



ZNAČAJ BRONHOSKOPSKIH ISPITIVANJA U TOKU HEMIOTERAPIJE BOLESNIKA SA MIKROCELULARNIM KARCINOMOM PLUĆA

THE IMPORTANT BRONCHOSCOPY EXAMINATION AFTER CHEMOTHER- APY PATIENTS WITH SMALL CELL LUNG CANCER

Danko Živković

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu -Brezovik Nikšić, Crna Gora

SAŽETAK

U rutinskoj medicinskoj praksi, kontrola radiografije pluća i prikaz stanja pacijenata, je uglavnom dovoljan da proveri reagovanje hemoterapije kod SCLC pacijenata, dok se kontrola fiberbronhoskopijom primenjuje na slučajeve kod kojih treba odgovor na potpun terapijski tretman. Cilj i analiza bronhoskopskog i terapijskog odgovora na SCLC se upoređuju sa radiografskim zaključcima u liječenju grudnog koša. Testiranje je izvršeno kod 66 pacijenata sa SCLC, prosečan broj godina - 59. PS (ECOG) was 0-1,2 i 3 u 52,10 i kod 4 pacijenta. Centralna lokalizacija tumora je pronađena kod 51 (77%), dok je periferna lokalizacija zabeležena kod 15 (23%) pacijenata. Dijagnostikovanje bronhoskopijom je pokazalo direktne simptome tumora u 44 (67%) slučajeva, a indirektno su registrovani kod 22 (33%) pacijenta. Primena hemoterapijskog protokola bila je CAV kod 59 i PE kod 7 slučajeva. Nakon 3 Ct tretmana, CR je viđen radiografski kod 21 (32%), PR kod 21 (32%), SD i PD kod 24 (36%) slučajeva. Bronhoskopski, CR je bila prikazana kod 12 (20%), PR kod 32 (48%), SD i PD kod 21 (33%) pacijenata. Prateći sic CT tretmane, kontrola fiberbronhoskopijom je urađena kod polovine slučajeva, a totalna kod 34 pacijenta. Radiografija, CR je nastavljena kod 5 (15%) slučajeva, PR kod 17 (50%) tokom vremena, dok je SD i PD viđena kod 12 (35%) pacijenata. Kontrola fiberbronhoskopski je pokazala CR kod 5 (15%), PR kod 14 (41%), dok je progresija pronađena kod 15 (44%)9 slučajeva. Prosečno vreme preživljavanja pacijenata je uglavnom dovedeno u vezu sa PS pacijentima, i za PS 0-1,2 i 3, bilo je 19, 12 i 9 meseci. Upoređivanje rezultata nakon 3 CT tretmana kod SCLC pacijenata, pokazalo je manje kompletnih i parcijalnih karakteristika tokom fiberbronhoskopske provere u vezi sa radiografijom, a jasnije nakon 6 CT tretmana. Nema kompletne korelacije između evaluacije i radiografije, i odgovora na CT kod SCLC pacijenata.

Ključne riječi: bronhoskopija, SCLC, hemioterapija

SUMMARY

In the routine medical practice, control X-ray of lungs and performance status of patient is generally sufficient to monitor the response to chemotherapy in SCLC patients, while control fiberscopy is mainly indicated in the cases of defining the complete therapeutically response. Object the analysis of bronchoscopes of therapeutically response in SCLC and comparison with radiographic findings of chest. Sixty- six patients with SCLC were tested; mean- age of 59 years .PS (ECOG) was 0-1,2 and 3 in 52,10 and 4 patients, respectively. Centrally localized tumor was found in 51 (77%), while peripheral localized was noted in 15 (23%) pts. Diagnostic bronchoscopy revealed direct tumor signs in 44 (67%) cases, and exclusively the indirect ones were recorded in 22 (33%) patients. The applied chemotherapeutic protocol was CAV in 59, and PE in 7 cases. After 3 CT treatments, CR was seen radio graphically in 21 (32%), PR in 21 (32%), SD and PD in 24(36%) cases. Bonchoscopically, CR was present in 13(20%)PR in 32(48%) , SD and PD in 21 (33%) patients. Following the sic CT treatments, control fiberscopy was performed in half of the cases, a total of 34 pts. Radiographically, CR was maintained in 5(15%) cases, PR in 17 (50%) of the time, while SD and PD were seen in 12 (35%) patients. Control fiberscopic findings showed CR in 5 (15%), PR in 14 (41%),

and progressive findings in 15 (44%) cases. The mean survival time of patients was mostly associated with PS of patients, and for PS 0-1,2 and 3 it was 19,12 and 9 months, respectively. The comparison of findings after 3 CT treatments in SCLC patients shows less complete and more partial responses during fiberoptic checkups in relation to X-ray findings, while it was less pronounced after 6 CT treatments. There is no complete correlation between evaluation of radiographic and endoscopes response to CT in SCLC patients

Key words: bronchoscopy, SCLC, chemotherapy

Pneumon, 2006; Vol 43

Ass. mr sc med. dr Danko Živković -Specijalna bolnica za plućne bolesti i tuberkulozum,
Načelnik Onkološkog odeljenja Bolnice Brezovik, Medicinski fakultet Podgorica

UVOD

Karcinom pluća je po svojoj učestalosti u oboljevanju od malignih tumora na trećem mjestu u svijetu (poslije karcinoma prostate i karcinoma dojke) i obuhvata 14% svih novootkrivenih slučajeva od malignoma (1). Karcinom pluća je vodeći uzrok smrti, 28% od svih smrtnih slučajeva oboljelih od malignih bolesti kod muškaraca i žena, ili oko 6% smrtnosti od svih bolesti.

Karcinom pluća malih ćelija obuhvata 15-25 % svih dijagnostikovanih karcinoma bronha. SCLC se karakteriše velikim malignim potencijalom (velikim mitotskim indeksom) ranim davanjem udaljenih metastaza, dobrim odgovorom na radio i hemioterapiju, pojavom recidiva, malim procentom petogodišnjeg preživljavanja (ispod 5%) kao i lošom prognozom. Preživljavanje od pet godina je postignuto kod manje od 5 % bolesnika sa mikrocelularnim karcinom pluća, nasuprot ostalim histološkim podtipovima, kao što su planocelularni ili adeno karcinom sa stopom preživljavanja od pet godina kod 28% i 17 % (16).

Osobina da brzo rastu i da u momentu otkrivanja već imaju udaljene metastaze svrstalo je grupu mikrocelularnog karcinoma bronha u jednu od najmalignijih bolesti.

Prema klasifikaciji SZO iz 1982. god. mikrocelularni karcinom pluća je podeljen na:

1. Oat - cell tip,
2. Intermedijarni tip,
3. Kombinovani tip.

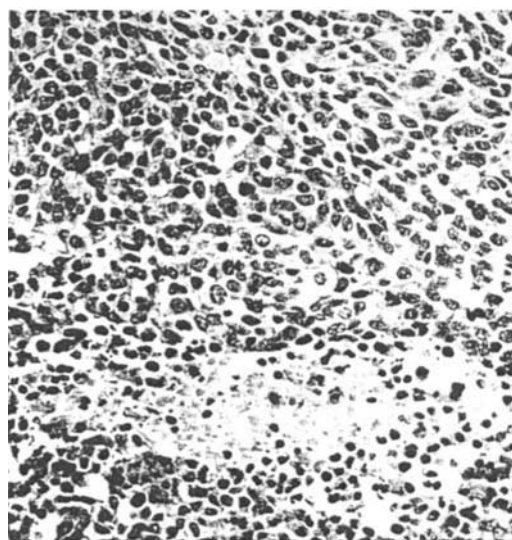
Internacionalna Asocijacija za proučavanje plućnog karcinoma (IASLC) je 1996. g. modifikovala raniju patohistološku klasifikaciju Svetske zdravstvene organizacije (SZO) (4,6). Prema ovoj klasifikaciji SCLC je podijeljen u tri kategorije:

1. Čisti SCLC (ranije *Oat cell tip*),
2. Mešoviti *small cell/large cell carcinoma* (ranije *Intermedijarni tip*),
3. Kombinovani SCLC.

Pure Small Cell Carcinoma (čisti SCLC)

Tumorske ćelije imaju okruglasta, ovalna ili fuziformna jedra sa difuzno rasprostranjenim i svetlim hromatinom i malim neupadljivim jedarcem. Ove tumorske ćelije sa oskudnom citoplazmom su aranžirane u skupine (grozdove). Skupine tumorskih ćelija su odvojene od fibrovaskularne strome dobijajući organizovan crtež.

Nekrotičke promene su povremeno videne u tumorskim ćelijama (Slika 1).



Slika 1. *Pure small carcinoma lung*- tumorske ćelije sa oskudnom citoplazmom i okruglastim hiperhromatskim jedrom proliferišu kao velike nakupine sa nekrotičnim promenama (donja polja) (H&E, originalno uvećanje x 300)

Histološki podtipovi opisani na prethodnim stranicama, ne ponašaju se različito biološki i klinički. *Mixed SCLC* kao i *combined SCLC* imaju lošiju prognozu i veći otpor na terapiju. Praćenje preživljavanja lečenih pacijenata sa SCLC pokazalo je da u odnosu na podtip pacijenti kod kojih je dijagnostikovao čisti SCLC imaju bolju prognozu (duže žive) u odnosu na pacijente sa mešovitim SCLC.

CILJ ISTRAŽIVANJA

1. Osnovni cilj je bronhoskopska evaluacija efekta hemoterapije kod SCLC, komparacija i korelacija endoskopskog nalaza sa radiografskim i kliničkim pokazateljima regresije tumora;

2. Definisane bronhoskopski kompletne remisije malignog procesa uz analize histološkog i citološkog materijala sa mesta primarnog sedišta tumora;

3. Procena prognostičkog značaja bronhoskopskog monitoringa u toku hemoterapije kod SCLC, tj. ukoliko delimična ili kompletna regresija tumora utiče na medijanu preživljavanja i izbor daljih terapijskih postupaka kod ograničene (LD) i proširene forme bolesti (ED).

ISPITANICI I METODOLOGIJA

Studija je obuhvatila 77 pacijenata sa sitnoćelijskim karcinomom koji su lečeni u periodu od januara 1996. do januara 1999. u Institutu za plućne bolesti KC Srbije u Beogradu i u Specijalnoj bolnici za plućne bolesti Brezovik u Nikšiću.

Studija je obuhvatila seriju bronhoskopskih ispitivanja pre tretmana, za vreme tretmana tj. nakon 12. i 24. nedelje terapije kao i kada je postignut potpuni odgovor (CR) na HT ili kada je procenjeno da se radi o progresiji bolesti (ED). Tokom studije urađeno je 234 fiberbronhoskopija (prosečno 3) po pacijentu (granice 1-6).

Svi pacijenti su od prvog dana tj. od postavljanja dijagnoze pa do završetka lečenja su tretirani u ovim Ustanovama. Svi pacijenti su klinički obrađeni-pregledani, svakom pacijentu je urađena hematološka obrada sa diferencijalnom krvnom slikom, biohemijska obrada krvi (elektroliti), funkcionalni testovi jetre LDH, standardni radiogram pluća, UZ abdomena, CT grudnog koša (kod pacijenata sa LD), CT glave i fiberbronhoskopija.

Osnovna dijagnostička metoda tokom studije bila je fiberbronhoskopija. Fiberbronhoskopija je korišćena zbog vizualizacije daleko većeg dela traheobronhijalnog stabla i zbog lakoće ponovnog ispitivanja. Ova dijagnostička metoda rađena je u bronhološkim kabinetima u lokalnoj submukoznoj anesteziji.

Dijagnoza SCLC je postavljena iz:

a) histološkog nalaza dobijenog iz bronhijalne biopsije,

b) histološkim ispitivanjem nalaza sa bronhija dobijenih *brush* biopsijom i lavažom,

c) citološkim nalazom sputuma uzetog posle bronhoskopije.

Izvršena je biopsija sa endobronhijalnih lezija ili sumljivih površina, sa dva do tri mesta, a onda su biopsije tretirane konvencionalnim, klasičnim histološkim metodama. Bronhoskopski nalazi su smatrani patološkim ako je, ili vidljiv endobronhijalni tumor, ili je postojalo endobronhijalno suženje usled infiltracije. Vidljive endobronhijalne lezije su obično biopsirane. Rađena je bronhalna lavaža sa Ringerovim rastvorom.

Svi nalazi bronhijalnih biopsija su obrađeni i pregledani u patohistološkoj laboratoriji Instituta za plućne bolesti KCS Beograd i KBC Crne Gore u Podgorici.

Detaljni podaci o nalazu u toku bronhoskopije, bronhoskopski izgled bronhijalnog stabla, su registrovani na listi podataka, a patološke promene su unošene na dijagramu bronhijalnog stabla.

Na radiogramu grudnog koša kompletan odgovor je definisan kao nestanak celokupnog tumora i njegovih indirektnih efekata. Parcijalni odgovor je definisan kao smanjenje mase tumora više od 50%.

Progresija ili relaps od prethodnog odgovora na HT je definisan kao pojava novih radiografskih ili bronhoskopskih lezija za koje se mislilo da su tumor ili porast od 25% ili više od veličine prethodno postojećih lezija.

Pacijenti su lečeni hemioterapijom i to u početnom tj. primarnom režimu korišćen je CAV protokol u sastavu: -Cyclophosphamide a 1000mg/m² i.v. 1 dan -Doxorubicin (Adriamycin) a 45/m² i. v. 1 dan -Vincristine a 2 mg i.v. 1 dan; a kao sekundarni protokol korišćen je EP i to:

- Etopozide 100mg/m² i.v. 1,2,3 dan
- Cisplatin 25mg/m² i.v. 1,2,3 dan

Hemoterapija je ordinirana u intervalima na tri ili četiri nedelje na odeljenjima za hemioterapiju.

REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Na osnovu kliničkih ispitivanja (*staging*) pacijenti su podeljeni u dve grupe:

Grupa pacijenata sa ograničenom bolešću - 34 pacijenata ili 44,15%
--

Grupa pacijenata sa proširenom bolešću - 43 pacijenta ili 55,84%
--

Od ukupno 77 bolesnika bilo je 69 muških ili 89,6 %. Svi su bili uzrasta od 31 do 75 god. sa prosečnom starošću od 59 godina.

Iz anamnestičkih podataka saznajemo da su 72 bolesnika aktivni pušači sa prosečnim pušačkim stažom od 13,5 god. (3 god-45 god.) i prosečno popušanih 25 cigareta dnevno.

Nakon kliničkog pregleda i procene stanja bolesnika prema tablicama ECOG primećeno je da je 60 bolesnika imalo 0 - 1 PS, 11 bolesnika je imalo 2 PS a njih 7, 3-4 PS.

Tokom dijagnostičkih, a kasnije ni tokom kontrolnih bronhoskopija nije bilo većih respiratornih komplikacija, kao ni endoskopskih masivnih krvarenja nakon biopsija koje bi zahtevale hiruško zbrinjavanje, a nije zabeležen nijedan smrtni slučaj.

Bronhoskopski nalazi pre liječenja sa HT

Od ukupno 77 bolesnika kod kojih je dijagnostikovano SCLC u 98 %. Kombinacija bronhijalnih biopsija, *brush* biopsija i *lavage* dala je pozitivan rezultat, a kod ostala dva pacijenta ćelije SCLC su videne u sputumu posle intervencije, dok je nalaz bronhoskopije bio negativan.

Kod 12 (15,58%) bolesnika rađena je ponovna bronhoskopija (rebronhoskopija) da bi se odredio tip karcinoma, zbog malog uzorka ili nereprezentativnog materijala. U tom slučaju bio je korišćen rigidni bronhoskop sa velikim klještima radi dobijanja adekvatnog materijala.

Postavljanje dijagnoze SCLC postignuto je na sledeći način:

1. <i>Forceps</i> biopsija (FB) je u 79,22 % ili kod 61-og bolesnika bila pozitivana.
2. <i>Brush</i> biopsijom (BB) je dobijen pozitivan nalaz kod 41 bolesnika kod kojih je FB bila pozitivna, kao i kod 8 bolesnika kod kojih je FB bila negativna ili ukupno 63%.
3. Bronhijalno ispiranje (<i>lavage</i>) je u 35,06 % bila pozitivna i to kod 21 bolesnika, kod kojih su i FB i BB bile pozitivne i kod 6 kod kojih je FB i BB bila negativna.
4. Pregledom sputuma nakon bronhoskopije, kod 2 ili u 2,59% bolesnika su nađene ćelije SCLC, a da drugim načinom nije potvrđena bolest.

Fiberbronhoskopija pre HT: direktni znaci tumora

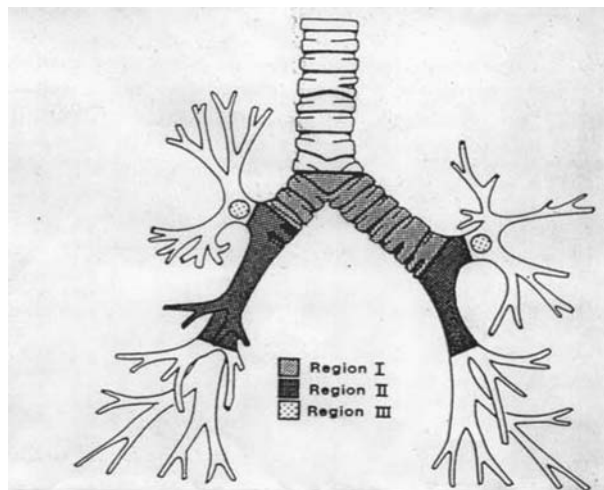
Sve patološke novotvorine videne endoskopski su bile lokalizovane na centralnim bronhijama kod 43 (55,84%) bolesnika i to:

a) Endobronhijalna masivna lezija (novotvorina) u glavnim bronhima kod 21 pacijenta (27,27%) (**region 1.**)

b) Novotvorina lokalizovana u prvoj generaciji bronhija kod 18 pacijenta (23,37%) (**region 2.**)

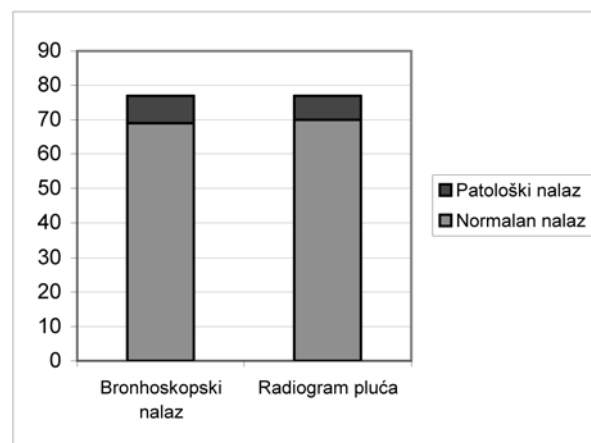
c) Novotvorine lokalizovane na spoju I i II generacije bronhija kod 4 (5,19%) pacijenta (**region 3.**)

Navedena mesta lokalizacije patoloških lezija prikazane su i šematski na slici:



Nalazi FB/RTG pre tretmana HT

Rezultati RTG/FB dati su u tabeli 5.



Od 70 bolesnika sa patološkim RTG, 68 ih je potvrđeno i FB, dok je kod 2 bolesnika bio FB normalan.

Od 7 bolesnika kod kojih je RTG bio normalan FB, nalaz je bio isti kod 6 bolesnika dok su kod jednog videne patološke promene.

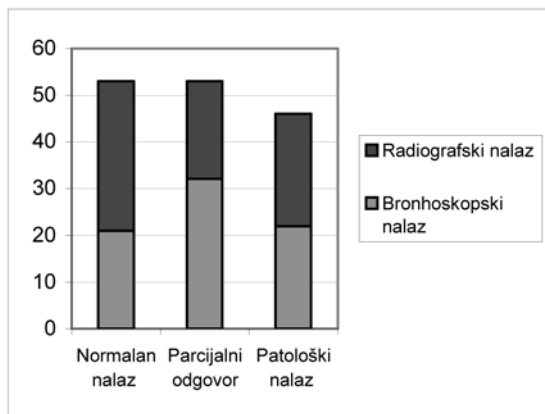
Uočene razlike testirane su binomnim testom i nije dobijena statistički značajna razlika $p=0,379$.

Rezultati RTG/FB dati su u tabeli

Komparacija bronhološkog nalaza sa radiološkim nalazom nakon tri serije HT

		Bronhoskopski nalaz		Radiografski nalaz	
		Ispitanici	%	Ispitanici	%
Normalan nalaz	CR	21	27.27	32	41.56
Parcijalni odgovor	PR	32	41.56	21	27.27
Patološki nalaz	SD/PD	22	28.57	24	31.17
Nalaz nije urađen		2	2.60		
Ukupno		77	100.00	77	100.00

Radi poređenja rezultata dve dijagnostičke metode grupa bolesnika sa PR i SD/PD su svrstani u grupu sa patološkim nalazom.

**Komentar**

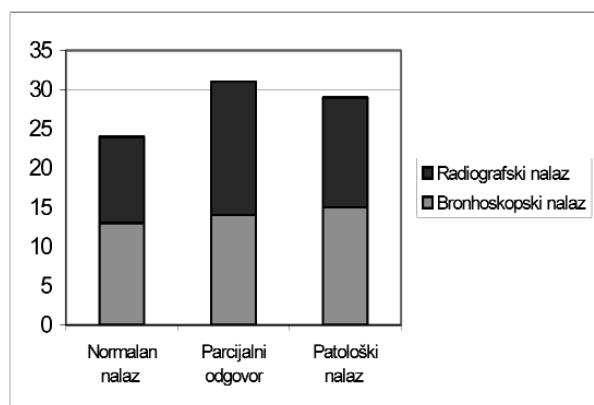
Nakon 3 serije HT zapaženo je da je RTG nalaz kod 43 bolesnika bio patološki. Od 43 bolesnika FB je potvrđeno je kod 39 patološki nalaz ali je kod 4 bolesnika primećen uredan endoskopski nalaz.

Kod 32 bolesnika RTG je pokazao normalan nalaz, kod kojih je u 17 bolesnika i bronhološki nalaz bio uredan, a kod 15 bolesnika FB otkrio je patološke promene u bronhijalnom stablu dok je RTG bio uredan.

Razlike ovih rezultata su testirane McNemar testom i dobijena je **statistički značajna razlika** $\chi^2_{McN} = 5.263$; $p < 0.05$.

Komparacija bronhološkog nalaza sa radiološkim nalazom nakon šest serija HT.

Radi poređenja rezultata dve dijagnostičke metode, grupa bolesnika sa PR i SD/PD su svrstane u grupu sa patološkim nalazom.

**Komentar**

Nakon 6 serija HT RTG nalaz je kod 31 bolesnika bio patološki, dok je kod 11 bolesnika bio normalan.

FB je pokazao da, od 31 bolesnika kod kojih je RTG bio patološki, endoskopski kod 26 bolesnika je potvrđeno oboljenje. Kod 5 bolesnika endoskopski nalaz bio je bez vidljivih makrolezija.

Od 11 bolesnika kod kojih je RTG bio uredan, FB je zapaženo da postoje patološke promene kod 3 bolesnika.

Kod 8 bolesnika FB bio je identičan kao kod RTG.

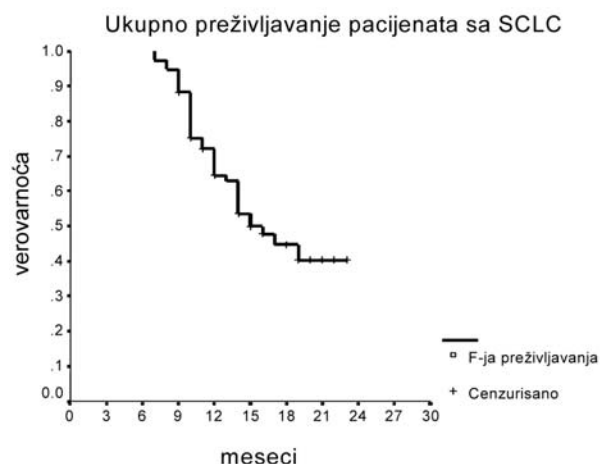
Navedene razlike analizirali smo Binomnim testom i nije dobijena **statistički značajna razlika** $p = 0,219$.

Tabela 8. Bronhoskopski/radiografski nalazi nakon šest serija HT

		Bronhoskopski nalaz		Radiografski nalaz	
		Ispitanici	%	Ispitanici	%
Normalan nalaz	CR	13	30,95	11	26,19
Parcijalni odgo vor	PR	14	33,33	17	40,48
Patološki nalaz	SD/PD	15	35,71	14	33,33
Ukupno		42	100,00	42	100,00

Analiza ukupnog preživljavanja bolesnika sa SCLC

Na Grafikonu je prikazano ukupno preživljavanje ispitivanih bolesnika (77) sa SCLC.



Komentar

Na osnovu statističke analize po metodi Kaplan-Meier vidi se da je kumulativno preživljavanje bolesnika sa SCLC nakon 23 meseca praćenja 0,403.

Medijana preživljavanja je 15 mjeseci sa 95% intervalom poverenja od 12,4-17,7 meseci.

DISKUSIJA

U proceni odgovora na terapiju pacijenata sa mikrocelularnim karcinomom standardna radiografija i danas zauzima važno mesto. Normalna radiološka slika ne može biti i konačna u definisanju potpunog odgovora (CR) na terapiju bez obzira na bronhoskopske kontrole. Fiberbronhoskopija predstavlja jedini način da se postigne jasna i direktna vizualizacija traheobronhijalnog stabla i tumora. Korišćenjem CT toraksa u kombinaciji sa dve prethodne metode postiže se kompletna mogućnost za praćenje terapijskog odgovora.

Korišćenjem fiberbronhoskopa, dobijeni su nekada vrlo mali isečci, koji su dosta puta bili nereprezentativni. Upravo, ovi nedostaci, često su osporavali ovu dijagnostičku metodu. Ali, mogućnost lake primene u ambulantnim uslovima, minimalna smrtnost pri radu, velika dostupnost u vidnom polju, veliki komfor za bolesnika, bile su prednost u odnosu na rigidnu bronhoskopiju.

Nekoliko objavljenih radova (1,2) ukazuje na veliku povezanost pušenja duvana i obolevanja od SCLC. U našoj studiji čak 93,5% bolesnika su bili aktivni pušači, sa prosečnim pušačkim stažom od 13,5 godina i prosečno popušanih prosečno 25 cigareta dnevno.

Uvidom u lokalizaciju lezija SCLC primećeno je da je najčešća lokalizacija na centralnim bronhima. U našem istraživačkom radu centralna lokalizacija je nađena kod 56% pacijenata. To se i uklapa sa nalazima *Spencera* i sar. (14,16) koji su našli da se većina SCLC-a pojavljuje upravo u središtu bronhalnog stabla (u centralnim i središnjim bronhijama), a da se ovo oboljenje ređe pojavljuje na manjim vazдушnim putevima.

Da se radi o tumoru sa velikim malignim potencijalom ukazuje i podatak da smo u našoj studiji imali 23,4% pacijenata koji su u momentu dijagnostikovanja imali metastaze u jetri. Naši rezultati su veoma slični sa nalazima drugih autora.

Najvažniji prognostički faktori za bolesnike sa SCLC su: *performans status* (PS), telesna težina i proširenost neoplazmatske bolesti (LD i ED). Povećan nivo LDH u serumu ukazuje na nepovoljnu prognozu bolesti.

Tokom tri godine ispitivanja, pratili smo preživljavanje bolesnika sa SCLC u odnosu na *performans status* (PS) i stepen proširenosti bolesti (LD i ED) i primijetili da:

- medijana preživljavanja za grupu bolesnika sa PS-gr. 0-1 iznosi 19 meseci, dok za grupu bolesnika sa SCLC kod kojih je PS gr. 3-4, medijana preživljavanja iznosi 9 meseci.

- medijana preživljavanja za grupu bolesnika sa proširenom bolešću (ED) iznosi 12 meseci.

Analizirajući rezultate laboratorijskih pretraga, primetili smo da kod 43% bolesnika, koji su bili obuhvaćeni ispitivanjima, postoji porast nivoa LDH u serumu (LDH>240/L).

U našoj studiji, koristili smo dva hemoterapijska protokola: CAV i PE.

Na pitanje: Da li postoji standardni hemoterapijski protokol za SCLC?

T Le Chevalier je u svom radu dao odgovor.

Protokoli CAV i PE ordinirani u 4-6 ciklusa danas predstavljaju najviše korišćene hemoterapijske režime za prošireni oblik SCLC. Više kontrolisanih, randomiziranih studija je to potvrdilo. Rezultati su sadržani u trajalu *Southeastern Cancer Study Group* (SECSG). Zapaženo je da nema veće razlike u preživljavanju bolesnika koji su lečeni CAV, PE ili alternativnim CAV/PE protokolom za prošireni oblik SCLC (17).

Za lokalizovani oblik SCLC, standardna hemioterapija nije moguća bez kombinacije sa radioterapijom. Ali, i dalje treba raditi na novim hemoterapeutcima i pokušati postići *kombinaciju optimalnih citostatika u optimalnoj dozi u prvom ciklusu* i time poboljšati vreme preživljavanja ovih bolesnika (17).

Rezultati praćenja preživljavanja bolesnika sa SCLC objavljeni su kroz rezultate velikih studijskih trajala (CALGB, Aarhus, NCIC) koji su rađeni i koji se rade danas u svijetu.

Prema rezultatima *JD Hainswortha* sa optimalnom hemoterapijom, postignut je, za ograničeni oblik bolesti, kompletan terapijski odgovor kod 60% bolesnika; medijana preživljavanja iznosi 15-20 meseci; dvogodišnje preživljavanje iznosi 40% a petogodišnje preživljavanje je od 10-20% (20).

Za prošireni oblik SCLC: kompletan terapijski odgovor iznosi 20%; medijana preživljavanja iznosi 8-10 meseci; dvogodišnje preživljavanje iznosi 20%, a 5 godina preživi 1-2 % bolesnika (20).

Prema istraživanjima *Devorea* iz 1993. god. nakon lečenja bolesnika sa SCLC sa hemoterapijom za ograničeni oblik bolesti (ED) postignut je kod 50% kompletan terapijski odgovor; medijana preživljavanja iznosi 14 meseci, a dvogodišnje preživljavanje iznosi od 15-20% bolesnika (18).

Za prošireni oblik SCLC: kompletan terapijski odgovor je postignut kod 25% bolesnika; medijana preživljavanja iznosi od 7-9 meseci, a dvogodišnje preživljavanje iznosi oko 2% bolesnika (18).

Kontrolisana studija koju su izveli *T Bye i B Harvey* na 40 prethodno nelečenih bolesnika sa SCLC, pokazala je da kod grupe bolesnika sa ograničenim oblikom bolesti (LD) medijana preživljavanja iznosi 65 nedelja (16 mjeseci);

- Za grupu bolesnika sa proširenim oboljenjem iznosi 37 nedelje (9,2 meseci) (16).

Analizirajući rezultate našeg istraživanja postignuta je medijana preživljavanja od 15 meseci (interval od 12,4-17,7 meseci) za ukupnu grupu bolesnika.

Za grupu bolesnika sa lokalizovanim oboljenjem (LD) kumulativna verovatnoća preživljavanja nakon 23 meseca praćenja iznosi 79%; medijana preživljavanja za grupu bolesnika sa proširenim oboljenjem (ED) iznosi 12 mjeseci.

Korišćenjem novih hemoterapijskih lekova, *Effinger, Kirschlin, Gridelli* (15) su postigli obećavajuće rezultate u preživljavanju bolesnika sa SCLC.

Smanjenje tumorske mase je najznačajniji kriterijum uspeha hemoterapije.

U evaluaciji efekta citostatika pored standardne radiografije pluća rade se i kontrolni bronhoskopski pregledi. Ponovljene fiberbronhoskopije su od posebnog značaja kod definisanja kompletne regresije karcinoma, endoskopske, citološke i histološke kao i postojanja ili ne rest-maligniteta u submukoznom tkivu bronha, što je od posebnog značaja u planiranju dalje terapije i prognozi bolesti.

Karakteristika SCLC da dobro reaguje na hemoterapiju i radioterapiju, kao i da će većina bolesnika na kraju doživjeti relaps (ponovno vraćanje bolesti) podrazumeva da tumor nije potpuno iskorenjen i sugeriše da treba iznalaziti nove metode za otkrivanje skrivenih ostataka bolesti, da bi se omogućilo pronalaženje dodatnih alternativnih oblika terapije i time produžilo vreme preživljavanja bolesnika sa SCLC (18).

Upravo, bronhoskopski monitoring u toku terapije SCLC je aktuelan poslednjih godina u svetu, sa različito postavljenim ciljevima (16).

Rezultati kliničke studije *Tondinia i Rizzia* na studijskoj grupi od 140 bolesnika pokazuju da je nakon hemoterapije kod 52 % bolesnika sa SCLC postignut kompletan radiografski odgovor (CR) (14).

Kod ovih bolesnika nakon urađenih kontrolnih bronhoskopija (FB), primećeno je da je kod 25,6 % bolesnika još uvijek postojao endoskopski neoplazmatski proces, tj. da je kod 25% bolesnika sa normalnim radiološkim snimcima još uvijek postojala neoplazmatska bolest.

Prema našim rezultatima, nakon tri serije hemoterapije zapažena je statistički značajna razlika između endoskopskog nalaza i radiografskog nalaza kod pacijenata sa SCLC. Upoređujući endoskopski nalaz pacijenata sa normalnim radiografskim nalazima dobili smo da postoji odstupanje koje izraženo χ^2_{McN} iznosi **5,263; p<0,05**.

Naši rezultati se poklapaju sa rezultatima koji su dobili drugi istraživači.

Tako *Nakhosteena i Niaderle* (11) su kod 16% pacijenata našli nepodudarnost radiografskog sa endoskopskim nalazom. Kod *Ihde i sar.* odstupanja su iznosila -36% (7). Istraživanja *Bye i Harveya* pokazuju odstupanja u 33% tj. da je kod 1/3 ispitivanih bolesnika ponovljenom bronhoskopijom nađen rezidualni tumor (16).

Analizirajući grupu pacijenata kod kojih je postignut uredan endoskopski nalaz, primetili smo da kod 8 bolesnika (10.66%) u patohistološkom/citološkom nalazu postoje i dalje maligne ćelije SCLC.

U radovima *J A Nakhosteena i N Niederlea* (19) taj procenat iznosi 16 %. Ovi autori navode i favorizuju *bridge sign'* kao pokazatelj potpune remisije tumora i odsustva malignih ćelija u patohistološkom/citološkom materijalu.

p.a. "Znak most" ili "bridge sign" je rezidualni ožiljak tkiva, koji formira luk na bivšem ležištu tumora, kod kojeg je tkivo konzistentno i sa koga je urađena biopsija, histološki i citološki bila tumor negativna" (19).

Ovaj pokazatelj je osporavan u radovima *Y. Anda* i saradnika koji su u bioptatu uzetih sa *bridge*

sign kod 2 od 3 pacijenta našli maligne ćelije (10). Prema rezultatima istraživanja Osterlinda i saradnika (13) za produženje vremena preživljavanja bolesnika sa SCLC najvažnije je:

a) Što ranije postaviti dijagnozu bolesti (smanjiti broj bolesnika sa proširenim oboljenjem i povećanim nivoom LDH u krvi),

b) Ordinirati hemo i radioterapiju kod bolesnika sa ograničenim stadijumom bolesti (po mogućnosti radioterapija u dvije dnevne doze),

c) Sprovesti profilaktičko zračenje mozga,

d) Raditi na odvikavanju od pušenja kod pacijenata kod kojih je postignut kompletan radiografski odgovor.

ZAKLJUČCI

Na osnovu postavljenih ciljeva rada i izloženih rezultata, mogu se donijeti sledeći zaključci:

1. Fiberbronhoskopija je korisna dijagnostička metoda za potvrđivanje i procenu kompletne remisije neoplazmatske bolesti koja je zasnovana na kliničkim i radiološkim pokazateljima.

2. Nema statistički značajne razlike u korelaciji radiografskog i bronhoskopskog nalaza pre terapije.

3. Postoji statistički značajna razlika između radiografskog nalaza pluća i endoskopskog nalaza kod bolesnika sa SCLC, lečenih sa tri serije hemo-terapije.

4. Nema statistički značajnih razlika između radiografskog nalaza pluća i endoskopskog nalaza kod bolesnika sa SCLC, lečenih sa šest serija hemo-terapije.

5. Primećena je statistički značajna razlika kod preživljavanja bolesnika sa SCLC u odnosu na *performans status*. Bolje preživljavaju bolesnici sa PS gr. 0-1.

6. Nije primećena statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika sa ograničenim oblikom SCLC u odnosu na prošireni oblik SCLC.

LITERATURA

1. Kris MG. *Lung Cancer Cure, Care, and Cost*, *Journal of Clinical Oncology*, 1997; Vol 15, No9: 3027-29.
2. Stanley K, Stjernsward J. *Lung Cancer - A Worldwide Health Problem*, *Chest*, 1989, Vol 96 No, Supplement.
3. Tucker MA. *Incidence of lung cancer by histologic type: Time trends and relation to smoking patterns*. *International Conference, Abstract Book*, Topic 1, 1999.

4. Mountain F Clifton. *Revision in the International System for Staging Lung Cancer*, *Chest* 1997; No 111: 1710-17.
5. Maestu I, Pastor M. et al. *Pretreatment prognostic factors for survival in small-cell lung cancer: A new prognostic index and validation of three known prognostic indices on 341 patients*, *Annals of Oncology* 1997; No8: 547-53.
6. Shimosato Y, Sobin LH, Spencer H, Yesner R. *Histological typing of lung tumors*. Sobin LH, editor. *International histological classification of tumours*. Geneva: World Health Organization, 1981; 23-4.
7. Fushimi H, et al: *Histologic Changes in Small Cell Lung Carcinoma after Treatment*, *Cancer*, 1996; Vol 77, 278-83.
8. Sehested M, Hirsch FR, Osterlind K, Olsen JE. *Morphologic variations of small cell lung cancer: A histopathologic study of pretreatment and posttreatment specimens in 104 patients*. *Cancer* 1986; 57: 804-7.
9. Kock de MA. *Dynamic Bronchoscopy*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1977.
10. Ando Y, et al. *Endobronchial Mucosal Bridges as Evidence of Residual Malignancy*, *Respiration*, 1994; Vol 61: 58-60.
11. Wiiatr E, Pirozynski M, Bestry I, et al. *Corelation between chest examination with radiography, bronchoscopy and cytology of bronchioalveolar lavage in patients treated for small cell lung cancer*, *Pneumol-Alergol-pol*. 1993; VOL 61 (9-10): 452-60.
12. Szczepek B, et al. *Risk of late recurrence and/or second lung cancer after treatment of patients with small cell lung cancer (SCLC)*, *Lung Cancer*, 1994;93-104.
13. Baldeyrou P, Marrash R, Chevalier Le T. *L'endoscopie bronchique dans le bilan diagnostique et evolutif des cancers broncho-pulmonaires a petites cellules*, *Bull. Cancer*, 1987; 74: 511-15.
14. Tondini M, Rizzi A. *Small-Cell Lung Cancer: Importance of fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of complete remission*, *Tumori*, 1989.75:266-68.
15. Minami H, et al. *Interbronchoscopist Variability in the Diagnosis of Lung cancer by Flexible Bronchoscopy*, *Chest*, 1994 Vol 6, 1658-62.
16. Bye PT, et al. *Fibre - optic Bronchoscopy in Small Cell Lung Cancer: Findings Pre and Post Chemotherapy*. *Aust. NZJ Med* 1980; Vol.10.No4, 397-400.
17. Spencer H. *Carcinoma of the lung*. In: *Pathology of the lung*. University Press (Belfas), Northern Ireland, 1977. third edition, 2.p.807.
18. Ihde DC, et al. *Serial Fiberoptic Bronchoscopy during Chemotherapy for Small Cell Carcinoma of the Lung-Early detection of Patients at High Risk of Relapse*, *Chest*, 1978;74, 531-35.
19. Nakhosteen JA, Niederle N. *Small Cell Lung Cancer: Serial bronchofiberscopy and Photographic Documentation -The Bridge Sign*, *Chest*, 1983; Vol 1 12-16.
20. Miller KL, Harrell JH. *Obstructing endobronchial bands complicating radiation therapy for lung carcinoma*. *Chest* 1992;101, 1714-15.
21. Arroliga AC, Matthay RA. *The role of bronchoscopy in lung cancer*, *Chest Medicine*, 1993.