечение		
M0	Няма далечни метастази		
M1	Има далечни метастази, Вкл. допълнителни нодули в друг ипсилатерален лоб и/или контралатерален лоб	M1a	T4 – малигнен плеврален излив; M1 – допълнителни нодули в контралатерален лоб
		M1b	M1 – далечни метастази (извън бял дроб и плевра)

Таблица 1. Седма редакция на TNM-класификацията на белодробния карцином (предложение на IASLC).

бързи промени на фенотипните си качества и прогресия към метастатичен фенотип. Биологичните механизми, основни за стромалната и клоналната експанзия на NSCLC, са толкова сложни, че особеностите на болестта избягват всяко опростяване в клиничния модел на метастатичната болест. Същевременно последните публикации подсказват, че олигометастатичната болест не е необичайна и изисква специфично поведение.

2) Проучванията за NSCLC са развити значително през последната декада. Първо, много институции прилагат магнитен резонанс на мозъка при представянето на пациенти, вземайки предвид честото наличие на асимптоматични мозъчни метастази при не-плоскоклетъчна хистология. Второ, мултицентровото проучване PLUS ясно демонстрира, че добавянето към стандартните изследвания на позитрон-емисионна томография, използваща за маркер *флуоро-2-деокси-d-глюкоза*, (FDG-PET), усъвършенства стадирането и води до избягване на напрасни торакотомии при поне 20% от пациентите, считани иначе за резектабилни. Следвайки това рандомизирано проучване, други автори също демонстрират, че добавянето на компютърната томография (СТ) към PET увеличава броя на пациентите с прецизно стадиран NSCLC. FDG-PET подобрява екстраторакалното стадиране чрез откриване на лезии или техни характеристики, неуловими за конвенционалните образни методи. От друга страна обаче, ентусиазмът от PET спада от наблюдаваните фалшиво положителни резултати при разглеждане на единично контралатерално огнище, поради което при тях се препоръчва хистологична диагноза.

Проучването на *Postmus et al.* е базирано на съответстващи статии и обзори, предлагащи случаите със „сателитни“ ипсилатерални нодули да се преосмислят като: (а) T3, ако нодулът е локализиран в същия лоб, където се развива първичният тумор и (б) T4, ако нодулът е локализиран в друг ипсилатерален лоб. Това предложение изглежда логично. Това становище е в пълно съгласие с последните публикации, съобщаващи анализ върху 6525 болни с интрапулмонални метастази, подложени на хирургична резекция за NSCLC. Липсва разлика в преживяемостта при пациенти със сателитни метастатични нодули в същия лоб, сравнени с пациенти със сателитен нодул в различен лоб. Стадиращата група от 1997 г., която дефинира сателитен нодул в друг ипсилатерален лоб като M1, вероятно надценява влиянието на тези особености като негативни прогностични детерминанти. Следваща стъпка трябва да бъде отговорът дали пациенти с T4, дефинирани като сателитни ипсилатерални нодули, отговарят на комбинирана модална терапия, включваща хирургия и адювантна химиотерапия.

Подкласификацията на хематогенните метастази на M1a и M1b, характеризирани с далечни метастази извън бял дроб или плевра и свързана с лоша прогноза, може сериозно да се дискутира. Безспорно тя има прогностична стойност, вземайки предвид корелацията ѝ с преживяемостта. В миналото са правени опити да се идентифицират различни подгрупи от пациенти според метастатичния им профил. Броят на засегнатите органи или някои специфични места (черен дроб) са считани за индикатори на много лоша прогноза. Обратно, пациенти със солитарни метастази и с резектабилни първични тумори могат да имат добра преживяемост при адекватна мултимодална терапия.

В настоящото предложение на IASLC подкласификацията на метастазния профил на M1a и M1b е първа стъпка, която дава възможност да се изясни поведението при NSCLC. Същевременно в него могат да се видят неочаквани параметри, обясняващи особените разлики в продължителността на живот между двете групи. Някои солитарни контралатерални нодули могат фактически да са втори карцином. Това се подсказва от авторите в следното тяхно твърдение: „Без сравняване на хистологични проби от двете лезии въпросът обичайно остава неуточнен и дори при хистологична идентификация не могат да се изключат два първични тумора.“ Обратното твърдение също е вярно, тъй като фенотипна-

Стагии	Пета редакция 1997/2002			Седма редакция 2007		
Стагий IA	T1	N0	M0	T1a, b	N0	M0
Стагий IB	T2	N0	M0	T2a	N0	M0
Стагий IIA	T1	N1	M0	T1a, b	N1	M0
				T2a	N1	M0
				T2b	N0	M0
Стагий IIB	T2	N1	M0 или	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0	T3	N0	M0
Стагий IIIA	T3	N1	M0 или	T3	N1, N2	M0
	T1, T2	N2	M0	T1, T2	N2	M0
Стагий IIIB	T4	N1 N2	M0 или	T4	N2	M0
	Всяко T	N3	M0	Всяко T	N3	M0
Стагий IV	Всяко T	Всяко N	M1	Всяко T	Всяко N	M1a, b

Таблица 2. Седма редакция на стадиране на белодробния карцином (предложение на IASLC).

та хетерогенност на белодробния карцином може да обясни различията между първичния тумор и метастазите. Затова, приемайки тези пациенти за принадлежащи към подгрупата на M1a, фактически се потвърждава възможността за подобрене на преживяемостта в тази популация. Обратно, подгрупата M1b в повечето случаи се описва като пациенти с доказани метастази, въвличащи в над 43% повече от един орган. Въпреки че статусът за тези пациенти е клинично очевиден, хистологията на метастазата се доказва в подг 1% от случаите.

Много съществена промяна, произтичаща от предлаганото ново стадиране, е преместването на някои описания вътре в даден стадий, които неизбежно пресичат през вече установени терапевтични алгоритми (Табл. 2). Например преместването на най-големия по размер (node negative N0) T2 (T2b при тумор с размер > 5 cm) и тумор с размер > 7 cm (вече T3) от IB към IIA и IIB естествено поставя въпросът дали случаите изискват адювантна химиотерапия след пълна резекция. Големи проспективни рандомизирани проучвания категорично потвърдиха, че големите по размер (node negative) тумори сигнификантно се повлияват от адювантна терапия. Друг случай на променен терапевтичен алгоритъм е прехвърлянето на случаите с допълнителните нодули в друг ипсилатерален лоб от M1 в T4 и преместването на T4 N0 M0 и T4 N1 M0 към IIIA стадий, изискващ т. нар. мултимодална терапия, включително и хирургично лечение.

В заключение може да се твърди, че новата ревизия на IASLC за TNM класификация на белодробния карцином е важна стъпка, която ни доближава към ново и по-ефективно стадиране. Последното, от своя страна, предоставя пред изследователите нови възможности за търсене на адаптирани лечебни подходи при NSCLC.

Литература

1. Mountain CF. Revision in the international item for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717
2. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: in press.