

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 и 43/14), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ
НЕМИКРОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ НА БЕЛИОТ ДРОБ

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинско згрижување преку практикување на медицината, заснована на докази при немикроцелуларен карцином на белиот дроб.

Член 2

Начинот на третман на немикроцелуларен карцином на белиот дроб е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на третман на немикроцелуларен карцином на белиот дроб, 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 третманот, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2877/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

НЕМИКРОЦЕЛУЛАРЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

МЗД упатство
Декември 2012

- Инциденца
- Дијагноза
- Клинички и оперативни стадиуми
- Третман
- Принципи на хемотерапија кај немикроцелуларниот белодробен карцином
- Принципи на радиотерапија кај немикроцелуларниот белодробен карцином
- Мултидисциплинарен тим, следење, палијативна нега и симптоматско лечење
- Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Белодробниот карцином е водечка причина за смртност кај пациентите, заболени од канцер и таа изнесува на светско ниво повеќе од 1,2 милиони годишно. Новооткриени случаи на белодробен карцином (немикроцелуларен NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer) и микроцелуларен SCLC (Small Cell Lung Cancer) во Северна Америка во 2009 година имало 219440, а смртни случаи 159390. Помалку од 15% од болните преживуваат 5 години. Во Европската унија инциденцата на оваа болест е 52.5/100 000 годишно, со морталитет од 48.7/100 000. Кај мажите тие стапки се движат од 82.5 и 77/100 000, а кај жените 23.9 и 22.3/100 000. Примарниот ризик фактор за појава на овој карцином е пушењето кое се смета за главна причина во 85% од заболените. Ризикот се зголемува со бројот на дневно испушени цигари и со должината на пушачкиот стаж. Пасивните пушачи исто така имаат зголемен релативен ризик за појава на белодробен карцином. Другите ризик фактори за појава на ова заболување се: радон гас, ослободен со распад на radium 226, изложеност на азбест, фамилијарна историја и др.
- Немикроцелуларниот белодробен карцином зазема 80% од сите новодијагностицирани случаи на белодробен карцином.
- Немикроцелуларниот белодробен карцином претставува хетерогена група според хистолошките карактеристики. Најчесто застапени се три групи и тоа: планоцелуларен, аденокарцином и крупноклеточен. Овие хистологии, обично, се класифицираат заедно како немикроцелуларен белодробен карцином, затоа што пристапот за дијагноза, стејџинг, прогноза и третман се слични. (Табела 1)
- Аденокарциномот е најчест хистолошки тип меѓу непушачите.
- Сигнификантно значајни добри прогностички фактори кај оваа болест се: ран стадиум на болеста, добар работен капацитет според **ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)** 0,1 и 2, загуба на телесната тежина помалку од 5% и женски пол. Годишните и хистолошкиот поттип имаат мало прогностичко значење.

ДИЈАГНОЗА

- Обична рендгенографија на белодробиеото не се препорачува за скрининг на белодробен карцином (ннд **1А**).
- Нискодозна компјутерска томографија (СТ) со контраст на градниот кош и на абдоменот исто така не се препорачува за скрининг кај белодробен канцер (ннд- **IIС**). PET scan и СТ се препорачани за процена на медијастинумот и/или постоење на далечни метастази со задолжителна биопсија (ТТБ) на абнормалните наоди од претходно споменатите испитувања за определување на стадиумот на болеста (ннд-**IA**). Добиените резултати служат како водич за понатамошните иследувања кои во најголемиот број случаи ќе ја

дадат дијагнозата и стејдингот на болеста (ннд-А). Со пресеците на СТ скенот треба да го опфати градниот кош и горниот дел на абдоменот, поточно црниот дроб и надбубрежните ложи. Резултатите од СТ-скенот се подложни на варијации, во зависност од различните техники и се карактеризираат со висока сензитивност (89-100%), ниска специфичност (56-63%) и имаат слаба прогностичка вредност (60-100%).

- **За Neo-SPECT-СКЕН** испитување треба да се размисли кај пациенти со солитарни пулмонални нодули. Обично е потребна хистолошка потврда на дијагнозата.
- **PET (Positron Emission Tomography)** скенот може да се употреби кај болни со солитарна белодробна лезија. И покрај тоа, хистолошка/цитолошка потврда е потребна (ннд--С). За болни со клинички операбилен NSCLC, се препорачува биопсија на медијастинален лимфен јазол, виден на КТ скенот со големина ≥ 1 см во најмал трансферзален дијаметар или позитивитет на PET скен.
- Вредноста на фиброоптичната бронхоскопија зависи од локализацијата на примарниот тумор. Периферните тумори, лоцирани во супсегментните бронхи, можат да не бидат видени. Кај болен со централно поставен тумор треба да се направи бронхоскопија за да се постави хистолошка или цитолошка дијагноза. За да се зголеми сензитивноста, треба да се употребат повеќе достапни бронхоскопски техники. Бронхоскопијата може да обезбеди дијагноза на периферните лезии, иако тука се преферира перкутана FNA/ биопсија (тенкоиглена перкутана биопсија) (ннд-- В).
- **Цитолошко испитување на спутумот** треба да се употреби само кај болни со големи централни лезии, каде бронхоскопијата и другите дијагностички тестови се контраиндицирани (ннд- D).
- **Video-Assisted Thoracoscopy (VATS)** се разгледува како опција во оние случаи, каде со помалку инвазивните методи не е можна патохистолошка дијагноза, а постои сомнение за белодробен карцином (ннд-D).
- **Предна медијастиностомија/медијастиноскопија** треба да се разгледа како можност кај болни со медијастинални и хиларни маси, каде со помалку инвазивните методи не е можна хистолошка или цитолошка потврда.

Табела1. Хистолошки типови на NSCLC

1. Паноцелуларен карцином
Варијанти: папиларен, чистоклеточен, микроцелуларен, базалоиден
2. Аденокарцином
Ацинарен
Папиларен
Бронхоалвеоларен карцином:
Немуцинозен
Мешан муцинозен и немуцинозен
Солиден аденокарцином со муцинска формација
Аденокарцином со мешани поттипови
Варијанти: добро диференциран фетален аденокарцином, муцинозен (колоиден) аденокарцином, муцинозен цистаденокарцином, чисто клеточен аденокарцином, signet ring аденокарцином, чистоклеточен аденокарцином.
3. Крупноклеточен карцином
Варијанти: крупноклеточен неуроендокрин карцином, комбиниран крупноклеточен неуроендокрин, базалоиден карцином, лимфоепителиома сличен карцином, чистоклеточен карцином, крупноклеточен карцином со рабдоиден фенотип.
4. Аденосквамозен карцином
5. Карциноми со плеоморфни, саркоматоидни и саркоматозни елементи
6. Карциноиден тумор
Типичен карциноид и атипичен карциноид
7. Карциноми со саливарно-жлездено ткиво
Мукоепидермоид карцином, аденоид-цистичен карцином, други
8. Некласифициран карцином

КЛИНИЧКИ И ОПЕРАТИВНИ СТАДИУМИ

- Стејџинг на болеста претставува утврдување на нејзината проширеност, а се изведува за терапевтски и за прогностички цели. За стејџинг на немикроцелуларниот белодробен карцином се користи ревизијата на **International Staging System (ISS)**, објавена првпат од **AJCC (American Joint Committee on Cancer)** во 1986 год., а ревидирана во 1997 година (Табела 2). Овој систем има две главни компоненти: анатомска проширеност на болеста (TNM-tumor, nodus, metastasa) и хистолошки тип. Клиничкиот стејџинг се прави во однос на податоците, добиени од imaging процедурите и од биопсијата. Оперативниот стејџинг се добива врз база на патохистолошкиот наод на оперативниот материјал.

Табела 2. TNM класификација

Stage	TNM	T stage	Примарен тумор
0	Ca in situ	TX	Примарниот тумор не може да се испита
IA	T1, N0, M0	T0	Нема евиденција за примарен тумор
IB	T2, N0, M0	T1	Тумор < 3 см во најголем дијаметар, обиколен со бел дроб или вис. плевра, нема инвазија погоре од лобарен бронх
IIA	T1, N1, M0	T2	Тумор со која било од овие карактеристики: Тумор >3 см во најголем дијаметар, зафатеност на главен бронх-≥ 2см дистално од карина, зафатеност на висцерална плевра, ателектаза или опструк. пнеумонит во хиларниот регион, но не се зафаќа целото белодробно крило
IIБ	T2, N1, M0 T3, N0, M0	T3	Тумор од која било големина со директна инвазија на: Торакален сид (вклучително superior sulcus) дијафрагма, медијастинална плевра, париетален перикард, тумор на главен бронх < 2 см дистално од карина, без инвазија на карина, ателектаза на цело белодробно крило
IIIA	T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0	T4	Тумор од која било големина со директна инвазија на: Медијастинум, срце, големи крвни садови, трахеа, езофагус, пршленско тело, карина, туморски нодули во ист лобус, тумор со малигна плеурална ефузија
IIIB	T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0 T1, N3, M0 T2, N3, M0 T3, N3, M0 T4, N3, M0	N stage	Нодален регионален статус
		Nx	Регионалните лимфни јазли не може да се испитаат
		N1	Метастази во ипсилатерални перибронхални и/или ипсилатерални хиларни и интрапулмонарни лимфни јазли, вклучително со директна туморска екстензија
		N2	Метастази во ипсилатералните медијастинални и/или супкаринални лимфни јазли
		N3	Метастази во контралатералните медијастинални, хиларни, ипси или контралатерални скалени, или супраклавикуларни лимфни јазли
		N2	Метастази во ипсилатералните медијастинални и/или супкаринални лимфни јазли
IV	TX, NX, M1	M stage	Оддалечени метастази
		Mx	Дистантните метастази не можат да се испитаат
		Mo	Нема дистантни метастази
		M1	Дистантни метастази се присутни (се вклучуваат и туморски нодуси во различен лобус ипси и контралатерален)

Т стадиуми

- Диференцијација помеѓу T1 и T2 болеста сигнификантно не го менува терапискиот пристап. Поважна е разликата помеѓу T3 и T4 зафаќање доколку се разгледува можноста за операција.
- СТ скенот со контраст на тораксот и на горниот абдомен е стандарден метод во западните држави за да се разгледа можноста за оперативен третман и можноста за одвојување на T3 од T4 болест е мала. На болни со T3 и T4 болест кои се погодни за операција, таа не треба да им се скусува само врз база на СТ скенот, туку кај нив се потребни дополнителни иследувања (ннд- **B**).
- MRI (Magnetic Resonance Imaging) не се препорачува за рутинска употреба, освен кај болни со superior sulcus тумор, евентуално кај болни со медијастинална инвазија на примарниот тумор (ннд-**B**).
- Торакоскопијата се применува за поточна дефиниција на T стадиумот кај болни со суспектна медијастинална маса или инвазија на торакален ѕид кога тоа не може да се постигне со помалку инвазивни техники (ннд- **B**).
- Болни кои се разгледуваат за куративен третман, а имаат плеврален излив, тој треба да се испита со плеврална аспирација и/или со биопсија (ннд- **D**). **Присуство на малигни клетки во плевралниот излив ја карактеризира лезијата како T4.** Негативен наод на малигни клетки во плевралната аспирација и/или биопсија кај пациентите кои се разгледуваат за куративен третман сугерира правење на VATS.

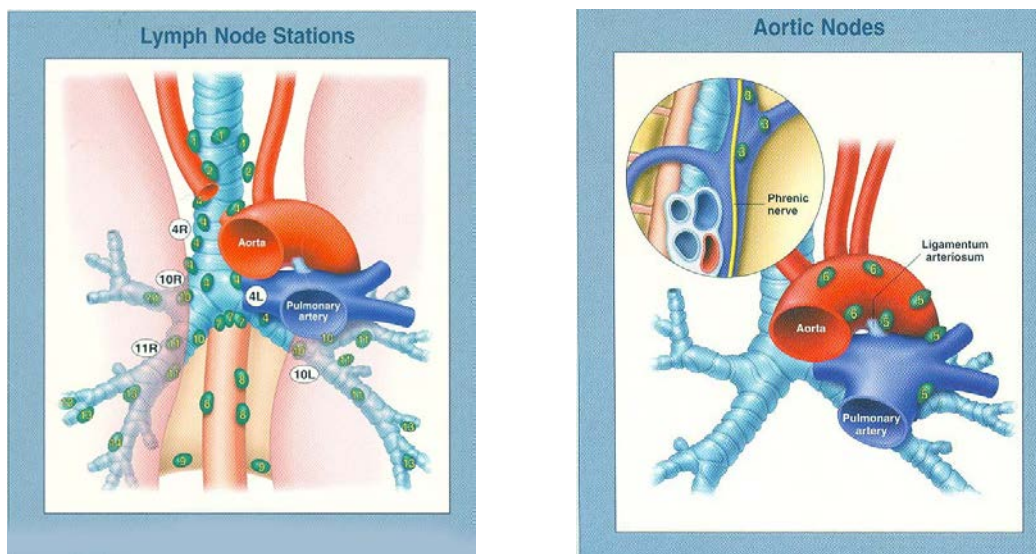
N стадиуми

- Многу значаен аспект за интраторакалното одредување на стадиумот на болеста е утврдувањето на зафатеноста на лимфните нодули со малигниот процес. КТ-скен и MRI-скен, во зависност од големината на лимфниот нодус, може да придонесе за утврдување на зафатеноста на лимфните јазли. За големина на лимфниот нодул од 1 cm и повеќе имаат сензитивност и специфичност од 75%, односно 76%.
- Сигурноста на КТ-скен, MRI и торакоскопијата за стадиум N1 е слаба. Овие методи може да се применат ако радикалната радиотерапија е терапија на избор и туморот е далеку од хилусот. Интегриран PET-КТ е попрецизен и игра позначајна улога во овој контекст (ннд- **B**).
- Позитивен КТ скен за медијастинална лимфаденопатија (≥ 1 cm во трансферзален дијаметар) индицира хируршка биопсија на промената (ннд- **B**).
- Болни со мал периферен тумор и негативен СТ скен немаат потреба од дополнителни иследувања. Од друга страна, логично е дополнително иследување на медијастинумот со медијастиноскопија или PET скен пред изведената торакотомија (ннд- **B**).
- MRI не се препорачува за рутинско одредување на стадиумите на медијастинална лимфаденопатија (ннд- **B**).
- Медијастиноскопијата е златен стандард за одредување на стадиумите на медијастинумот со минимален морбидитет, 23% и морталитет, 0.05%. (ннд- **C**). Медијастиноскопијата треба да се користи секогаш кога е тоа можно. Другиот нодален статус кој не е пристапен може да се оцени со користење на торакоскопија, ендоезофагијално, ултрасонографски водена FNA, ендобронхијално, ултрасонографски водена FNA, предна медијастинотомија или проширена цервикална медијастиноскопија (ннд- **C**).
- При овие процедури лесно се достапни за рутинска биопсија лимфни јазли кои припаѓаат на R2-4, L2-4 и 7 ниво. Наодот на екстранодално ширење, инвазија на соседните крвни садови и масното ткиво може да се види само со оперативна експлорација. Локацијата на лимфните јазли во медијастинумот е направена според ATS (American Thoracic Society, 1997)¹² мапата. Таа го дефинира нодалниот статус според фиксни анатомски структури, видени со СТ и MRI и тие, добиени во хирушкиот материјал. Истата оваа мапа е од корист и при делинеација на зрачниот волумен.

Дефинирани се 14 различни групи на лимфни јазли (Слика 1):

- 2R: десни горни паратрахеални лимфни јазли-се протегаат во подрачјето каде се сече горната маргина на брахиоцефаличната артерија со трахеата и со белодробниот врв.
- 2L: горни леви паратрахеални лимфни јазли-се наоѓаат во делот, ограничен со горната маргина на аорталниот лак и на белодробниот врв (супраортални).
- 4R: десни долни паратрахеални - во подрачјето каде се сечат долната маргина на брахиоцефаличната артерија со трахеата и горната маргина на азигосната вена.
- 4L: леви долни паратрахеални лимфни јазли- се протегаат помеѓу горната маргина на аорталниот лак и карината.
- 5: аортопулмонални лимфни јазли - субаортични и параортични латерално од ligamentum arteriosum.
- 6: предни медијастинални лимфни јазли - пред ligamentum arteriosum.
- 7: супкаринални лимфни јазли - каудално од карина.
- 8: паразофагиални лимфни јазли.
- 9: лимфни јазли на ligamentum pulmonum.
- 10R: десен трахеобронхијален агол - од горната маргина на вена азигос до почетокот на бронхот за горен резен.
- 10L: лев трахеобронхијален агол - меѓу карина и бронхот за горен резен лево.
- 11: интерлобарни лимфни јазли.
- 12: лобарни лимфни јазли.
- 13: сегментални лимфни јазли.
- 14: супсегментални лимфни јазли.

Слика 1. ATS мапа



- Болен со негативен КТ-скен за медијастинална аденопатија треба да се упати на ПЕТ- скен, освен кај оние со мал периферен тумор. Таму каде со ПЕТ скенот ќе се добие негативен резултат, треба да се упати на торакотомија. Болни со позитивен ПЕТ скен за медијастинална аденопатија имаат потреба од хистолошка потврда на дијагнозата (ннд= С).
- Ако нема докази за постоење на дистални метастази на КТ-скенот, ПЕТ-скенот го дополнува претходниот за процена на медијастинумот. Комбинацијата на КТ-скенот и на ПЕТ-скенот има поголема сензитивност и специфичност.

М стадиуми

- Просечно 40% од болните со NSCLC во почетокот се презентираат со далечни метастази, а околу 90% од нив имаат клинички симптоми. Најчести места во кои метастазира туморот се мозокот, коските, надбубрежните жлезди и белиот дроб.
- Болен со клинички стадиум I-II, добиен врз основа на КТ-скен и клиничка евалуација (историја на болеста, статус, лабораторија), нема потреба од понатамошни иследувања за екстраторакални метастази. Болен, пак, со клинички стадиум III има потреба од понатамошни иследувања за дистални метастази (ннд- C).
- PET- скенот може да открие неочекувани метастази во 10-15% од случаите кај болни со NSCLC. Кога се добива позитивен наод, таа промена треба да се биопсира или да се следи. PET- скенот не е погоден за евалуација на мозокот и на бубрезите заради нивниот висок метаболизам на глюкоза (ннд- B).
- КТ- скен на мозокот или MRI со контраст не се препорачуваат кај болни со клинички стадиум I-II без симптоматологија (ннд- C). Доколку се работи за N2 болест и болниот се планира за куративен третман, тоа претставува основа за иследување на мозокот.
- Позитивен скен на коските кај болен што е потенцијално курабилен треба да се потврди со други иследувања (рендгенографија, MRI или биопсија). Се изведува само кај симптоматски болни, поради тоа што дава висок процент на лажно позитивни резултати (30-60%) ((ннд- B).
- За да се утврдат промени во црниот дроб > 1 см и нивната карактеристика се користат: ултразвук или КТ. За дефинитивна потврда, потребна е биопсија (ннд- C).
- Инцидентно најдени адренални маси на КТ-скен во 70-95% се бенигни не-функционални аденоми. Разумно е да се избегнат дополнителни иследувања кај промени <2 см на болни со клинички стадиум I-II. Кај промени > 2 см треба да се направат дополнителни иследувања (ннд- B).
- Кај болни со мали пулмонални нодуси, независни од примарниот тумор, не треба да се спроведува дефинитивен куративен третман без хистолошка/цитолошка дијагноза (биопсија, аспирациона пункција итн.). Овие лезии обично се бенигни (ннд- C).

ТРЕТМАН

Тераписки пристап кај стадиум 0 на NSCLC

- Хируршка интервенција со отстранување на мал дел на белиот дроб каде се наоѓа канцерот;
- Клинички студии со ендоскопски аплицирана фотодинамска терапија.

Тераписки пристап кај стадиум IA, IB и стадиум IIA, IIB, комбиниран модалитет на третман

- Кај овие почетни стадиуми на болеста строго се препорачува оперативен третман, изведен од хирург супспецијалист. При **сегментектомија** потребно е да се направи комплетна хиларна дисекција. **Лобектомијата** останува процедура на избор кај стадиум I и II (ннд IA), а на медицински неоперабилни пациенти треба да им се понуди фракционирана конформална радиотерапија (ннд-IB). **Lung-sparing ресекција (sleeve lobectomy)** се преферира над пнеумонектомија доколку е можно да се остварат негативни ресекциони маргини.
- Со отстранување на примарниот тумор потребно е да се направи систематска дисекција на лимфните јазли во медијастинумот и таа е најдобар компромис за одредување на стадиумот од една и постоперативниот морбидитет од друга страна (ннд- B). Други начини се само самплинг на лимфните јазли во медијастинумот и радикална медијастинална лимфаденектомија. Хирургот го одбележува местото од каде го земал лимфниот јазол според ATS мапата, со што му се олеснува на патологот во добивањето на завршниот патохистолошки извештај. Вредноста на комплетната медијастинална дисекција во однос на само извршениот самплинг е контраверзен. Минимален самплинг е иследување на

лимфните јазли од три N2 нивоа. Зафатеноста на лимфните јазли, постоењето на руптура на капсула и нивоата на проверените лимфни јазли му се од огромна важност на онкологот и на радиотерапевтот за креирање на третманот.

- Болните со стадиум IB, стадиум II може да имаат корист од адјувантна хемотерапија (ннд- **B**). Таа се применува кај сите ресектабилни стадиуми на NSCLC, но не треба да се заборави ризикот од токсичност.
- Болните кај кои е извршена комплетна ресекција не треба да примаат постоперативна радиотерапија, освен во рандомизирани клинички испитувања (ннд- **B**). Новата метаанализа, направена од рандомизирани клинички испитувања, не покажа бенефит од постоперативната радиотерапија. Постоперативната радиотерапија треба да се разгледа како метод кај некомплетно оперирани болни и кај T2 N1 случаи.
- Болни со стадиум I и II кои се медицински иноперабилни или одбиваат операција, радикална радиотерапија (RT) се препорачува како единствен модалитет (ннд- **B**).
- Според упатствата на ЕСМО за адјувантна хемотерапија кај st. II./III радикално резециран немикроцелуларен белодробен карцином, се препорачува платински базирана хемотерапија (ннд- **I A**).

Тераписки пристап кај стадиум IIIA и стадиум IIIB, комбиниран модалитет на третман

- Болните со стадиум IIIA NSCLCS (N2 болест) имаат 5-годишна стапка на преживување околу 10-15%, а тие иницијално презентирани со изразена медијастинална инволвираност видлива на обична рендгенографија 2-5%. Заради овие лоши резултати, сите болни од овој стадиум се охрабруваат да учествуваат во клинички испитувања.
- Предоперативната хемотерапија е стандарден третман за ресектибилен стадиум IIIA. Добиено е сигнификантно подобро преживување со индукциона хемотерапија плус хируршки третман, отколку само со хируршки третман (ннд- **A**).
- Платина-базирана хемотерапија и радиотерапија-конкурентна радиохемотерапија е стандарден третман кај болни со иноперабилен IIIB T4 (N2,N3) стадиум и медицински иноперабилен IIIA стадиум (ннд- **A**).
- Оперирани болни со стадиум IIIA може да имаат корист од адјувантна цисплатин базирана хемотерапија (ннд- **B**).
- Болните, кај кои е извршена комплетна ресекција, не треба да примаат постоперативна радиотерапија, освен во рандомизирани испитувања (ннд- **B**).
- Супериор сулкус (T3 N0 или N1, M0) тумори покажуваат изразена локална инвазија и обично имаат редуцирана тенденција за дистални метастази. Кај нив се препорачува предоперативно, конкурентна радиохемотерапија до 45Gy. При добивање на негативни ресекциони маргини се надополнува само со хемотерапија. Кај позитивни маргини може да се примени интраоперативна радиотерапија-брахитерапија (доколку хирургот не е сигурен за исходот во здраво) или се надополнува до полна доза со надворешна зрачна терапија (ннд- **C**).
- Болни со стадиум IIIB немаат корист од хируршки третман и најдобро е да се третираат со комбинација на хемотерапија и радиотерапија. Оние со добар перформанс статус-PS се кандидати за комбиниран модалитет конкурентна радиохемотерапија (ннд-**IA**), а оние со лош PS само за палијативна радиотерапија (ннд- **C**).
- Плеурална ефузија е посебна категорија на T4 тумор. Тие се малигни во 90-95% од случаите, за што е потребна нивна цитолошка потврда. Овие болни ретко се кандидати за радиотерапија и обично се третираат како стадиум IV. Талкот е оптимален склерозант за троаоскопска плеуродеза кај болни со малигна плеурална ефузија и се препорачува за оние болни кои можат да издржат анестезија. За другите болни се препорачува поставување на торакален дрен (ннд- **A**).
- Радикална радиотерапија треба да биде изведена во онколошки центри кои се екипирани со тродимензионален КТ за планирање и да биде изведувана кај следните пациенти (ннд- **A**):
 - Стадиум IIIA или IIIB на болеста
 - WHO перформанс статус (PS) 0 или 1
 - Помалку од 10% изгубена тежина

- Треба да се размисли за примена на хемотерапија со препарати на основа на платина кај пациенти кои не се погодни за куративна ресекција или за радикална радиотерапија, а се способни да примат хемотераписки режим (ннд- **A**). Генерално, хемотерапија не се препорачува кај пациенти со NSCLC кои се PS3 или 4.
- Кај селектирани болни во напредната возраст со NSCLC стадиум III/IV треба да се примени хемотерапија (ннд- **A**).
- Кај пациенти со напреднат NSCLC бројот на циклуси хемотерапија не треба да надмине 4 (ннд- **A**).
- Треба да се размисли за примена на втора линија на хемотерапија со доцетаксел 75 mg/m² кај пациенти кои се во добра општа состојба, а стадиумот е III/IV на NSCLC (ннд- **A**).
- Досегашните докази не ја поддржуваат рутинската употреба на хемотерапија која ги блокира специфичните туморски рецептори за раст.

Тераписки пристап кај пациенти со метастатска болест

- Кај пациенти со метастатска болест се препорачува хемотерапија, базирана на платина, во комбинација со гемцитабин, таксани или **винорелбине**. Со ваквата терапија се продолжува животот, се подобрува квалитетот на живот и се контролираат симптомите. Се препорачува кај болни со добар PS 1 или 2 (ннд- **A**). Таа, генерално, не се препорачува кај болни со NSCLC кои имаат PS 3 или 4. Кај болни со напреднат NSCLC бројот на хемотераписки циклуси не треба да надминува четири (ннд- **A**).
- Болни со изолирана, поединечна мозочна промена, имаат корист од хируршка ресекција (5-год. преживување од 10 до 20%). Треба да се примени и адјувантна радиотерапија на мозокот, со цел да се намали ризикот од повторно јавување на тумор во мозокот (ннд- **B**). Кај селектирани болни со добар PS и со мали метастатски промени може да се примени **стереотактична радиохирургија**.
- Кај пациенти со карцином на белите дробови и симптоматски метастази во коските треба да се примени еднократна фракција 8 Gy како палијативна радиотерапија (ннд- **A**).
- Кај селектирани пациенти со тумор кој не може да се ресецира и/или мултипли метастази и добра општа состојба треба да се размисли за фракционирана палијативна радиотерапија (пример 20Gy/5F) (ннд- **A**).

ПРИНЦИПИ НА ХЕМОТЕРАПИЈА КАЈ NSCLC

Прва линија на хемотерапија

- Рандомизирани испитувања покажале дека цисплатин-базирана хемотерапија дава средно подобро преживување во однос на супортивната нега кај болни со иноперабилен стадиум IIIB и IV NSCLC. Болни со добар PS и помалку подрачја зафатени со дистални метастази имаат подобар одговор и преживување.
- Извештаите за комбинација на **таксаните со платина** даваат релативно висок одговор, сигнификантно поголемо едногодишно преживување и палијација на симптомите. Во мултицентрична фаза III студија комбинацијата на cisplatin и paclitaxel покажа **поголем процент на одговор** во компарација со стариот режим, **cisplatin, etopozide** (ннд- **B**).
- Резултатите од рандомизирани испитувања покажале дека платина-двојната комбинација е супериорна во однос на двата агенса, дадени поединечно (single agent).
- Студиите до денес покажале дека погодни стари луѓе ≥ 70 год. може да го добијат истиот бенефит со платина-комбинираната двојна терапија како и млади пациенти, со толерабилна токсичност.
- Кај оние болни со контраиндикации за примена на платина, нема доказ дека комбинациите кои содржат лекови кои не се базирани на платина се подобри од примена само на винорелбин или само на гемцитабин. Одлуката за употреба на еден лек, наспроти комбинирана хемотерапија, треба да се базира на PS и на коморбидните кондиции на болниот, а не на годините.
- Проспективна рандомизирана студија компарира 4 најчесто користени платина-базирани режими кај болни со стадиум IIIB и IV NSCLC: **цисплатин+паклитаксел**,

гемцитабин+цисплатин, цисплатин+доцетаксел и карбоплатин+паклитаксел. Нема разлика меѓу одговорот и преживувањето помеѓу овие различни режими.

- Неколку метанализи покажале подобар одговор и подобро вкупно преживување кај комбинациите со цисплатин, за разлика од оние со карбоплатин (ннд-**IV**), каде е забележана и поголема хематотоксичност.
- Од поновите генерации на цитостатици **пеметрексетот е префериран** во однос на гемцитабинот (ннд-**IV**) и тој може да се дава во комбинација со цисплатин како прва линија кај несквамозна хистологија, а потоа и како одржувачка монотерапија (ннд- **IV**).
- **Bevacizumab**-от го продолжува вкупното преживување кај несквамозната хистологија на немикроцелуларниот карцином ако се аплицира со комбинацијата **паклитаксел-карбоплатин** кај пациенти со работен капацитет 0-1 (ннд-**IA**).
- **Неплатинската комбинирана хемотерапија** со цитостатици од трета генерација се употребуваат **само во случај платинските препарати да се контраиндицирани**, тие даваат помал одговор и инфериорно преживување (ннд- **IA**).
- При прволиниска палијативна цитотерапија се препорачуваат 4 до максимум 6 циклуса (ннд- **IV**).
- Болни со PS 2 имаат сигнификантно поизразени токсични ефекти и полошо преживување во компарација со болни со PS 0 и1.
- Метаанализа на податоци од 54 рандомизирани испитувања покажале апсолутна корист во преживувањето од 4% за 2 години со додавање на цисплатин-базирана хемотерапија на радиотерапијата кај локално напреднат NSCLC. Постојат завршени фази-III од три испитувања и една метаанализа кои, пак, ја компарираат употребата на секвенционата RT, компарирана со конкурентната радиохемотерапија. Cochrane-метаанализата ја прифаќа конкурентната радиохемотерапија како стандарден третман со придобивка во средното време на преживување од 17 месеци спрема 14 месеци во корист на конкурентната радиохемотерапија.
- Кај болни со напреднат белодробен немикроцелуларен карцином бројот на циклуси не треба да надмине четири (ннд- **A**).
- **Предоперативната хемотерапија** е стандарден третман за ресектибилен IIIA стадиум. Добиено е сигнификантно подобро преживување со индукциона хемотерапија плус хирургија, отколку само со хирургија (ннд- **A**).
- Податоци за **адјувантна хемотерапија по операција** дава **International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT)** кој вклучува 1867 болни со стадиум I-III NSCLC кои се рандомизирани да бидат третирани само оперативно или оперативно, следено со цисплатин-базирана хемотерапија. Ова IALT испитување е прва студија која дава сигнификантно подобро 5-годишно преживување за групата со хирургија и адјувантна хемотерапија.
- ТК инхибитори (ерлотиниб, генфитиниб) кај пациенти со добар работен капацитет и со верифицирани EGFR мутации како прва линија на третман, покажале подобар одговор, подолг период без прогресија и подобар квалитет на живот во однос на примена на хемотерапија како прва линија на третман (ннд- **IA**).
- Пациенти со раб.капацитет 3-4 исто така имаат бенефит од овој третман и тој треба да им се понуди (ннд-**IIA**).
- Кај т.н. див тип на **EGFR TKI** се инфериорни во однос на цитостатскиот третман (ннд-**IA**).
- Кај пациенти со несквамозен тип канцер, каде имаме **EGFR** мутации, терапијата со тирозин киназа инхибитори се применува при прогрес по прва линија на цитотерапија како втора линија или како одржувачка терапија ако пациентот не ги примал како прва линија терапија (ннд-**IIA**).

Хемотераписки протоколи од прва линија

ЛЕК	ДОЗА
Cisplatin	75 mg/m ² , 1-виот ден
Etoposide	100 mg/m ² на ден, 3 дена
Вкупно 4 циклуси, на 21 ден	

ЛЕК	ДОЗА
Carboplatin (AUC 5-6)	1 ден
Etoposide	100 mg/m ² на ден, 3 дена
Вкупно 4 циклуси, на 21 ден	

ЛЕК	ДОЗА
Carboplatin (AUC 5-6)	1 ден
Paclitaxel	200 mg/m ² 1-от ден
Вкупно 4 циклуси, на 21 ден	

ЛЕК	ДОЗА
Cisplatin	80 mg/m ² , 1-от ден
Vinorelbine	30 mg/m ² на ден, 1-от, 8-от и 15-от ден
Вкупно 4 циклуси, на 21 ден	

ЛЕК	ДОЗА
Cisplatin	30 mg/m ² на ден, 1-от и 8-от ден
Vinorelbine	30 mg/m ² на ден, 1-от и 8-от ден
Вкупно 6 циклуси, на 21 ден	

ЛЕК	ДОЗА
Cisplatin	75 mg/m ² , 1-от ден
Docetaxel	75 mg/m ² на ден, 1-от ден
Вкупно 4-6 циклуси, на 21 ден	

ЛЕК	ДОЗА
Carboplatin (AUC 5-6)	1 ден (првиот ден)
Docetaxel	75 mg/m ² на ден, 1 ден (првиот ден)
Вкупно 4-6 циклуси, на 21 ден	

ЛЕК	ДОЗА
Cisplatin	75 mg/m ² , 1-от ден
Gemcitabin	1250 mg/m ² на ден, 1-от и 8-от ден (вкупна доза по циклус = 2500 mg/m ²)
Вкупно 4-6 циклуси, на 21 ден	

ЛЕК	ДОЗА
Vinorelbine	30 mg/m ² на ден, 1-от и 8-от
Вкупно 4-6 циклуси, на 21 ден	

Втора линија на хемотерапија

- Кај погодни болни кај кои настанала прогресија на болеста, втора линија, монотерапија со доцетаксел (75 mg/m²) може да го подобри преживувањето до прогресијата, вкупното преживување и квалитетот на живот (ннд- А).

- Во истата индикација се вклучува и пеметрексат кај селектирани болни (ннд-В). Пеметрексат е докажан како еквивалент на доцетаксел, но со помалку изразена токсичност.
- Комбинираната хемиотерапија не покажала никаква предност во однос на монотерапијата.
- Ерлотинибот и генфитинибот, како втора и трета линија на третман, не покажале инфериорни резултати во однос на пеметрексатот и доцетакселот (ннд- IA, ннд- IB).

Хемотераписки протоколи од втора линија

ЛЕК	ДОЗА
Docetaxel	75 mg/m ² (1 ден), на 3 недели;
Pemetrexate	500mg/m ² (1 ден) на 3 недели;
Erlotinib	150 mg, секој ден, перорално.

Да се прекине терапијата по 4 недели ако не е утврдена клиничка корист кај пациентот. По започнувањето на терапијата е потребна внимателна реevaluација на ефектот и терапијата треба да се продолжи единствено ако продолжува регресијата на туморот, болеста е стабилна и има подобрување на симптомите во врска со канцерот. Не е коректно продолжување на терапијата со ерлотиниб, со цел “психолошка“ палијација кај пациенти со прогресивна болест.

ПРИНЦИПИ НА РАДИОТЕРАПИЈА КАЈ NSCLC

- Болни кои се медицински иноперабилни или кои одбиваат операција, а имаат стадиум на болеста I и II, треба да се третираат со радикална радиотерапија (ннд- B).
- Болни со стадиум IIIA или IIIB може да се третираат со радикална радиотерапија, доколку туморот може безбедно да се опфати со зрачното поле. Погодна е за болни со добар PS 0-1 кои имаат загубено телесна тежина < 10% (ннд- B). Платина- базирана двојна хемотерапија треба да се комбинира со радикалната конвенционална радиотерапија кај болни со добар PS (ннд- A).
- Кај болни кои страдаат од ендобронхална опструкција се препорачува брахитерапија, ласер терапија или пласирање на ендобронхален стент, кај рекурентни болни кои веќе се зрачени (ннд- D). Стандардната RT се преферира над ендобронхалната брахитерапија како почетен палијативен третман.
- **SVCS (*syndroma venae cavae superior*)** е ургентна состојба во радиотерапијата, каде итно е индицирана зрачна терапија. Доколку болниот не може да лежи на рамна подлога, се поставува на инклинирана штица со обид да се опфатат белите дробови со две спротивни полиња. Доколку тоа не е можно, се третира болниот во седечка положба преку едно предно поле со **Cobalt 60** со доза од **4 Gy**. RT режим е **4 Gy** до вкупно **20 Gy, 3 Gy** до 30 Gy. Се применува антикоагулантна и кортико терапија. Рекурентност се јавува во 19 % на случаите. Кај пациенти со синдром на вена кава супериор, предизвикана со NSCLC, треба да се размисли за стентирање како примарен третман.
- Кај симптоматски болни со метастази во коските се применува палијативна RT со единечна фракција од 8 Gy. Селектирани болни со нересектибилни и/или мултипни мозочни метастази и добар PS може да се третираат со 20 Gy/5F, 30 Gy/10F (ннд- A).

Фази на радиотерапијата кај NSCLC

Позиционирање и локализација при виртуелна CT симулација

- Карактеристики на виртуелниот CT симулатор: рамен кауч, постоење на ласери кои се подвижни и се состојат од ортогонални ласери, поставени на страничните сидови и сагитален ласер кој е рачно подвижен. Постои мрежна поврзаност на CT софтверот со пленинг системот на линеарниот акцелератор. Пациентот се поставува во супинација со раце поставени над главата која е поставена на лежиште на направа, наречена wingboard.

Местењето на болниот се прави со латералните ласери, имено трансферзалниот на интермамарната линија и фронталниот на средината на антеро-постериорниот пречник, а сагиталниот ласер на средината од телото (поминувајќи низ *incisura jugularis* и *symphysis pubica*). Визуелни маркери на овие точки можат да се постават. Потоа се прави прегледна слика каде се дефинира регионот од каде до каде ќе се протегаат трансферзалните СТ пресеци со дебелина од 5 mm. Тој регион се протега кранијално од горната маргина на крикоидната `рскавица до каудално на границата на L1-L2. На тој начин се добива референтниот изоцентар. Се прави маркирање на пресечните точки на ласерите на кожата на пациентот, поточно тие се тетовираат. Крајниот изоцентар се добива по завршувањето на процесот на планирање со поместување на референтните точки или се зачувува истиот и во тој случај се користат асиметрични полиња.

- Во палијативни случаи се користи конвенционалниот симулатор со позиционирање на болниот во супинација со рацете покрај телото и локализација на таргетот се прави со флуороскопија по коскени структури Што значи:
 - Кај карцином на бронхот за горен и среден лобус и на главниот бронх, кранијалната маргина се определува по *incisura jugularis*, а каудална граница 5 cm под карина. Латералните граници се: 2 cm додадени маргини од страната на туморот без контралатералниот хилус.
 - За бронхот на долен лобус, горната граница е 2 cm под стерноклавикуларните зглобови, а долната граница оди до куполите на дијафрагмата. Останатите две граници се идентични со претходните.

Контурирање при конформалната 3-D RT

- Постојат нови препораки за големината на зрачниот волумен кај NSCLC кои се базираат на неколку факти:
 - Имено, испитувани се патиштата на рекурентност на болеста со повеќе рандомизирани студии и увидено е дека локалната контрола на примарниот тумор останува проблем со стапка на контрола на болеста од само 20% со појаснување дека рекурентност од 80% се појавува токму во ова подрачје.
 - Според оригиналните откритија на G. Fletcher кои важат за епителијалните тумори- за контрола на микроскопска болест, потребната доза е 50 Gy, а за контрола на тумор со димензии од 1-3 cm, потребни се 65-75 Gy. Така, T2 бронхоген карцином е со димензии поголеми од 3 cm и стандардните радијациони дози се помали од потребните.
 - Секое зголемување на ирадијациониот волумен со елективната нодална ирадијација ја зголемува големината на ирадираните нормални ткива т.н. органи од ризик. Во студијата на Graham et al. 1999, нема случај на ирадијационен пнеумонит од градус 3 доколку помалку од 25% од белите дробови примаат повеќе од 20 Gy. Процентот се зголемува на 23% доколку волуменот е поголем од 40%.
- По пренесување на трансферзалните пресеци, добиени со симулацијата во *planning* системот најпрво се користење на автоматски или рачна алатка се контурира телото, коските, спиналниот мозок, белите дробови, срцето и хранопроводот.
- Потоа се пристапува кон контурирање на GTV (*gross tumor volume*) кој го содржи видливиот тумор со зафатените лимфни јазли (≥ 1 cm во трансферзален дијаметар виден на СТ скен) и инвазијата на околните структури. Се користиме со белодробен и медијастинален прозорец. Со додавање на маргини од 5-8 mm се добива CTV (*Clinical Tumor Volume*), кој го означува супклиничкото ширење на болеста. Со додавање на нова маргина од 10 mm се добива PTV (*Planning Tumor Volume*). PTV има за задача да ги компензира респираторните движења, движењата на пациентот во текот на третманот и човечкиот фактор при секојдневното позиционирање.

Дефинирање на полињата

- Радијациониот онколог ги одредува полињата кои се конформираат околу претходно исконтурираните структури. Генерално, се формираат AP-PA полиња околу PTV (во него е вклучена доколку е индицирана елективната ирадијација на лимфниот базен) до максимум

44 Gy. Штитењето на околните здрави структури се одвива преку мултилиф колиматор кој, исто така, се конформира околу опишаната структурата со додадена маргина од 0.7 см заради пенумбрата. Постојат и планови, каде од почетокот се оди со три или повеќе неспротивни полиња, во зависност од исконтурираната структура, дозниот распоред и органите од ризик. Дозата потоа се надополнува околу PTV кој е креиран околу примарниот тумор до 60 или максимум 66 Gy со избегнување на спиналниот мозок. Обично оваа boost доза се изведува преку две или три полиња.

Преишшување на дозата, режими на фракционирање и енергија на зрациите

- Доколку RT се применува во комбинација со хемотерапијата, секвенцијално, вкупната доза на примарниот тумор се движи од 60-66 Gy.
- Доколку RT се применува конкурентно препишаната доза е 60-66 Gy. Во обете случаи се работи за конвенционална зрачна терапија со дневна фракција од 1.8-2 Gy, 5 пати во неделата.
- Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy-CHART (54 Gy/36 F/12 дена) се преферира во однос на **60 Gy/30F** кај стадиум III на болеста (ннд- A).
- RTOG студии што користат комбиниран модалитет на третман покажуваат дека годините се негативен прогностички фактор. Воедно, квалитетот на живот е подобар кај стари лица $\geq 70-75$ години третирани само со RT со сугестија дека тие немаат бенефит од комбинација на RT со хемотерапија, освен кај оние со добар работен капацитет. Радијационата терапија како самостојна метода е најдобра за контрола на симптомите и воедно контрола на болеста.
- Алтернатива на стандардниот конвенционален курс со 2 Gy дневна фракција до вкупната доза од 60-66 Gy е хипофракционирана RT со која се зголемува дневната доза на 3 Gy, а се скратува вкупното време на зрачење до тотална доза од 45-55 Gy. Овој режим може да се користи и кај млади пациенти со лош работен капацитет. Кај болни со торакални симптоми и добар работен капацитет, но непогодни за радикална радиотерапија, се применува режим со поголеми дневни дози 39 Gy/13F. 50 Gy/2.5 Gy/5 недели (ннд- A).
- Кај болни со торакални симптоми и лош работен капацитет може да се примени палијативна радиотерапија со 1-2 фракции 10 Gy /1F или 16 Gy /2F (ннд- A).
- Cobalt 60 и ортоволтажни зраци не се погодни за куративен третман. Белите дробови се орган со мал електронски дензитет, затоа постојат препораки да се избегнуваат високи енергии и да се применуваат енергии од 4-10 MeV. Големи енергии од 15 MeV се преферираат кога се третира голем примарен тумор, односно голема консолидација и/или ателектаза и изразена лимфаденопатија.
- Пресметување на распоредот на дозата - се врши во Eclipse-тродимензионален алгоритам, каде преку изодозниот распоред ќе се види колку примаат соодветните волумени, односно туморот и органите од ризик. Во зависност од добиените податоци, можно е коригирање на изодозните криви со менување на тежинскиот однос на дозата по поле, пренормализација на дозата на соодветна изодоза, користење на клинести филтри, менување на аголот на главата на апаратот, додавање или одземање на одредени полиња итн. Разгледувањето на секој план се цени по средната вредност, добиена во PTV, минималната, максималната доза, како и информациите, добиени преку DVH (dose-volume-histogram) за примарниот тумор и за органите од ризик.

Имплементација на третманот и верификација

- Најдобро е првиот третман кој го изведува техничарот да биде во присуство на лекарот. Верификацијата на првиот ден од третманот се изведува со on-line електронски портал. Тој се споредува со **DRR (digital reconstructive radiographs)**, добиен од CT симулацијата со око или со компјутерски софтвер со кој се поклопуваат прво маргините на полето, а потоа фиксните коскени структури.

МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ТИМ, СЛЕДЕЊЕ, ПАЛИЈАТИВНА НЕГА И СИМПТОМАТСКО ЛЕЧЕЊЕ

Мултидисциплинарен тим

- Мултидисциплинарен 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 поставувањето 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 спиритуалните проблеми и да комуницираат и соработуваат со примарната, секундарната и терциерната здравствена заштита.
- Треба да се обезбеди обука за комуникациски вештини меѓу МДТ (ннд- **A**).

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- **A**).
- Болничкото следење треба да продолжи онаму каде болничкиот третман или специјалистичкиот совет е сè уште потребен или додека трае клиничкото испитување (ннд- **D**).
- По операцијата, во почетокот хирургот треба да ги следи сите болни, потоа следењето треба да се спроведе според локалната политика.
- Третманските компликации треба внимателно да се евалуираат во временска рамка од 3 до 6 месеци (ннд- **II C**).
- Препораките сугерираат физикален преглед и рендгенографија на 2-3 месеци во првите 2 години, а потоа на 6 месеци, секои 6 месеци до 2 години, а потоа еднаш годишно се препорачува КТ скен (ннд **IC**). Се препорачува престанок на пушењето кај пациентите куративно третирани (ннд-**IA**).
- 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- **A**).

- 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 лечење

- Болните со белодробен карцином презентираат поголемо симптоматско влошување-страдање, во компарација со болните од други малигноми.
- Првично бодување на симптоматското страдање кога се поставува самата дијагноза е од корист и овозможува можност клиничката интервенција за нивно подобрување да биде планирана и водена индивидуално.
- Влошувањето на симптомите е поврзано со психолошко страдање и лош квалитет на живот.
- Симптомите треба да бидат решавани од страна на цел мултидисциплинарен тим.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Carney DN. Lung-cancer time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med* 2002; 346(2): 126-128.
2. Finkelstein DM, Ettinger DS, Rucksdeshel JC. Long-term survivors in metastatic non-small lung cancer: an Eastern Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 1986; 4(5): 702-709.
3. Detterbeck FC, Rivera MP. Findings on chest radiograph at presentation in 345 patients with lung cancer. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for practicing clinician.* Philadelphia:WB Sanders; 2001.p.48.
4. Laroche C, Fairbern J, Moss H, et al. Role of computed investigation of suspected lung cancer. *Thorax* 2000; 55(5): 359-63.
5. Detterbeck FC, Rivera MP. Sensitivity of bronchoscopy in diagnosing lung cancer. *Diagnosis and treatment of lung cancer:an evidence-based guide for practicing clinician.* Philadelphia:W.B.Saunders; 2001.p.54.
6. Detterbeck FC,Rivera MP Reliability of needle biopsy of pulmonary nodules to asses the presence of cancer. *Diagnosis and tretment of lung cancer:an evidence-based guide for practicing clinician.* Philadelphia:W.B.Saunders; 2001.p.57.
7. Gould MK,Maclean C, Kushner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions;a meta-analysis *JAMA* 2001; 285(7): 314-24.
8. Web WR, Gatsousis C, Zerhouni EA, et al. CT and MR imaging in staging non-small cell carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic oncology Group. *Radiology* 1991; 178(3) :705-13.
9. Mack MJ, Hazelrig SR, Landreneau RJ, et al. Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *ANN Thorac Surg* 1993; 56(4): 825-32.
10. Jolly PC, Li W, Anderson RP. Anterior and cervical mediastinoscopy for determining operability and predicting resectability in lung cancer. *J. Thorac Cardiovas Surg* 1980; 79(3) :366-71.
11. Ginsher RJ, Rice TW, Goldberg M, et al. Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinom of the single upper lobe. *J Thorc Cardiovas Surg* 1987; 94(5): 673-8.
12. Glazer GM, Gross BH, Quint LE, et al. Normal medistinal lymph nodes: number size according to the American Thoracic Society mapping. (1985) *Am J Roentgenol* 144-261.
13. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clinic North Am* 1987; 67(5): 1037-1049.
14. Ginsberg RJ, Rubinsein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer.Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(3): 615-23.
15. Greene FL. Balh CM, Fleming ID, et al. In *AJCC (American Joint committee on Cancer) (ed.): Cancer Staging handbook: TNM Classification of Malignant Tumors, sixth edition.* New york:Springer-verlag 2002.
16. Keller SM, Adek S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completed resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern cooperative Oncology Group. *N engl J Med* 2000; 343(17): 1217-22.

17. PORT Meta-analysis Trialist Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
18. Uematsu M, Shioda A, Suda A et al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer; a 5-year experience. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 666-670.
19. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable) (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
20. Eberhardt WE, Albain KS, Pass H, et al. Induction treatment before surgery for NSCLC. *Lung Cancer* 2003; 42 Suppl 1: 9-14.
21. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153-158.
22. Rowell N, O'Rourke N. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane database Syst Rev* 2004; 4: CD002140.
23. Shaw P, Agarwal P. Pleurodesis for malignant pleural effusion (Cochrane Review) In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
24. Hopwood P, Stephenson PJ. Symptoms at presentation for treatment in patients with lung cancer: implication for the evaluation of palliative treatment. The Medical Research Council (MRC) Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1995; 71(3): 633-6.
25. Mintz AH, Kestle J, Rothbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with single cerebral metastases. *Cancer* 1996; 78(7): 1470-6.
26. Porte HL, Rounmilhac D, Grazana JP, et al. Adrenalectomy for a solitary adrenal metastasis from lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1998; 65(2): 331-5.
27. Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced NSCLC: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 2004; 59(10): 828-36.
28. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, et al. Mitomycin ifosfamide and cisplatin in unresectable NSCLC: effect on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999; 17(10): 3188-94.
29. Sause W, Kolesar P, Taylor SIV, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable NSCLC: RTOG, ECOG and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000; 117: 358-364.
30. Anderson H, Hopwood P, Stephenson RJ, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable NSCLC- a randomized trial with quality of life as the primary outcome, UK NSCLC Gemcitabine Group. *Br J Cancer* 200; 83(4): 447-53.
31. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced NSCLC. *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study*. *Oncologist* 2001; 6 Suppl: 4-7.
32. Ranson M, Davidson N, Nicolson M, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced NSCLC. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(13): 1074-80.
33. Roszkowski K, Pluzanska A, Krakowski M, et al. A multicenter, randomized phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy naïve patients with metastatic or non-resectable localized NSCLC. *Lung Cancer* 2000; 27(30): 145-57.
34. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line-therapy in advanced-stage IIB/IV NSCLC. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1335-43.
35. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected NSCLC. *N Engl J Med* 350: 351-360, 2004.
36. Shepard FA, Dancey J, Ramlu R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus BSC in patients with NSCLC previously treated with platinum-based chemotherapy *J Clin Oncol* 2000; 18(10): 2095-103.
37. Shepherd FA, Pereira J. The role of erlotinib in patients with advanced NSCLC following failure on 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(14).

38. Graham MV, Purdy JA, Emani B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment of NSCLC. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:323.
39. Langendijk H, de Jong J, Tjawa M, et al. External irradiation versus external irradiation plus brachytherapy in inoperable NSCLC: a prospective randomized study. *Radioth Oncol* 2001; 58(3): 257-68.
40. Lung Cancer Disease Site Group. Altered fractionation of radical radiation therapy in the management of unresectable NSCLC. Ontario: Cancer Care Ontario Practice Guidance Initiative; 2000.
41. Wernwr-Wasik M, Scott C, Cox JD, et al. Recursive partitioning analysis of 1999 RTOG patients with locally-advanced NSCLC (LA-NSCLC): identification of five groups with different survival. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 48: 1475-1482, 2000.
42. Movsas B, Scott C, Sause W, et al. The benefit of treatment intensification is age and histology-dependent in patients with locally advanced NSCLC: a quality-adjusted survival analysis of RTOG chemoradiation studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 1143-1149, 1999.
43. Nguyen LN, Komaki R, Allen P et al. Effectiveness of accelerated radiotherapy for patients with inoperable NSCLC: a retrospective review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 1053-1056, 1999.

1. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network, February 2005 www.sign.ac.uk**
2. **NCI National Cancer Institute-Cancer Topics, www.cancer.gov/cancer_information, last update 19.07.2005.**
3. **NCCN Physician Guidelines Index, www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp, last update 02.2006.**
4. **ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC), јуни 2012**
5. **ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer, мај 2010**
6. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 4 години.**
7. **Предвидено е следно ажурирање до јуни 2016 година.**