A kissejtes tüdődaganatok diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje

1 AZ ELJÁRÁSREND TÁRGYÁT KÉPEZŐ BETEGSÉG, BETEGCSOPORT MEGNEVEZÉSE

- **A hörgő és tüdő rosszindulatú daganata** (BNO: C34)

2 KÓRKÉP LEÍRÁS

A kissejtes tüdőrák egy rendkívül malignus, gyorsan osztódó daganat típus gyors metasztázis-képződéssel, ezért korai stádiumban történő felfedezése ritka. Az SCLC a high grade neuroendokrin karcinómák közé sorolható.

Egyértelmű bizonyítékok mutatják, hogy a dohányzás a kissejtes tüdőrákok fő okozója, azonban foglalkozási ártalmak is elősegítik a tüdőrák kialakulását.

A dohányzás mindkét nemnél egyaránt növeli a daganatos kockázatot, a nők érzékenyebbek a dohányzás karcinogén hatására.

Az SCLC kialakulása ritkán, kb. 10%-ban fordul elő olyan betegek körében, akik sohasem dohányoztak.

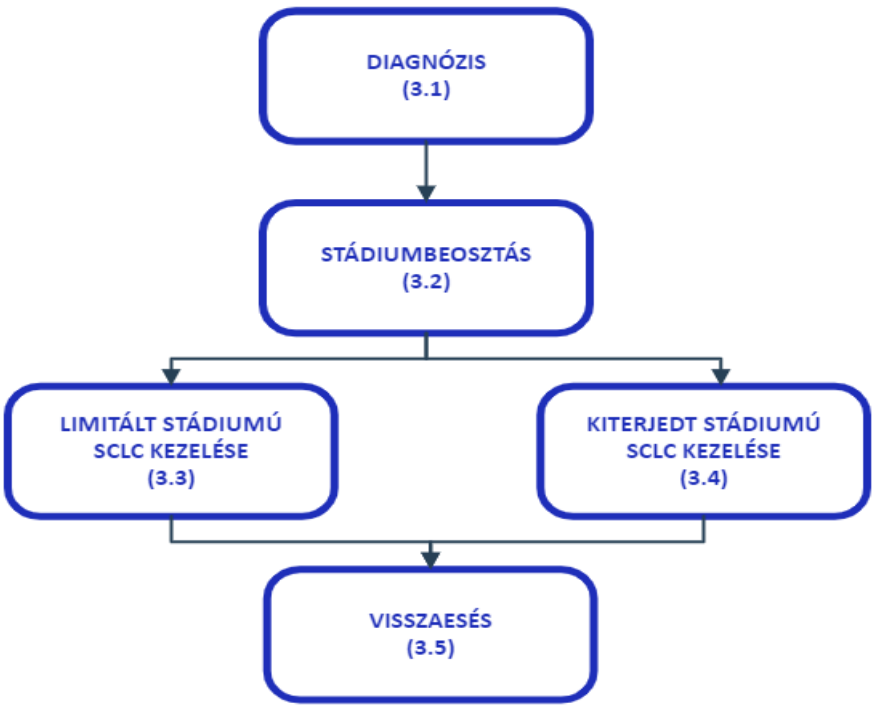
A betegség csak a betegek harmadánál lokalizált, azaz csak a mellkason belül helyezkedik el. A legtöbb betegnél hematogén módon történő gyors áttétképződés van jelen a diagnóziskor, és a betegség már kiterjedt sátdiumú.

A tüdőrákok komplex genetikai- és epigenetikai elváltozásokat mutatnak, amelyek fokozatosan alakulnak ki, és vezetnek a malignus transzformációhoz. Ezek az elváltozások allélvesztéseknek (LOH), kromoszómális instabilitásnak, onkogén- és tumor szupresszor génmutációknak, továbbá promoter hypermetiláció következtében kialakult génműködés kiesésnek, vagy kóros génexpressziónak felelnek meg.

A tüdőrákos betegek ellátása komplex feladat, amely feltételezi a stratégiai kérdésekben egységes szemléletű háziorvosok, tüdőgyógyászok, képalkotó diagnoszták, pathológusok, mellkassebészek, sugárterapeuták, onkológusok, pszichoterapeuták és rehabilitációs szakemberek hatékony együttműködését.

3 FINANSZÍROZÁS RENDJE, FINANSZÍROZÁSI PROTOKOLLOK

Ábra 1. Finanszírozási rend főbb pontjai



3.1 Diagnózis

Amennyiben egy betegnél felmerül a tüdődaganat jelenlétének valószínűsége, (szűrés eredményeképp vagy a tünetek jelenléte miatt) akkor a következő vizsgálatok elvégzése javasolt:

- anamnézis: a szokásos adatokon kívül következőkre érdemes kitérni: dohányzási szokások, alkoholfogyasztás, makacs ingerköhögés, véres köpet, ismétlődő tüdőgyulladás, rekedtség, foglalkozási ártalmak, paraneoplasiás tünetek, családi halmozódás
- fizikális vizsgálatok: inspectio; palpatio, percussio; ausculatio
- laboratóriumi vizsgálatok (pl. teljes vérkép, máj- és vesefunkció, INR, LDH, Se ionok)
- képalkotó vizsgálatok (mellkas röntgen, CT, MRI, UH)
    - mellkas RTG és mellkas CT
    - koponya MR (hiányában kontrasztanyaggal végzett koponya CT)
    - Teljes test-PET/CT-vizsgálat (koponya-alaptól a combközépig) ha szükséges (pl. műtét, besugárzás tervezése előtt) a betegség kiterjedésének tisztázásához, ennek hiányában a mellkas és koponya képalkotó kiegészítése hasi CT vagy hasi UH vizsgálattal és egész test csontszcintigráfiával

- mintavételi lehetőségek a klinikum függvényében:
    - köpet citológia
    - bronchoscopiás kefecitológia, biopsziával vagy transzbronchialis tűaspirácó (TBNA), vagy ezek bármilyen kombinációja
    - CT-vezérelt transzthoracalis core biopszia
    - thoracocentesis; pleaurális folyadék citológia és/vagy sejtblokk hisztológia
    - nyirokcsomó UH vezérelt biopszia
    - egyéb szervi metasztázis képvezérelt biopsziája
    - mediastinoscopia
    - VATS és nyitott műtét során végzett biopszia
    - kiegészítésként: EBUS/EUS-vezérelt biopszia, navigációs bronchoscopi
    - citológiai és szövettani vizsgálat (esetleg fenotipizálás)

További eljárások ajánlottak, a fenti említett vizsgálatok mellett:

- dohányzásról leszoktató tanácsadás és beavatkozás
- szupportív és palliatív eljárások.

3.2 Stádiumbeosztás

A kissejtes tüdőrák stádiuma fizikális vizsgálatok, biopsziák, képalkotó vizsgálatok és minden más elvégzett vizsgálat eredményein alapul.

Az eredmények összegzésére a TNM 9. rendszer alkalmazása javasolt. Ez a módszer a tumor kiterjedtsége, nyirokcsomó érintettsége és távoli metasztázisok jelenléte vagy hiánya alapján sorolja be a betegek állapotát.

3.2.1 TNM klinikai klasszifikáció, primer tumor

A T, N, M kategóriák megállapítása után következik a stádiumbeosztás. A T, N, M kategória besorolását az "ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" (ESMO klinikai gyakorlati útmutató a diagnózishoz, kezeléshez és nyomon követéshez) című kiadványban találja.

3.2.2 A stádium besorolása

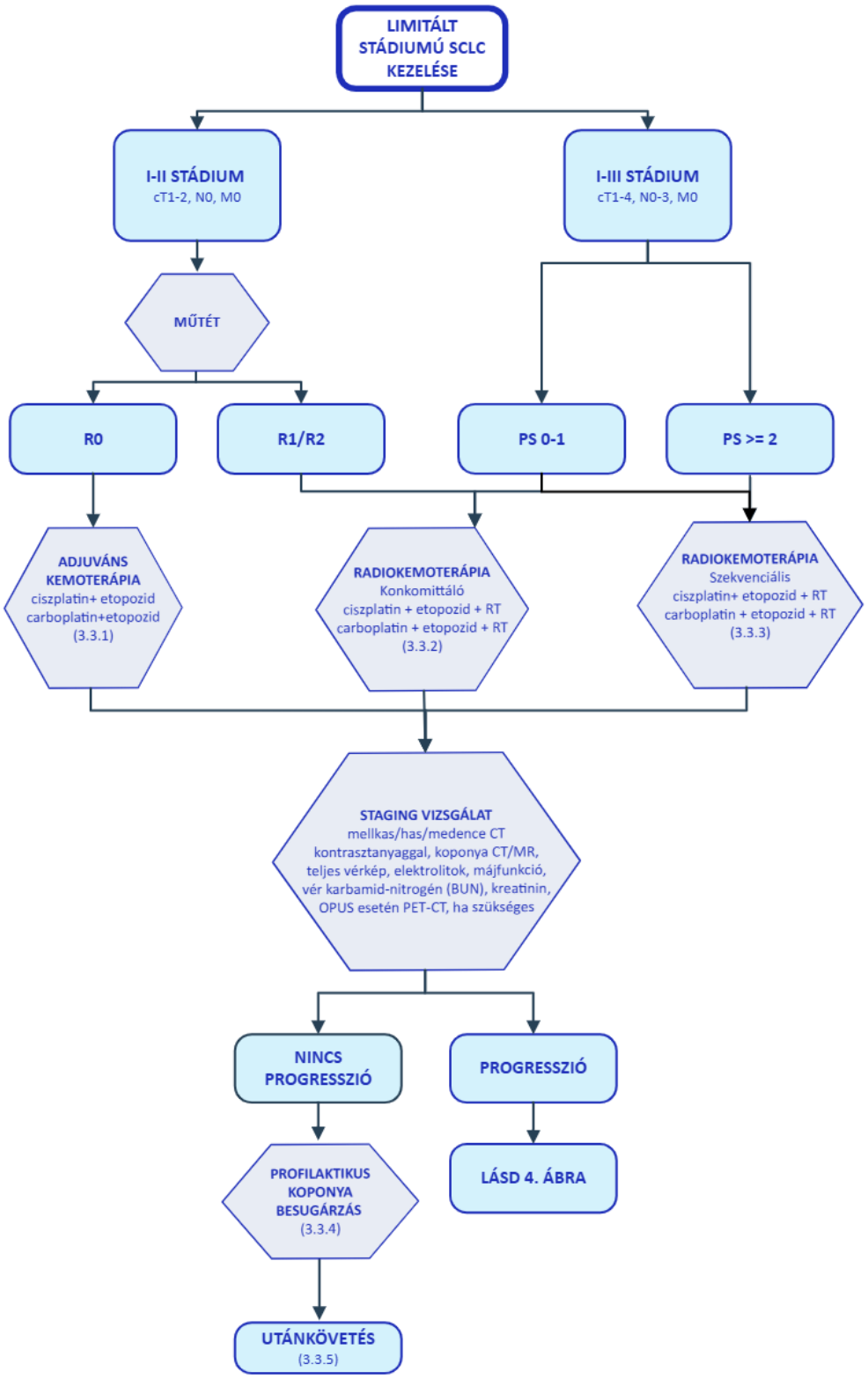
A stádium besorolását az "ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" (ESMO klinikai gyakorlati útmutató a diagnózishoz, kezeléshez és nyomon követéshez) című kiadványban találja.

Az SCLC-ben szenvedő betegeknél a TNM klasszifikáció mellett a betegség kiterjedésének meghatározására kétfokozatú osztályozási séma használatos:

- limitált stádiumú betegség/ limited disease (LD):
    - ipsilaterális hemithoraxra korlátozódik, amelyre alkalmazhatunk kuratív kezelést
    - TNM klasszifikációt tekintve ide tartozik: T1-2, N0, M0 valamint a T1-4, N0-3, M0
- kiterjedt stádiumú betegség/ extensive disease (ED):
    - ipsilaterális hemithoraxon túli betegség, beleértve a rosszindulatú pleura/pericardialis folyadékgyülemet vagy hematogén metasztázisokat
    - TNM klasszifikációt tekintve ide tartozik: T1-4, N0-3, M1.

3.3 A limitált sátdiumú (LS) SCLC ellátása

Ábra . Limitált SCLC kezelése



3.3.1 Adjuváns kemoterápia

Az adjuváns kemoterápiát sebészeti eltávolítás után alkalmazzák, áttétek nélküli betegek körében. Váratlan, pozitív mediastinalis nyirokcsomókkal vagy R1-R2 reszekcióval (reszekció után még található daganatsejt) rendelkező betegeknél az adjuváns kemoterápiát sugárterápiával kell kombinálni, lehetőleg egyidejűleg (konkomittáló), vagy szekvenciálisan.

Ajánlott hatóanyag és dózis: Ciszplatin 60-80 mg/m² az 1. napon és etopozid 100-120 mg/m² az 1., 2. és 3. napon minden 21 vagy 28. napon, 4 ciklusban, indokolt esetben 6 ciklus.

3.3.2 Konkomittáló radiokemoterápia

A limitált stádiumú (I-III) SCLC-ben szenvedő, műtétre vagy SABR*-re nem alkalmas betegek esetében a kemoterápia konkomittáló mellkasi RT-vel (PS 0-1 betegek esetében) az ajánlott elsődleges kezelés. A ciszplatin vagy carboplatin és etopozid az előnyben részesített kemoterápia kezelés.

Ajánlott hatónyag és dózis: Ciszplatin 60-80 mg/m² az 1. napon és etopozid 100-120 mg/m² minden 3 hetes ciklus 1., 2. és 3. napján, kerülve a dóziscsökkentést, különösen az első két ciklusban. A ciszplatin adagja 3 napra is felosztható (etopozid 100 mg/m² az 1-3. napon és ciszplatin 25 mg/m² az 1-3. napon), mivel ez általában jobban tolerálható és csökkenti a folyadékpótlás szükségességét.

Carboplatin AUC 5, 1. napon, etopozid 100mg/m², 1-3 napon, 3 vagy 4 hetes ciklusban, konkomittáló radiokemoterápiával.

Ajánlott kezelési ütemterv: 45 Gy/30 frakció 3 hét alatt vagy 66 Gy/33 frakció 6 hét alatt.

Megjegyzés:

*A SABR (más néven a sztereotaktikus ablatív testsugárterápia) ajánlott korlátozott stádiumú I-IIA (T1-2, N0) SCLC-ben szenvedő betegek számára, ha orvosi szempontból nem operálhatóak, vagy nem kívánják a beavatkozást.

3.3.3 Szekvenciális radiokemoterápia

A szekvenciális radiokemoterápia olyan betegek számára jelenthet lehetőséget, akiknél a PS nem kifogástalan, vagy a komorbiditások és/vagy a betegség terjedelme miatt nem ajánlott a konkomittáló kemoradioterápia. (PS 0-1 esetében is alkalmazható a szekvenciális radiokemoterápia, amennyiben ezt tolerálja jobban a beteg)

Ajánlott kezelési dózis és ütemterv: 2-3 ciklus kemoterápia, majd 45-50/2,5 Gy irradiáció kiterjesztett mezőből, majd a kemoterápia folytatása összesen 4-6 kúráig.

3.3.4 Profilaktikus koponyabesugarzás

A limitált stádiumú SCLC-ben (LS-SCLC) szenvedő, az első terápiára jól reagáló betegeknél a PCI csökkenti a koponya metasztázisokat és növeli a teljes túlélést. PCI nem ajánlott gyenge PS vagy károsodott neurokognitív funkció esetén. Idősebb felnőttek (>75) esetében a fokozott kognitív hanyatlás miatt közös döntéshozatallal ajánlott.

Ajánlott kezelési ütemterv: 25 Gy napi 10 frakcióban.
A legújabb irányelvek a PCI-t képalkotóval (MRI-vel) való szoros követéssel helyettesíthetőnek minősiti.

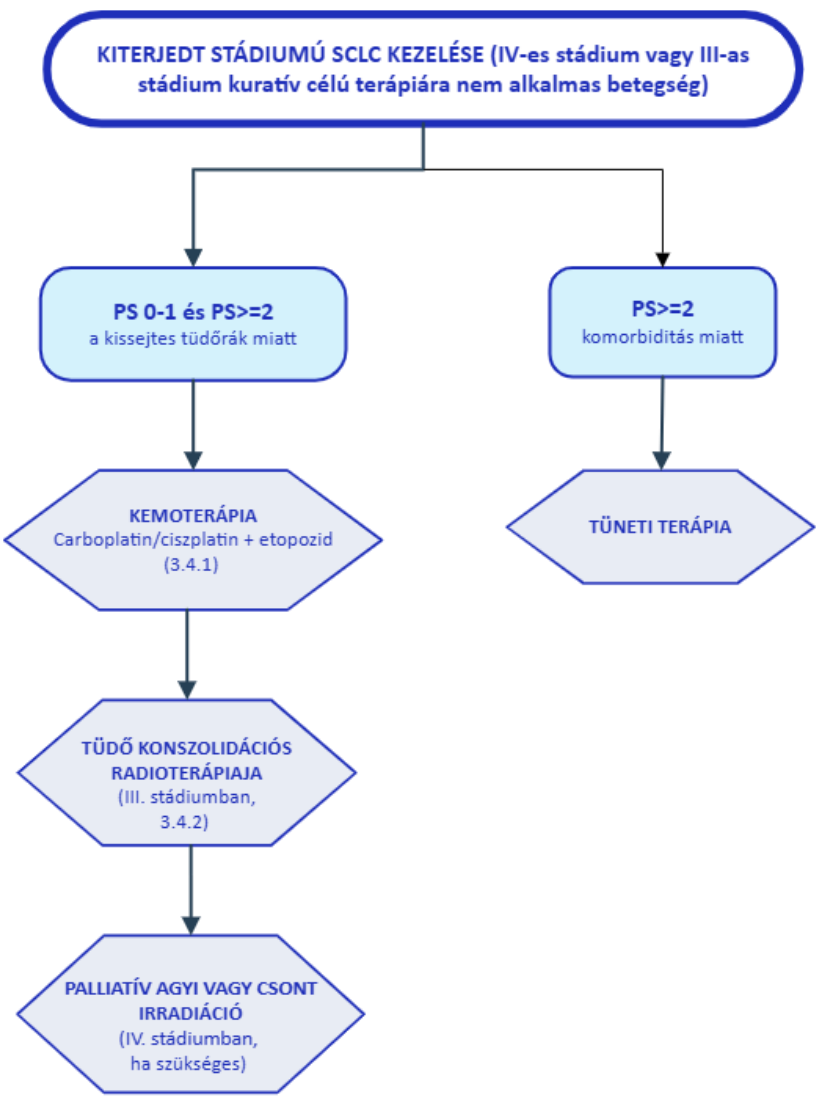
3.3.5 Utánkövetés

A limitált stádiumú betegségben szenvedő, potenciálisan kuratív kezelésben részesült betegeket az 1.-2. évben 3 havonta CT-vel kell monitorozni. Rendszeres koponya MRI (esetleg CT)-vizsgálat (az első 2 évben 3 havonta, majd 6 havonta) javasolt azoknál a betegeknél, akik nem estek át PCI-n.

Fizikális és labor vizsgálat javasolt. Újkeletű lézió esetén el kell kezdeni a potenciális új primer betegség kivizsgálását.

3.4 A kiterjedt stádiumú (ES – extended stage) SCLC ellátása

Ábra 2. A kiterjedt SCLC kezelése



3.4.1 Kemoterápia

Ajánlott hatóanyag kombinációk első vonalban PS 0-1 és PS>= 2 esetén kissejtes tüdőrákban:

- Carboplatin/ciszplatin és etopozid kombináció (4-6 kúra)

3.4.2 PCI, mellkasi RT

A mellkasi sugárterápiában részesülő betegek túlélési aránya szignifikánsan jobb volt, mint azoké, akik csak kemoterápiát kaptak. Így a 0-2 PS értékű betegeknél, akik a kemoterápia után kifejezett választ mutatnak és a betegség kizárólag a mellkasban helyezkedik már el, a maradék tumor és a nyirokcsomók RT (30 Gy/10 frakció) egy kiegészítő kezelési lehetőség.

A PCI <75 éves, jó PS-szal rendelkező, nagy regressziót mutató betegek esetén mérlegelhető, de szoros képalkotó kontroll (MRI) is helyettesítheti.

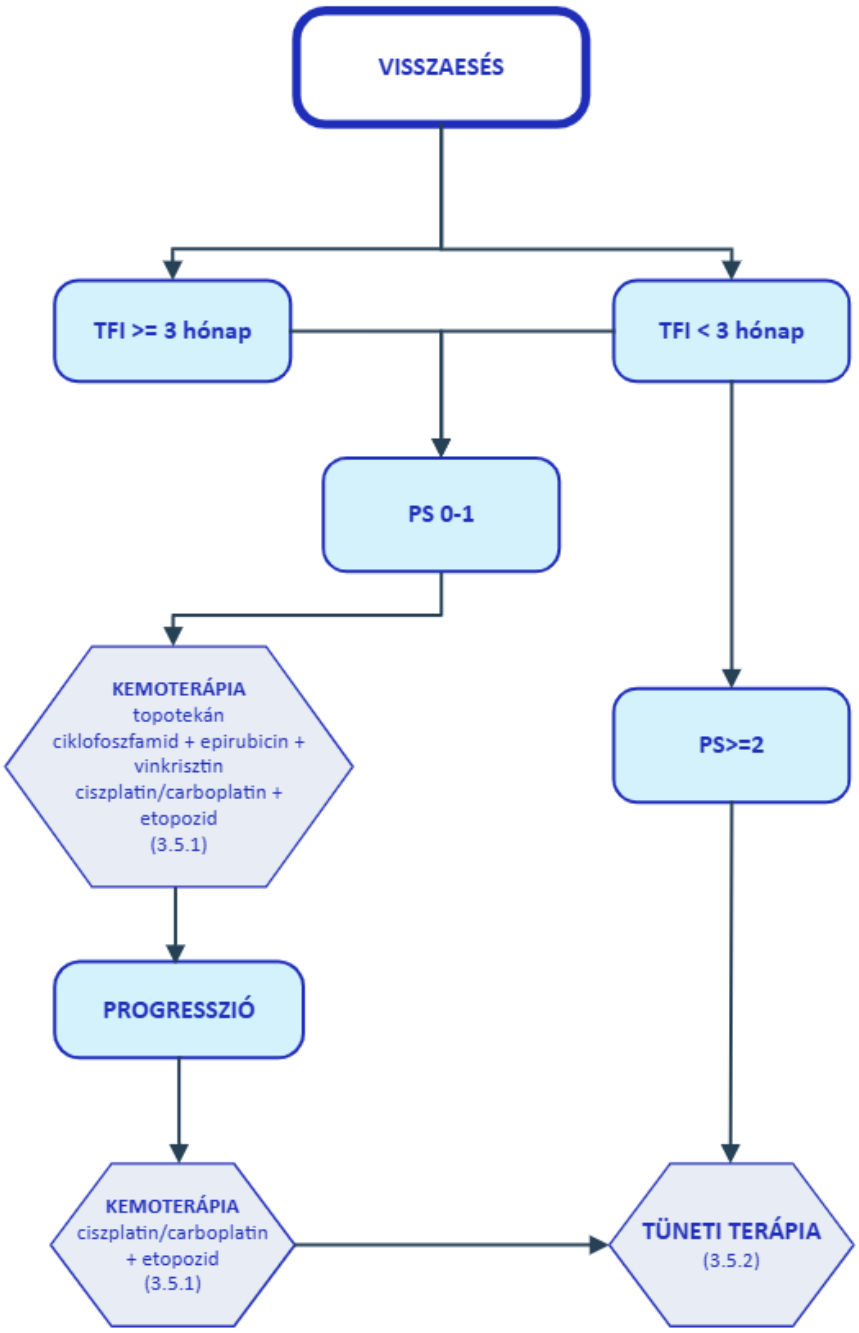
Megjegyzés: A szisztémás terápiát a koponya RT előtt vagy után lehet adni, attól függően, hogy a betegnek vannak-e neurológiai tünetei. Az agyi metasztázisokat SCLC-ben szenvedő betegeknél hagyományosan teljes koponyaRT-vel kezelik, mivel gyakran fordulnak elő többszörös metasztázisok.

3.4.3 Utánkövetés

A kiterjedt stádiumú betegségben szenvedő, potenciálisan kuratív kezelésben részesült betegek esetében az onkológiai kontroll látogatások 1. évben 2 havonta, 2. évben 3-4 havonta, utána 6 havonta történnek. Fizikális és labor vizsgálat javasolt, illetve mellkas, has, kismedence és kontrasztanyagos CT. Új tumorgyanús elváltozás esetén el kell kezdeni a potenciális új primer betegség kivizsgálását és az onkoteammel való egyeztetést.

3.5 Visszaesés (relapszus)

Ábra 3. Visszaesés kezelése



3.5.1 Kemoterápia

(1) A visszaeső betegek esetében szájon át vagy intravénásan adható topotekán vagy CEV (ciklofoszfamid, epirubicin, vinkrisztin) kezelés adható. Ha a betegnek platinaérzékeny SCLC-je van (a relapszus az első vonal befejezése után több mint 3 hónappal alakul ki), visszaeséskor platina-etopozid kombináció ismételten, reindukcióban alkalmazható.

(2) **Ajánlott hatóanyagok:** Topotekán (orális vagy IV), ciklofoszfamid+epirubicin+vinkrisztin, esetleg docetaxel, paclitaxel kezelési lehetőségek a progresszióban lévő vagy platina-alapú kemoterápiát kapott betegek számára.

Szükség esetén a terápiás válasz értékelését a mellkas/has/medence kontrasztanyaggal végzett CT-vel: lehet mérni.

3.5.2 Tüneti kezelés

Klinikai vizsgálatokban való részvétel vagy BSC (pl. lokalizált RT alkalmazása ajánlott a visszaesett és gyenge PS-sel rendelkező betegek számára).

4 A KISSEJTES TÜDŐDAGANAT INDIKÁCIÓ FINANSZÍROZÁSÁNAK ELLENŐRZÉSI SAROKPONTJAI:

4.1 Adminisztratív ellenőrzési pontok:

Kompetencia szint: kijelölt intézmény, szakorvosi kompetencia ellenőrzése.

Betegadatok (online TAJ ellenőrzés).

Jogszabályban rögzített indikációs terület BNO ellenőrzése.

4.2 Szakmai ellenőrzési pontok:

A diagnózis kritériumainak felállítása megfelelő volt-e?

A felállított diagnózis ellenőrzése megfelelő volt-e?

Szövettani típus megfelelően dokumentált?

A tumor invazivitásának ellenőrzése megtörtént-e?

Stádiumbeosztásra vonatkozó adatok megtalálhatóak-e?

Az utánkövetés a megfelelő időben megtörtént-e, és ezen minden szükséges vizsgálatot elvégeztek-e?

Relapszus/progesszió igazolt és megfelelően dokumentált?

Kontroll vizsgálatok megléte?

Megfelelő dokumentálása a betegség progressziójával kapcsolatban megtörtént-e?

4.3 Finanszírozási eljárásrend alkalmazásának hatását mérő egyéb indikátorok:

Területre fordított közkiadások alakulása

A finanszírozott algoritmus szerint kezelt betegek aránya

PFS, OS

Compliance, adherencia

5 A FINANSZÍROZÁS SZEMPONTJÁBÓL LÉNYEGES FINANSZÍROZÁSI KÓDOK

5.1 BNO kódok

BNO:	BNO megnevezés
C3400	Főhörgő rosszindulatú daganata
C3410	Felső lebeny, hörgő vagy tüdő rosszindulatú daganata
C3420	Középső lebeny, hörgő vagy tüdő rosszindulatú daganata
C3430	Alsó lebeny, hörgő vagy tüdő rosszindulatú daganata
C3480	A hörgő és tüdő átfedő elváltozása, rosszindulatú daganata
C3490	Hörgő vagy tüdő rosszindulatú daganata, k.m.n.

5.2 Jellemző ATC kódok

ATC kód	Hatóanyag
L01XA02	carboplatin
L01XA01	cisplatine
L01AA01	cyclophosphamide
L01CD02	docetaxel
L01DB03	epirubicin
L01CB01	etopozide
L01CD01	paclitaxel
L01CE01	topotecan
L01CA02	vincristine

5.3 Jellemző OENO kódok

OENO	OENO megnevezés
12601	EKG végtag és mellkaselvezetéssel
16200	Bronchoscopia

OENO	OENO megnevezés
18441	Thoracocentesis diagnosticus
21120	Karbamid meghatározása szérumban
21143	Kreatinin meghatározása enzimatikus módszerre
24600	Aszpartát-amino-transzferáz (ASAT, GOT) meghatározása
24610	Alanin-amino-transzferáz (ALAT, SGPT) meghatározása
25063	Köpet, bronchusváladék tenyésztése
28014	Vérkép, automatával IV.
31310	Mellkasfelvétel, AP/PA
34410	Agykoponya natív CT vizsgálata
34411	Agykoponya CT vizsgálat iv. kontrasztanyag adását követőleg
34440	Mellkas CT vizsgálata natív
34441	Mellkas CT vizsgálata iv. kontrasztanyag adását követőleg
34442	Mellkas CT vizsgálata natív plusz iv. kontrasztanyag adását követőleg
34451	Teljes has CT vizsgálata iv. kontrasztanyag adását követőleg
34452	Teljes has CT vizsgálata natív plusz iv. kontrasztanyag adását követőleg
34453	Teljes has és medence CT vizsgálata natív
34454	Teljes has és medence CT vizsgálata natív és iv. kontrasztanyag adását követőleg
34460	Medence CT vizsgálata natív
34461	Medence CT vizsgálata iv. kontrasztanyag adását követőleg
34462	Medence CT vizsgálata natív és iv. kontrasztanyag adását követőleg
34474	Biopsia pulmonis transthoracalis, CT vezérelt
34914	Agykoponya natív MR vizsgálat
34930	Mellkas MR vizsgálata natív
34931	Mellkas MR vizsgálata iv. kontrasztanyag adását követőleg
34932	Mellkas MR vizsgálata natív plusz iv. kontrasztanyag adását követőleg
35960	Teljes test PET-CT vizsgálat
3523B	Áttekintő csontszcintigráfia
3521A	Perfúziós tüdőszcintigráfia

OENO	OENO megnevezés
53416	Mediastinoscopia collaris sec. Carlens
53417	Mediastinoscopia parasternalis sec. Stemmer
89442	Pulzoxymetria

5.4 Releváns kemoterápiás protokollok és HBCS kódok

Az Egészségbiztosítási Alapból a 959A–L, valamint 9511–9515 homogén betegségcsoportok szerint finanszírozott daganatellenes terápiákról szóló hatályos 11/2012. (II. 28.) NEFMI rendelet az irányadó.

6 FOGALMAK, RÖVIDÍTÉSEK

Rövidítés	Megnevezés
BSC	Best supportive care (legjobb tüneti kezelés)
CR	Komplett remisszió
CT	Computer tomográfia
IV	Intrávénás
MR	Mágneses rezonancia vizsgálat
OS	Overall Survival (átlagos túlélés)
PET-CT	Pozitron emissziós tomográfia - computer tomográfia
PCI	Profilaktikus koponyabesugarzás
PFS	Progression-free interval (progressziómentes intervallum)
PR	Parciális remisszió
PS	Performansz státusz
RT	Sugárterápia
SCLC	Small cell lung cancer (kissejtes tödőrák)
TFI	A kezelésmentes intervallum