

Edukativni članak

ACTA FAC.MED.NAISS.2002; 19 (1) 23-31

Milan H. Rančić

Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu Knez Selo, Klinički centar Niš

TNM KLASIFIKACIJA NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA BRONHA

Algoritam za brzo određivanje stadijuma: preporuke i kontroverze

UVOD

Bronhogeni karcinom je na kraju XX veka i dalje vodeći uzrok smrti usled neoplastičnih oboljenja i u muškaraca i u žena. Kurativni tretman ovog oboljenja u najvećem broju slučajeva nije moguć, a prirodni tok bolesti je teško izmeniti upr-kos primeni savremenih metoda lečenja. Preduslov izbora adekvatnog i racionalnog tretmana je pouzdana dijagnoza i tačna procena stadijuma oboljenja. Precizna definicija, određivanje i klasifikacija stadijuma je neophodna za standardizaciju deskripcije bolesti, praćenje toka, evaluaciju primenjenog lečenja, procenu prognoze bolesti i za komunikaciju između lekara i istraživača (6,14).

TNM klasifikacija i procedura određivanja stadijuma karcinoma bronha (staging sistem) obez-beđuje doslednu i reproducibilnu deskripciju anatomske proširenosti bolesti. Postupak obuhvata definiciju karakteristika tumora (T), zahvatanja regionalnih limfnih nodusa (N) i metastaza (M). U toku poslednje dve decenije klasifikacija je pretrpela značajne promene u pokušaju da se minimiziraju varijacije u prognozi unutar svake grupe i uporede različite strategije tretmana za različite grupe(5,6).

ISTORIJAT

Koristeći osnovne principe TNM kliničkog staginga, Task Force on Carcinoma of the Lung from the American Joint Committee for Cancer Staging (AJCC) 1974. god. izdao je preporuke za klinički staging bronhogenog nemikrocelularnog karcinoma na osnovu analize 2 155 pacijenata sa karcinomom bronha. Inicijalne definicije tumora po

	1974.	1986.	1997.
T _x	Prisustvo malignih ćelija u sputumu, ali bez radioloških i bronhoskopskih dokaza	Isto kao 1974. + primarni tumor ne može biti procenjen	Isto kao 1986.
T ₀	Nema dokaza za tumor	Isto kao 1974.	Isto kao 1974.
T _{is}	-	Carcinoma in situ	Isto kao 1986.
T ₁	Tumor < 3 cm, okružen plućima ili viscelarnom pleurom, bez invazije proksimalno od lobarnog bronha	Isto kao 1974.	Isto kao 1974.
T ₂	Tumor > 3 cm; zahvata glavni bronh ali ne više od 2 cm od glavne karine; zahvata viscelarnu pleuru i udružen sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom koji ne zahvata čitava pluća	Isto kao 1974.	Isto kao 1974.
T ₃	Tumor koji zahvata sve okolne strukture uključujući medijastinum i njegov sadržaj; ili tumor na rastojanju manjem od 2 cm od glavne karine; ili udružen sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom čitavog pluća; ili sa pleuralnim izlivom	Tumor koji zahvata: zid toraksa, dijafragmu, medijastinalnu pleuru, parijetalni perikard; tumor u glavnom bronhu na rastojanju manjem od 2 cm od glavne karine; udružen sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom čitavog pluća	Isto kao 1986.
T ₄		Tumor koji zahvata medijastinalne strukture uključujući srce, velike krvne sudove, traheju, ezofagus, pršljenska tela; ili prisustvo malignog pleuralnog izliva	Isto kao 1986.+ satel-ski tumorski noduli u ipsilateralnom lobusu gde je i primarni tumor

ovom sistemu obuhvatale su stadijume T₀-T₃, pri čemu je pleuralna efuzija i direktna invazija medijastinalnih struktura svrstavana u grupu T₃. Nodalni status definisan je kategorijama od N₀ do N₂, pri čemu N₂ obuhvata sve medijastinalne limfne noduse. Supraklavikularni i kontralateralni hilarni limfni nodusi procenjivani su kao metastaze (M_L). De-finisana su tri stadijuma bolesti (I, II i III) sa različitim prognostičkim izgledima. Nehirurška grupa III po ovoj definiciji je bila vrlo heterogena, a kategorija T₃ je obuhvatala subgrupe pacijenata sa važnim razlikama koje utiču na ishod bolesti (na primer: periferna minimalna invazija zida toraksa nasuprot malignom pleuralnom izlivu i zahvatanju medijastinalnih struktura). Obzirom na ograničene terapijske mogućnosti svi pacijenti III stadijuma imali su vrlo lošu prognozu (tabela 1).

Revizija klasifikacije iz 1974.g. izvršena je 1985.g. od strane AJCC, Union Internationale Con-tre Cancer i japanskih i nemačkih autora na bazi analize 3753 pacijenta sa karcinomom bronha, (tabela 1) U ovoj klasifikaciji pridodata je T₄ grupa koja obuhvata tumore sa invazijom medijastinalnih struktura ili pršljenskih tela, kao i sa malignim pleuralnim izlivima. Nova N₃ kategorija uključuje kontralateralne medijastinalne, kontralateralne hilarne i supraklavikularne limfne noduse (tabela 2). Supraklavikularni limfni nodusi po ovoj klasifikaciji, iako loš prognostički znak, kvalifikovani su kao regionalno širenje tumora. Klasifikacija sadrži IV stadijuma (I-IV) (tabela 4), pri čemu su stadijumi I i II hirurški, stadijum III predstavlja lokalno uznapredo-valu bolest, a stadijum IV diseminovanu bolest. Kasnije je stadijum III podeljen na IIIA (kandidati za resekciju) i stadijum IIIB (nisu kandidati za resekciju). Međutim, ni ova revizija klasifikacije nije obezbedila pouzdan prognostički značaj deskripcija za T i N, a kako je široko prihvaćena u svetu ubrzo su postali evidentni njeni nedostaci (6).

INTERNACIONALNI STAGING SISTEM ZA KARCINOM BRONHA - REVIZIJA IZ 1997.G.

International Union Against Cancer (IUCC) i American Joint Committee on Cancer (AJCC) 1997. g. izdali su preporuke za nove staging grupe karcinoma bronha (5,6,9). Sprovedena revizija TNM klasifikacije karcinoma bronha izvedena je na osnovu analize podataka za 5319 pacijenata sa karcinomom bronha (tabela 1-4). Novine u odnosu na prethodne klasifikacije su:

- podela I stadijuma na stadijum IA i IB
- podela II stadijuma na stadijum IIA i IIB

Tabela 2. Regionalni limfni nodusi (N)			
	1974.	1986.	1997.
N _x	-	Regionalni limfni nodusi ne mogu biti procenjeni	Isto kao 1986.
N ₀	Nema metastaza u regionalnim limfnim nodusima	Isto kao 1974.	Isto kao 1974.
N ₁	Metastaze u ipsilateralne hilarne limfne noduse	Metastaze u ipsilateralne peribronhijalne i/ili ipsilateralne hilarne limfne noduse	Isto kao 1986.
N ₂	Metastaze u medistinalne limfne noduse	Metastaze u ipsilateralne mediastinalne i/ili subkranialne limfne noduse	Isto kao 1986.
N ₃	-	Metastaze u kontralateralne medijastinalne, kontralateralne hilarne, ipsi/kontralateralne supraklavikularne noduse	Isto kao 1986.

Tabela 3. Udaljene metastaze (M)			
	1974.	1986.	1997.
M _x	-	Prisustvo udaljenih metastaza ne može biti procenjeno	Isto kao 1986.
M ₀	Nema udaljenih metastaza	Isto kao 1974.	Isto kao 1974.
M ₁	Udaljene metastaze uključujući i skalenske, cervikalne i kontralateralne hilarne limfne noduse	Udaljene metastaze, isključujući skalenske, cervikalne i kontralateralne hilarne noduse	Isto kao 1986.+ satelitski tumorski nodusi u ipsi/kontralateralnom lobusu u kome nije primarni tumor

- prebacivanje grupe $T_3N_0M_0$ iz stadijuma IIIA u stadijum IIB
- tumor sa satelitskim nodusima u istom lobusu definisan je kao T_4
- pojava jednog ili više sinhronih lezija sa primarnim tumorom u drugim lobusima - istog pluća definisano je kao M_1 .

Opisane izmene u prethodnoj klasifikaciji izvršene su da bi se u određene stadijume grupisali pacijenti sa primenjenim sličnim terapijskim opcijama i sa sličnim prognostičkim karakteristikama (9).

Obzirom da najnovija TNM klasifikacija stadijuma karcinoma bronha sadrži obilje činjenica teških za pamćenje, dizajnirana je dijagram-šema za brzo pronalaženje staging karakteristika (5) (tabela 5). Komparativne karakteristike primarnog tumora su postavljene u vertikalne kolone, a u horizontalne kolone karakteristike limfnih nodusa. Posebni stadijumi su kodirani bojom na preseku vertikalnih i horizontalnih kolona.

KARAKTERISTIKE STADIJUMA I STAGING GRUPA - PROGNOŠTIČKI ZNAČAJ

A) Veličina tumora

Pacijenti sa tumorom stadijuma $T_1N_0M_0$, procenjeno stopom petogodišnjeg preživljavanja, imaju

bolju prognozu posle operacije, nego pacijenti sa tumorom većim od 3 cm (T_2) (tabela 6). Veličina tumora ima kontinuirani značaj na prognozu ne samo u stadijumu I, već i za tumore promera preko 5 cm. Ovi pacijenti imaju značajno nižu stopu preživljavanja nego pacijenti sa tumorom 3-5 cm (15). Naglašavajući bitne razlike u prognozi, grupa TLNOMO izdvojena je u stadijum IA, a ne u poseban stadijum da se ne bi narušio kontinuitet sa prethodnom revizijom klasifikacije.

B) Zahvatanje limfnih nodusa

Postoji signifikantna razlika u preživljavanju pacijenta nakon hiruške resekcije tumora između stadijuma T_3N_0-1 i stadijuma T_3-3N_2 . Pacijenti stadijuma $T_3N_0M_0$, čak i kada periferne parenhimske lezije zahvataju zid toraksa ili superior sulcus tumori, imaju bolju prognozu nego N_2 grupe i slično preživljavanje kao pacijenti grupe $T_2N_0M_0$. S obzirom da stadijum $T_3N_0M_0$ kvalifikuje pacijenta kao kandidata za hiruršku resekciju i sledstvenu izgled-niju prognozu, ova grupa je priključena stadijumu IIB (6,9).

C) Sinhroni satelitski intrapulmonalni nodusi

Sinhroni satelitski intrapulmonalni nodusi su sinhrono ipsilateralne lezije iste histologije kao primarni tumor i manjeg dijametra nego primarni tumor. Prethodna klasifikacija iz 1986. g. ne daje posebnu kategorizaciju intrapulmonalnih sinhronih nodusa, te je u različitim studijama njihova različita kategorizacija: od toga da njihova pojava bilo gde intrapulmonalno je sugestivna za prisustvo meta promena, do toga da samo njihova kontralateralna pojava označava stadijum M_1 , a ipsilateralna pojava smatrana je lokalno proširenom bolešću. Preporuke AJCC iz 1993.g. su da se u slučaju postojanja satelitskih lezija T prevodi za jedan stadijum više ako su lezije u istom lobusu gde i primarni tumor, a u stadijum T_4 ako su u nekom drugom ipsilateralnom nodusu. Nova klasifikacija izvršila je jasne izmene: satelitski sinhroni pulmonalni nodusi u istom lobusu primarnog tumora su stadijum T_4 , a u drugim ipsi/kontralateralnim lobusima stadijum M_1 .

Evaluacija hirurškog tretmana bolesnika sa satelitskim lezijama dovela je do važnih zapažanja.

U svim stadijumima oboljenja pacijenti bez satelitskih lezija imali su signifikantno bolje preživljavanje nego pacijenti sa satelitskim lezijama (2).

Pacijenti sa ipsilateralnim satelitskim lezijama koji su posle resekcije duže preživljavali imali su sinhrono nodule u istom lobusu (2).

Procenjeno stopom trogodišnjeg i petogodišnjeg preživljavanja prisustvo malih satelitskih nodusa u istom lobusu primarnog tumora nije kon-traindikacija za hirurški tretman (15).

Noduli koji se pojavljuju gotovo istovremeno sa primarnim tumorom okolo njega ili u bliskoj periferiji verovatno sugerišu na invaziju pulmonalne arterije, dok noduli locirani više centralno predstavljaju rezultat limfatičnog širenja ili embolizacije pulmonalnih vena (2).

Pacijenti kategorisani kao T₄ zbog satelitskih nodusa imaju bolju prognozu posle resekcije nego druge subgrupe T₄ stadijuma IIIB. Oni zaslužuju strogu procenu pre odluke da budu podvrgnuti resekciji, pod uslovom da ne postoje druge kontraindikacije (12).

Kategorisanje solitarnih nodusa kao M, određuje sličnu prognozu za pacijenta kao i kada su prisutne ekstratorakalne meta promene (M₁) (12).

Sinhroni (drugi) primarni plućni tumor je: 1. tumor različitog histološkog tipa; 2. tumor iste histologije ali u nekom drugom segmentu, lobusu ili drugom pluću, porekla od nekog drugog karcinoma in situ i bez zahvatanja limfatika koji su zajednički za oba tumora i bez ekstratorakalnih metastaza. Prognoza u slučaju pojave drugog sinhronog primarnog tumora bolja je nego ako uz pojedinačni tumor postojimetastaza u drugom ipsilateralnom lobusu ili u suprotnom pluću, ali gora je od one koja se očekuje u slučajevima pojedinačnog tumora iste veličine (8). Pri donošenju odluke da li sinhronu satelitsku leziju treba resekovati, neophodna je procena funkcionalnog statusa pluća i anticipirati stepen tolerancije planirane intervencije.

Tabela 4. Stadijumi (TNM kombinacije)

1974.		1986.		1997.	
Okultni tumor	TxN ₀ M ₀	Okultni tumor	TxN ₀ M ₀	Okultni tumor	TxN ₀ M ₀
0	TisN ₀ M ₀	0	TisN ₀ M ₀	0	TisN ₀ M ₀
I	T ₁ N ₀ M ₀ T ₂ N ₀ M ₀ T ₁ N ₁ M ₀	I	T ₁ N ₀ M ₀ T ₂ N ₀ M ₀	IA	T ₁ N ₀ M ₀
II	T ₂ N ₁ M ₀	II	T ₁ N ₁ M ₀ T ₂ N ₁ M ₀	IB	T ₂ N ₀ M ₀
III	T ₃ , bilo koji N, bilo koji M, Bilo koji T, N ₂ , Bilo koji M, Bilo koji T, bilo koji N, M ₁	IIIA	T ₃ N ₀ M ₀ T ₃ N ₁ M ₀ T ₁ N ₂ M ₀ T ₂ N ₂ M ₀ T ₃ N ₂ M ₀	IIA	T ₁ N ₁ M ₀
		IIIB	T ₄ , bilo koji N, M ₀ Bilo koji T, N ₃ , M ₀	IIB	T ₂ N ₁ M ₀ T ₃ N ₀ M ₀
		IV	Bilo koji T, bilo koji N, M ₁	IIIA	T ₃ N ₁ M ₀ T ₁ N ₂ M ₀ T ₂ N ₂ M ₀ T ₃ N ₂ M ₀
				IIIB	T ₄ , bilo koji N, M ₀ Bilo koji T, N ₃ , M ₀
				IV	Bilo koji T, bilo koji N, M ₁

Tabela 5- TNM klasifikacija nemikrocelularnog karcinoma bronha (5)

supraklavikularni		Stalenski (ipsi/kontralateralni)		medijastinalni		subkardinalni		hilarni		Peribronhijalni (ipsilateralni)		LIMENI NODUSI (N)	STADIJUM IV M1 (Bilo koji T, bilo koji N)				
+	+	+										N3	STADIJUM III B			M0	
-	-	-	+/+	-							N2	STADIJUM III A					
-	-	-	-	-	-	-	+/+*				N1	II A	II B				
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N0	I A	I B	II B			
STADIJUM 0 (Tis N0M0)													T1	T2	T3	T4	PRIMARNI TUMOR (T)
													a&b&c	Bilo a, b, c ili d	(a&c)/b/d	(a&c)/d	kriterijum
METASTAZE (M) M0 (nema meta) M1 (ima meta) (satelitski nodusi u ipsilateralnom lobusu u kome nije primarni tumor klasifikuje se kao M1)													≤ 3 cm	> 3 cm	Bilo koja	Bilo koja	a. veličina
													Bez invazije proksimalno od lobarnog bronha	Glavni bronh > 2 cm od karine	Glavni bronh < 2 cm od karine		b. endo bronh. lokacija
Tis: carcinoma in situ Staging nije relevantan za okulni karcinom (TxN0M0) * uključujući i direktno zahvatanje nodusa ** uključujući superior sulcus tumor &: i /: ili &/: i/ili													Okružen plućima ili visceralnog pleurom	Visceralna pleura	Zid toraksa**/dijafagma/medijastin. pleura/parijetalni perikard	Medijastinum traheja /srce/veliki krvni sudovi/ezofagus pršljenska tela/karina	c. lokalna invazija
														Atektaza/opstruktivni pneumonitis (prostire se ka hilusu, ali ne zahvata čitava pluća	Atektaza/opstruktivni pneumonitis čitavog pluća	Maligni pleuralni/perikardni izliv ili satelitski nodusi u istom lobusu gde je i primarni tumor	d. drugo

Tabela 6. Prognostički značaj veličine tumora u stadijumu I

Autor	Br. pacijenata	Stopa petogodišnjeg preživljavanja	
		T ₁ N ₀ M ₀	T ₂ N ₀ M ₀
Watanabe (15)	286	78	60
Harpole (4)	271	70	50
Naruke (10)	653	73	54
Williams (16)	495	80	62

D) Pleuralni izliv

Prisustvo pleuralnog izliva isključuje mogućnost primene lokalne ili regionalne terapije, ali klasifikacija ovakvog stanja u stadijum T₄ sugerise mnogo povoljniju prognozu nego stadijuma Mj. Pacijenti stadijuma IIIB sa malignim pleuralnim izlivom imaju goru prognozu nego pacijenti stadijuma IIIB bez pleuralnog izliva, ali ne bitno različitu od prognoze stadijuma IV. Bez značajnog je uticaja na preživljavanje pacijenata da li je citologija izliva pozitivna ili negativna (13). Postojanje pleuralnog izliva treba klasifikovati pre kao IV stadijum, nego kao T₄ u okviru stadijuma IIIB.

E) Pleuralni nodusi

Pleuralni nodusi se mogu javiti kao pojedinačni ili udruženi, na pleuri koja neposredno pokriva areju primarnog tumora ili multifokalno. Nova TNM klasifikacija, kao i ranije revizije, ne daju jasno određenje ove anatomske karakteristike: dilema postoji da li da im se dodeli definicija T₄ ili M₁. Očekivano je da pacijenti sa pleuralnim nodusima, ipak imaju bolju prognozu nego pacijenti sa pojavom pleuralnog izliva.

VRSTE I FAZE STAGING PROCEDURE

Klasifikacija tumora po sistemu TNM definicija i staging procedura je kontinuirani proces u toku dijagnostike i sprovođenja terapije. Kod svakog pacijenta zavisno od faze opservacije može biti:

klinički (preoperativni) staging-baziran na kliničkim podacima i minimumu invazivnih procedura.

Hirurški (operativni) staging-predstavlja potvrdu ili reveziju preoperativne procene podacima koji su utvrđeni intraoperativno. U toku sistematske provere stepena ekstenzije tumora u medijastinum poseban je značaj procene zahvaćenosti limfnih nodusa. Za obeležavanje resekovanih limfnih nodusa često se koristi sistem numeracije preporučen od strane American Joint Committee on Cancer Staging i American Thoracic Society (1,3,14).

Patološki staging ima za osnovu podatke pato-histoloških analiza posle izvršene operacije. Izveštaj patologa treba da sadrži:

- identifikaciju celularnog tipa tumora u dostavljenom uzorku i stepena ćelijske diferencijacije
- homogenost celularnog tipa
- zahvatanje pleure
- zahvatanje krvnih i limfnih sudova
- stanje resekcione margine bronha
- intra i ekstrakapsularnu ekstenziju tumora u limfnim nodusima (3).

KONSENZUS MINIMALNOG PREOPERATIVNOG STAGING PROTOKOLA ZA NEMIKROCELULARNI KARCINOM BRONHA

U pokušaju racionalizacije i simplifikacije staging procedure sačinjen je lako primenljiv i prihvatljiv protokol (3). Na osnovu ovog protokola izbegavaju se nepotrebni, skupi ili invazivni pregledi i identifikuju se pacijenti koji su kandidati za pojedine terapijske pristupe, a da se pri tom ne sugerise terapijski pristup. Planiranje terapije mora uključivati razmatranje multimodalnog pristupa i mora biti individualno prilagođeno, ali svaka inicijalna ili ponovljena staging procedura mora se bazirati na TNM klasifikaciji. Pacijenti koji mogu primati samo palijativnu terapiju ne treba da budu podvrgavani stagingu. Staging procedura obuhvata tri etape (tabela 7).

ULOGA POZITRON EMISIONE TOMOGRAFIJE (PET) U STAGING PROCEDURI

Pozitron emisiona tomografija, kao nova metoda procene invazije medijastinuma tumorom dobija

Tabela 7-Etape I-III staging procedure

Etapa I

Ispitivanje		Grupa pacijenata	Test za potvrdu
Klinička istorija	Gubitak telesne težine	Svi pacijenti	
	Performans status		
Klinički pregled		Svi pacijenti	
Radiografija pluća	PA, lateralni snimak	Svi pacijenti	Pleuralna aspiracija: (pozitivna citologija na maligne ćelije)
Laboratorijske analize	Hb, alkalna fosfataza		Kao za pacijente sa visokim rizikom na nivou II
	Transaminaze, LDH		

Ako postoji mogućnost kurativne terapije sprovodi se etapa II. Etapa II

Ispitivanje	Grupa pacijenata	Test za potvrdu
Bronhoskopija	Svi pacijenti sa centralnim tumorom ili suspektnom centralnom invazijom	Nalaz proksimalne ektramuralne kompresije je nepouzdan - potreban CT i/ili medi-jastinoskopija
Scintigrafija skeleta	Pacijenti sa visokim rizikom**	Radiografija skeleta + CT/MRI
CT toraksa i gornjeg abdomena (sa kontrastom)	Svi pacijenti ako je dostupan*	Nejasni nalazi moraju se proveriti (nije obavezno histološki)
Ultrazvuk abdomena	Pacijenti sa visokim rizikom** ili ako nije moguć CT	
CT ili MRI mozga	Korisno u pacijenata sa visokim rizikom**	

* Neobjašnjena anemija (Hb<1 lg%)

* Neobjašnjiv gubitak telesne težine (> od 3 kg za 6 meseci u poslednjih godinu dana)

* Abnormalna alkalna fosfataza ili transaminaze

* Klinička sumnja na metastaze

* Pacijenti stadijuma III

** Oni pacijenti koji imaju nespecifične nalaze opisane od Hooper et al. (1987), Am Rev Respir Dis, 188:279. CT: kompjuterizovana tomografija; MRI: nuklearna magnetna rezonanca

Ako je pacijent i dalje kandidat za kurativni tretman prelazak na etapu III Etapa III

Ispitivanje	Grupa pacijenata
a) Bronhoskopija ako prethodno nije sprovedena	Svi pacijenti
b) Torakoskopija ili video asistirana torakoskopija	Prisutan pleuralni izliv negativne citologije, ali ostaje sumnja
c) Medijastinalna eksploracija	
Preoperativno se sprovodi sledećim procedurama	
• Transkarinalna aspiracija	CT sugeriše ili dokazuje limfne medijastinalne noduse <1cm
• Cervikalna medijastinoskopija	
• Dodatna evaluacija subaortne fose levom anteriornom medijastinotomijom	Gornja grupa pacijenata sa tumorom levog gornjeg lobusa i levog glavnog bronha
Intraoperativna evaluacija	Svi pacijenti-uključujući i one koji su procenjeni preoperativno
• Palpacija	
• Pažljiva i ekstenzivna disekcija medijastinuma	
• Pažljivo separisanje i obeležavanje nodusa za histološki pregled (samo su NI nodusi u resekovanom pluću)	
• Ponovna evaluacija stadijuma T	

na značaju pre svega zbog toga što spada u grupu neinvazivnih procedura. Najnoviji rezultati ispitivanja specifičnosti i senzitivnosti ove metode ukazuju na njenu superiornost u proceni medijas-tinalnih limfnih nodusa u odnosu na CT (7,11). Ova metoda bazirana je na saznanju da maligne ćelije imaju intenzivan metabolizam glukoze, a što se može verifikovati PET-om. Na taj način mogu se dobiti podaci o anatomskoj raširenosti tumora (preciznije određivanje veličine i granice malignog tkiva) kao i o metaboličkoj aktivnosti (verifikovanje rasta i proliferacije). Lažno pozitivni rezultati mogu se dobiti kod inflamatornih i infektivnih oboljenja, a lažno negativni u slučaju niske metaboličke aktivnosti tumora, male veličine tumora i u stanjima hiperglikemije.

MOLEKULARNI STAGING

Razumevanje molekularne biologije tumora u poslednjoj deceniji XX veka značajno je napredovalo. Rezultati brojnih ispitivanja daju nadu da će biti definisani biološki markeri koji mogu poslužiti za stratifikaciju prognostičkih grupa pacijenata i za "molekularni staging". Takvi markeri služili bi za selekciju pacijenata kojima je potreban inicijalan agresivan pristup, a istovremeno bi ukazivali koji molekularni događaji mogu biti terapijske mete. Parametar molekularnog staginga može biti broj mikrovaskularnih elemenata, ekspresija EGFR i ekspresija matrix metaloproteinaze (MMP-9). Koristeći ove parametre u retrospektivnoj analizi podataka za 168 pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom bronha izdvojene su tri grupe pacijenata sa značajno različitom prognozom (7).

ZAKLJUČAK

Rezultati evaluacije terapijskih modaliteta u bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha uslovlili su reviziju konsenzusa TNM klasifikacije 1997.g. Zavisno od veličine primarnog tumora, koji predstavlja nezavisan prognostički faktor, izvršena je podela stadijuma I i II, posebno je istaknuta dobra prognoza stadijuma T3N0. Klasifikacija nije u potpunosti razgraničila značaj pleuralnog malignog izliva u odnosu na stanje M1, ali je defini-sana nova kategorija M1. Od novih dijagnostičkih procedura i praćenja uspeha terapije očekuje se dalje unapređenje stajinga karcinoma bronha.

LITERATURA

1. American Thoracic Society: clinical staging of primary lung cancer. ATS official statement, *Am Rev RespirDis*, 1983; 127:659-64.
2. Deslauriers L, Brisson L, Cartier R. et al. Carcinoma of the lung: evaluation of satellite nodules as a factor influencing prognosis after resection, *J Thorac Cardio-vascSurg* 1989; 97: 504-512.
3. Goldstravv P. et al. Pretreatment minimal staging for non-small cell lung cancer: an updated consensus re-port, *Lung cancer*, 1994; 11 (suppl 3): S1-S4.
4. Harpole DH., Herndon JE., Wolfe WG. et al. A prognostic model of recurrence and death in stage I non-small cell lung cancer utilizing presentation, histopathology and oncoprotein expression, *Cancer Res*, 1995; 55: 5*1-56.
5. Lababede O., Meziane MA., Riče TW., TNM staging of lung cancer: a quick reference chart., *Chest*, 1999;115: 233-235.
6. Leong SS., Rocha Lima CM., Sherman CA., Green MR. The 1997 international staging system for non-small cell lung cancer: Have all the issues been addressed?, *Chest*; 115: 242-248.
7. Lynch TJ., NSCLC moving beyond the snail's pace, *American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting*, May 23, 2000.
8. Martini N., Melamed MR., Multiple primary lung cancers, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1975; 60; 606-612.
9. Mountain CF. Lung cancer staging: 1997 revisions, 2nd international congress on lung cancer, Crete, Monduzzi editore, 1996, 11-13.
10. Naruke T., Goya T., Tsuchiya R. et al. Prognosis et survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1988; 96: 440-447.
11. Reddy AA. Non small cell lung cancer: imaging and staging, *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 42nd Annual Meeting*, october, 2000.
12. Shimizu N., Ando A., Date H. et al. Prognosis of undetected intrapulmonary metastases in resected lung cancer, *Cancer*, 1993; 71: 3868-3872.
13. Sugiura S., Ando Y., Minami H. et al. Prognostic value of pleural effusion in patients with non small cell lung cancer, *Clin Cancer Res*, 1997; 3: 47-50.
14. The staging of lung cancer, editorial, *Thorax*, 1984; 39:401-407.
15. Watanabe Y., Shimizu J., Oda M. et al. Proposals regarding some deficiencies in the new international staging system for non-small lung cancer, *Jpn J Clin Oncol*, 1991; 21: 160-168.
16. Williams DE., Pairolero PC, Daviš CS. et al. Survival of patients surgically treated for stage I lung cancer, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1981; 82: 70-76.