

**Упатства за дијагноза, третман и следење на пациенти со
карцином на дојка**

(РАБОТНА ВЕРЗИЈА)

**ЈЗУ “Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија” –
Скопје
08/2023**

СОДРЖИНА

I.	ВОВЕД	7
1.	ЕТИОЛОГИЈА	8
2.	ЕПИДЕМИОЛОГИЈА	8
II.	ДИЈАГНОСТИКА	10
1.	ПУЛМОЛОШКИ И РАДИОЛОШКИ ТРЕТМАН	11
1.1.	Пристап кон лицата со клиничко и епидемиолошко сомневање за рак на белите дробови	11
1.2.	Сликовни испитувања	12
1.2.1.	Определување на стадиум T	13
1.2.2.	Определување на стадиум N	13
1.2.3.	Определување на стадиум M	13
1.3.	Инвазивна дијагностичка обработка	14
1.3.1.	Една или повеќе периферни лезии на белите дробови	14
1.3.2.	Централен тумор на белите дробови	15
1.3.3.	Дисеминиран тумор на белите дробови	15
1.3.4.	Ограничување на ракот на белите дробови и пункција на медијастиналните лимфни јазли	15
1.4.	Придружни болести и процена на општата состојба на пациентот	15
1.5.	Процена на општата состојба пред ресекција на белите дробови	16
1.5.1.	Процена на белодробната функција	16
1.5.2.	Тестови на оптоварување	16
1.5.3.	Процена на функцијата на срцето	16
2.	ПАТОЛОШКО ОПРЕДЕЛУВАЊЕ	19
2.1.	Цитопатологија	19
2.2.	Мали биопсии (откинувања, дебелоиглени биопсии)	20
2.3.	Хируршки примероци	21
2.4.	Тестирање на предиктивни биомаркери на рак на белите дробови	22
3.	ТНМ-КЛАСИФИКАЦИЈА	23
3.1.	Примарен тумор (T)	24
3.2.	Регионални лимфни јазли (N)	25
3.3.	Оддалечени метастази (M)	25
3.4.	Стадиум на болеста	25
III.	ЛЕКУВАЊЕ	26
1.	НЕСИТНОКЛЕТОЧЕН РАК НА БЕЛИТЕ ДРОБОВИ	27
1.1.	Локално ограничена болест (стадиум I и II)	27
1.1.1.	Оперативно лекување	27
1.1.2.	Дополнително (адјувантно/неoadјувантно) системско лекување	28
1.1.3.	Постоперативни зрачења	29
1.1.4.	Стереотактичко зрачење на тумори на белите дробови	29

1.2.	Локално напредната болест (стадиум III)	30
1.2.1.	Оперативно лекување	30
1.2.2.	Дополнително (адјувантно/неoadјувантно) системско лекување	31
1.2.3.	Радикално зрачење	31
1.3.	Дисеминирана болест (стадиум IV)	37
1.3.1.	Третман на пациенти со олигометастатски неситноклеточен рак на белите дробови	38
1.3.2.	Системско лекување на метастазиран неситноклеточен рак на белите дробови без познати молекуларни маркери	40
1.3.3.	Системско лекување на дисеминиран EGFR, ALK, ROS1 или BRAF неситноклеточен рак на белите дробови	44
1.3.4.	Системско лекување на определени групи пациенти со дисеминиран рак на белите дробови	48
1.3.5.	Општи принципи за системско лекување на напреднат рак на белите дробови	48
1.3.6.	Палијативно зрачење	49
2.	СИТНОКЛЕТОЧЕН РАК НА БЕЛИТЕ ДРОБОВИ	55
2.1.	Многу органичена форма на болеста	55
2.2.	Ограничена форма на болеста	56
2.2.1.	Профилактичко зрачење на главата	57
2.3.	Проширена форма на болеста	57
2.3.1.	Системско лекување на дисеминиран ситноклеточен рак на белите дробови	57
2.3.2.	Зрачење на пациенти со дисеминиран ситноклеточен рак на белите дробови	59
3.	ПАЛИЈАТИВНА НЕГА НА ПАЦИЕНТИ СО РАК НА БЕЛИТЕ ДРОБОВИ	60
3.1.	Периоди на палијативна нега	60
3.2.	Даватели на палијативна нега	60
3.3.	Палијативна нега кај пациенти со рак на белите дробови	60
3.4.	Палијативни интервентни зафати	61
3.5.	Палијативни хируршки зафати	61
IV.	СЛЕДЕЊЕ	64
1.	ОПШТИ ПРЕПОРАКИ	65
2.	РАДИОЛОШКИ ПРЕПОРАКИ ЗА СЛЕДЕЊЕ	66
2.1.	Процена на ефектот од терапијата	66
2.1.1.	Процена со испитување PET-CT	66
2.1.2.	Процена со критериумите RECIST 1.1.	66
2.1.3.	Процена со критериумите iRECIST	67
2.2.	Препораки за следење на случајно откриени солидни или субсолидни нодули во белите дробови	69
2.3.	Скрининг	80
V.	СКРАТЕНИЦИ	70
VI.	ЛИТЕРАТУРА	74
VII.	ПРИЛОЗИ	75
Прилог 1.	IASLC-мапа на лимфни јазли	76

Прилог 2. Стадиум TNM на ракот на белите дробови	76
Прилог 3. Цитолошки и хистолошки протокол на наодот	78
Прилог 4. Скала на клиничката ефикасност на системското лекување кај дисеминиран рак на белите дробови (адаптирано според ESMO – MCBS)	80

VIII. АЛГОРИТМИ 81

1. Алгоритам за дијагностика на локорегионални лимфни јазли кај пациенти со неметастатки неситноклеточен рак на белите дробови	82
2. Алгоритам за процена на кардиорепираторната резерва пед ресекција кај пациенти со тумор на белите дробови	84
3. Алгоритам за третман на пациенти со локално напреднат неметастатки неситноклеточен рак на белите дробови	85
4. Алгоритам за системско лекување на дисеминиран рак на белите дробови	86
5. Алгоритам за системско лекување на дисеминиран несквамозен рак на белите дробови без познати молекуларни маркери	87
6. Алгоритам за системско лекување на дисеминиран сквамозен рак на белите дробови	88
7. Алгоритам за системско лекување на дисеминиран EGFR, ALK, ROS1 и BRAF позитивен неситноклеточен рак на белите дробови	89
8. Алгоритам за лекување на ситноклеточен рак на белите дробови	90

I ВОВЕД

1. ЕТИОЛОГИЈА

Најважниот фактор на ризик за настанување на рак на белите дробови е пушењето. На пушењето може да му припишеме од 80 до 85 % од сите случаи на рак на белите дробови. Кај пушачите просечно постои 25-пати поголем ризик да заболат од рак на белите дробови во споредба со непушачите. Загрозеноста зависи од траењето на пушењето, бројот на испушени цигари, возраста на почетокот на пушењето, видот на цигарите и начинот на инхалација кај пушачите, како и од времето од престанувањето со пушење кај поранешни пушачи. Пасивните пушачи се изложени – иако нешто помалку – на исти карциногени како и пушачите. Непушачите, изложени на чад од тутун на работните места или во домашната средина, имаат 20 проценти зголемен ризик за настанување на рак на белите дробови.¹

Но, покрај чадот од тутун, во етиологијата на ракот на белите дробови се важни уште некои други елементи на животната и работната средина. Изложеноста на радон го зголемува ризикот од рак на белите дробови за околу 10%. Во загаден внатрешен и надворешен воздух може да бидат присутни различни органски и аноргански материи, коишто се наведени во листата на карциногени или веројатно карциногени хемикалии. Меѓу нив, од аспект на етиологијата на ракот на белите дробови, најважни се честичките од прашина, емисиите на дизел машините и продуктите, настанати при согорување на јаглен во индивидуални уреди за согорување. Според Меѓународната агенција за истражување на ракот, денес, во професии, коишто сигурно предизвикуваат рак на белите дробови, спаѓаат 11 професии или работни процеси, како и 18 материи, присутни на работните места – покрај веќе наведените погоре, во најважните спаѓаат уште и: азбестот, кварцниот прав, арсенот и полицикличните јаглеводороди. Типично нивното дејство го зголемува истовременото пушење. За заболувањето значајно придонесува и генетскиот фактор, бидејќи непушачите, коишто заболуваат од рак на белите дробови, типично имаат поинаков молекуларен профил на туморите.^{1,2}

2. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Според податоците на Регистарот за рак на Република Северна Македонија во периодот од 2010 до 2019 година, ракот на белите дробови во Македонија претставува 17% од сите видови на рак кај мажите и 6% кај жените.³

Ракот на белите дробови почнува да се појавува по 40 година од животот. Кај мажите стапките

на инциденца, специфични за возраста, се зголемуваат со стареењето. Бројот на пациентите, заболени пред 50 година од животот, со текот на времето значително се намалува. Спротивно на тоа, кај жените стапките на инциденца, специфични за возраста, се исти кај сите возрасни групи над 50 години. Кај жените најголемиот број заболени денес се на возраст меѓу 55 и 65 години. Различните трендови меѓу половите може да се објаснат со различните пушачки навики меѓу половите и меѓу генерациите, родени во временски периоди, со кохортен ефект. Како што е познато од истражувањата на словенечкото јавно мислење, кај мажите најмногу пушачи имало во генерациите, родени во периодот од 1920 и 1935 година и од 1950 и 1960 година. Пушењето кај жените кај нас пред втората светска војна никогаш не било толку распространето како кај мажите. Дури по втората светска војна процентот на жените пушачи почнал да се зголемува и го достигнал својот врв во најбројната генерација, односно генерацијата родена по војната, поради тоа можеме да очекуваме дека инциденцата на ракот на белите дробови кај жените уште повеќе ќе се зголемува.

Повеќето канцери на белите дробови имаат епително потекло (карциноми); другите хистолошки видови се ретки. Кај мажите долги години забележувавме најмногу карциноми со сквамозни клетки, но нивното учество во сите ракови на белите дробови во последните дваесет години се намалува, а се зголемува учеството на карциноми на жлездите, коишто во последните години се веќе почести како сквамозни карциноми. Процентот на ситноклеточен рак на белите дробови (СРБ) е постојан; кај двата пола тој се движи меѓу 15 и 20%. Кај обата пола ракот на белите дробови во повеќе од половина од случаите се открива во проширен стадиум. Процентот на пациенти со проширена болест при воспоставување на дијагнозата со текот на времето се зголемува. Предвидуваме дека процентот на ограничениот и проширениот стадиум се намалува пред сè благодарейќи ѝ на подобрата дијагностика.

Ракот на белите дробови е еден од канцерите со најлоша прогноза. Како и кај сите канцери, и кај ракот на белите дробови важи дека преживувањето зависи од проширеноста на болеста при дијагнозата. Групата на пациенти со ограничено заболување веќе достигнува речиси 40-процентно петгодишно преживување, додека кај пациентите, откриени во стадиум на регионално проширување, чистото петгодишно преживување сè уште изнесува помалку од 10 %. Последната меѓународна споредба на преживувањето на пациентите со рак на белите дробови Concord-3 покажува дека преживувањето на пациентите и пациентките со рак на белите дробови насекаде во светот е лошо.⁵

II ДИЈАГНОСТИКА

Дијагностичкиот третман на пациент со рак на белите дробови мора да биде брз, ефикасен, безбеден, со колку што е можно помал број инвазивни и други испитувања. При сомневање за рак на белите дробови, потребно е колку што е можно побрзо упатување кај пулмолог во обичен дијагностички центар. За намалување на времето од првиот контакт со лекарот до дијагнозата значајно влијае намалувањето на бројот на попатни чекори, што го постигнуваме со упатување во дијагностички центар, којшто врши сликовна и инвазивна дијагностика на белите дробови.⁶⁻⁸ Пациентите со рак на белите дробови, коишто ќе ги откриеме во ран стадиум на болеста, имаат подобра прогноза отколку откриените во напреден стадиум.⁶

1. ПУЛМОЛОШКИ И РАДИОЛОШКИ ТРЕТМАН

1.1. Пристап кон лицата со клиничко и епидемиолошко сомневање за рак на белите дробови

Меѓу лицата со висок ризик од рак на белите дробови со оглед на епидемиолошките податоци ги вклучуваме⁸⁻¹⁰:

- лицата на возраст меѓу 55 и 74 години, со пушачки индекс* најмалку 30, коишто сè уште пушат или од престанувањето со пушење поминале помалку од 15 години;
- лицата, постари од 50 години, со пушачки индекс најмалку 20 и со уште еден дополнителен фактор на ризик (анамнеза на претходен рак, семејна оптовареност со рак на белите дробови, анамнеза на хронично заболување на белите дробови, пред сè емфизем и/или белодробна фиброза, изложеност на радон или изложеност на ризик на работното место).

Пациентите со висок ризик од рак на белите дробови, зависно од симптомите, се оние со хемоптизи, односно ако повеќе од три недели ги имаат следните симптоми и знаци, коишто не можеме задоволително да ги појасниме¹¹⁻¹³:

- кашлица;
- болка во градниот кош или рамото;
- диспнеја;
- губење на телесна тежина;
- патолошки знаци при клинички преглед на градниот кош;
- засипнатост;
- акропахија на прстите;
- знаци, сомнителни за метастази (невролошки симптоми, локализирани болки во коските, коишто со текот на времето се зголемуваат, болки под десниот ребрен лак, сомнителни промени во поткожното ткиво);
- зголемени вратни или супраклавикуларни лимфни јазли;
- знаци за паранеопластични синдроми (на пр. синдром на несоодветно излучување на антидиуретичниот хормон, хиперкалцемија, полимиозитис/дерматомиозитис).

Кај пациентите со наброените симптоми и знаци треба колку што е можно побрзо (најмногу во рок од 5 дена) да се направи рендгенска снимка на градниот кош (RTG р.с.) во две проекции. Ако RTG снимката е сомнителна (лезија, плеврален излив, ателектаза и т.н.), пациентот треба веднаш да се упати во обучен дијагностички центар. Истото треба да го сториме ако на RTG

динамиката нема убедливи промени, но останува високо клиничко сомневање. Без одложување треба да се упатат пациентите со знаци на блокада на горната празна вена, со Хорнеров синдром, стридор или со новопојавена засипнатост.^{11, 13}

* Пушачки индекс = број на испушени цигари дневно × години на пушење

1.2. Сливовни испитувања

Првото испитување со сликовна дијагностика при клиничко сомневање за рак на белите дробови е RTG р.с. во двете стандардни (антеропостериорна и странична), а по потреба и дополнителни проекции. За процена на динамиката на промените, видливи на рендгенограмот, секогаш се обидуваме да добиеме и споредбено да ги процениме евентуалните постари рендгенограми. Ако врз основа на рендгенограмот на градните органи не може да се отфрли сомневање за можност за постоење на рак на белите дробови, индицирана е компјутерска томографија (СТ) на градниот кош или по и. в. апликација на контрастно средство (KS). Промените на RTG р.с., коишто укажуваат на можност за рак на белите дробови се: новонастаната лезија или лезија, којашто покажува динамика на пораст, едностран плеврален излив, зголемени хиларни/медијастинални лимфни јазли, сегментна или ателектаза на резенот, постопструкциска пневмонија.

Ако промените и врз основа на СТ-карактеристиките (големина на лезијата повеќе од 15 мм, неправилни или спикулирани рабови, локализација во горните резни, присуство на кавитација со дебел раб, истовремено присуство на солидна и млечно-стаклена компонента, динамика на растот, инфилтрат во мекото ткиво при циста или емфиземски меур) суспектни за рак на белите дробови, со цел ограничување, испитувањето го прошируваме на СТ испитување на стомакот и СТ испитување на главата/мозокот со апликација на KS.¹⁴ По потреба применуваме дополнителни фази за определување на лезиите во паренхимските органи на горниот абдомен и СТ-протокол за определување на патолошки промени во надбубрежните жлезди.

Кај пациентите, кај коишто врз основа на радиолошки и патохистолошки резултати се очекува радикално лекување, за поточно определување на проширеноста на болеста е индицирана ¹⁸F-флуородеоксиглукоза (¹⁸F-FDG) позитронска емисиjsка томографија (PET) со СТ-испитување на целото тело (¹⁸F-FDG PET CT), а за определување на присуство на мозочни метастази, контрастно испитување на мозокот со магнетна резонанција (MRI), којашто е посензитивна од контрастното СТ-испитување.

Препораките за третман на случајно откриени белодробни нодули се одвоени од препораките за третман на рак на белите дробови и ги наведуваме во поглавјето IV.2.2.

1.2.1. Определување на стадиум Т

ЦТ, ПЕТ-ЦТ и МРИ се модалитети на избор за сликовна дијагностика за определување на стадиумот Т

ЦТ на градниот кош со i.v. апликација на KS ни дава информација за бројот на туморите, големината на туморот, местата на инвазија (плевра, сид на градниот кош, нервус френикус, париетален перикард, дијафрагма, хиларно/медијастално мрсно ткиво). СТ на градниот кош и MRI-испитувањето имаат слична дијагностичка точност (56–89 % СТ и 50–93 % MRI) при проценувањето на прераснувањето на туморот во медијастинум, како и при процената на прераснувањето во сидот на градниот кош (СТ-сензитивност 38–87 % и специфичност од 40–90 % и MRI-сензитивност од 63–90 % и специфичност 84–86 %).^{15, 16}

При процената на ендобронхијалното прераснување процената и наодите се посигурни со бронхоскопија.

Значење на FDG-PET CT при процена на стадиумот T

¹⁸F-FDG PET CT многу поточно прави разлика меѓу тумор и ателектаза, а со тоа овозможува и да се определи соодветното место за земање на примероци за патохистолошко испитување.¹⁷ Подобро отколку кај CT-испитувањето е и разликувањето меѓу витален и некротичен дел од туморот. ¹⁸F-FDG PET CT има премногу мала просторна резолуција за точна процена на прераснувањето во соседните структури. При процената на големината се зема најголемиот дијаметар на промената во која било рамнина. При делумно солидни промени T-стадиумот се определува врз основа на мерење на големината на солидниот дел, измерен на белодробниот CT-прозорец.

При определувањето на степенот на стадиумот T избираме дескриптор, којшто ја класифицира промената во највисокиот можен стадиум T.

Посебен ентитет: Панкост тумор

За точна процена на T-стадиумот и обемот на прераснувањето на туморот во соседните структури (особено брахијалниот плексус и интрафораминално) е подобар методот MRI-испитување на градниот кош.^{18, 19}

1.2.2. Определување на стадиум N

За да избегнеме забуна при определувањето на стадиумот N, препорачуваме примена на IASLC утврдување на засегнатоста на регионалните лимфни јазли.²⁰ (Прилог 1)

Слика 1. N класификација за тумори во десното и левото белодробно крило

Страна на туморот и N стадиум		Локација на патолошки лимфни јазли
Десно белодробно крило		
	N1	10R, 11R, 12R, 13R, 14R
	N2	2R, 3A*, 3P, 4 ^f , 7, 8 ^f , 9R
	N3	1R, 1L, 2L, 3A ^s , 4L, 5, 6, 8 ^e , 9L, 10L, 11L,
Лево белодробно крило		
	N1	10L, 11L, 12L, 13L, 14L
	N2	2L, 3A ^s , 4L, 5, 6, 7, 8 ^e , 9L
	N3	1R, 1L, 2R, 3A*, 3P, 4R, 8 ^f , 9R, 10R, 11R,
L: лево (анг. <i>left</i>), R: десно (анг. <i>right</i>), A: anteriorno, P: posteriorno *Десно од медијана линијата на трахејата ^f Десно од медијана линијата на хранопроводот ^s Лево од медијана линијата на трахејата ^e Лево од медијана линијата на хранопроводот		

Критериум за процена на патолошки лимфни јазли при CT-испитувањето е големината со сензитивност од 60–83 %, специфичност од 77–82 % и со точност од 75–80 % во однос на мета анализата, при што граничната вредност изнесува 10 мм во најкусата оска.^{19, 20} Подобрување на дијагностичката точност при утврдувањето на N-стадиумот ни овозможува ¹⁸F-FDG PET CT со сензитивност од 79 % и специфичност од 91 % (наспроти CT со 60 % и

77%).^{21, 22} Критериумот за процена на патолошки лимфни јазли кај ¹⁸F-FDG PET CT-испитувањето е стандардизираното ниво на навлегување (SUV, англ. *Standardized Uptake Value*) поголемо од СУВ на крвта во медијастиналните васкуларни структури.

1.2.3. Определување на стадиумот М

Со СТ испитување со голема сигурност може да се определат метастази во внатрешноста на градниот кош. Определувањето на малигноста на плевралниот или перикардијалниот излив (M1a) само врз основ на СТ-испитување е отежнато; посигурна е процената на малигна инфилтрација на плеврата или на перикардот врз основа на ¹⁸F-FDG PET CT- испитување, а во определени случаи доаѓа превид и UZ- испитување на плевралниот простор.

За разликување на бенигни и малигни промени во надбубрежните жлезди го применуваме СТ-протоколот за определување на лезии во надбубрежните жлезди и ¹⁸F-FDG PET CT-испитување (сензитивност од 98 % и специфичност од 91 %). ¹⁸F-FDG PET CT поради високата сензитивност и специфичност има примарна улога и во процената на можни метастази на други места во паренхимските органи на горниот абдомен, меките ткива и во скелетот.²³⁻²⁶ Акумулацијата на радиофармакот на ¹⁸F-FDG PET CT–испитувањето има висока сензитивност и ниска предиктивна вредност за откривање на малигна зафатеност на плеврата.²⁶

За процена на ЦНС и зафатеноста на периферните нерви се препорачува контрастно MRI-испитување на зафатеното подрачје. Контрастното MRI-испитување на главата е досега најточно сликовно испитување за определување на присуство на метастази во мозочните нерви и е примарно индицирано кај симптоматски пациенти, кај пациенти со претходно врз основа на СТ-испитување е утврдена солитарна, потенцијално операбилна метастаза, како и кај пациенти со сомневање за карциноза на мозочните обвивки, а се препорачува и кај пациенти со локално напреден неоперабилен рак на жлездите пред планирана радикална радиохемотерапија.

1.3. Инвазивна дијагностичка обработка

Инвазивните испитувања ги планираме така што материјалот за биопсија ќе го земеме на најлесно достапното место и по можност со исто испитување ќе го потврдиме и стадиумот на болеста.²⁷

Основното инвазивно испитување за земање на ткиво за биопсија е флексибилната бронхоскопија, којашто ја вршиме во седација или анестезија. Материјалот вообичаено го земаме со клешти за биопсија и со иглена пункција, бидејќи комбинацијата на двата метода ја зголемува ефикасноста на четкањето и катетерската аспирација, а во исклучителни случаи и цитолошки лават.

1.3.1. Една или повеќе лезии на белите дробови

Кај периферна лезија нема ендобронхијално видливи промени, коишто би биле сомнителни за тумор. Треба да се определат и помалите промени, бидејќи меѓу нив има голем број на бенигни, што не оправдува хируршка интервенција без дијагноза.²⁸ Бронхоскопијата е метод на избор, бидејќи овозможува истовремен преглед на бронхиите и има низок процент на компликации. Биопсијата ја вршиме со помош на техники за навигација (флуороскопија во две рамнини, ендобронхијален ултразвук со навигациски катетер, електромагнетна навигација), а ефикасноста на дијагностиката ја зголемува комбинирана истовремена примена на двете техники за навигација.²⁹⁻³⁴ Како помош при планирањето на испитувањето може да послужи виртуелната бронхоскопија, а до лезијата полесно ќе се приближиме со користење на

бронхоскоп со помал надворешен дијаметар.³⁵ Ако лезијата лежи во близина на душникот, поголема бронхија или на хранопроводот, пункцијата можеме да ја извршиме трансмурално со помош на бронхоскоп со ултразвучна сонда (EBUS).³⁶ Соодветноста на примерокот од биопсијата можеме да ја потврдиме со брз цитолошки преглед во текот на испитувањето.³⁷ При недијагностичкото испитување вршиме перкутана пункција на лезијата под контрола на СТ, под флуороскопија, а може и под контрола на ултразвук (UZ), ако туморот го допира сидот на градниот кош.^{38, 39}

1.3.2. Централен тумор на белите дробови

Централниот тумор на белите дробови го биопсираме со комбинација на алатки за биопсија, а поставувањето на дијагнозата е најефикасно со комбинација на биопсија со клешти или со игла или со сонда криобиопсија.^{40, 41}

1.3.3. Дисеминиран тумор на белите дробови

Ја биопсираме најлесно достапната лезија. При плеврален излив вршиме плеврална пункција, вообичаено под контрола на ултразвук, а може и без него.^{42, 43} На цитолошки преглед праќаме најмалку 50 мл од изливот, а при негативен резултат е добро испитувањето да се повтори уште еднаш.⁴⁴ Ако станува збор за пункција за празнење, го праќаме целиот примерок на цитолошки преглед.

1.3.4. Ограничување на ракот на белите дробови и пункција на медијастиналните лимфни јазли

Сликовните дијагностички испитувања не се доволно сигурни за ограничување на ракот на белите дробови во медијастиналните лимфни јазли.⁴⁵⁻⁴⁹ (Алгоритам 1) Кај операбилен, односно локално напреднат рак на белите дробови, мора да извршиме систематски пункции на медијастиналните лимфни јазли под контрола на EBUS во текот на исто испитување во следните ситуации⁵⁰:

- лимфните јазли се зголемени (поголеми од 1 цм во подолга оска);
- лимфните јазли не се зголемени, но се позитивни на ¹⁸¹⁸F-FDG PET CT;
- лимфните јазли не се зголемени, туморот лежи централно или е поголем од 3 цм;
- медијастиналните лимфни јазли не се зголемени, но се зголемени хиларните лимфни јазли H1;
- лимфните јазли не се зголемени, туморот е помал од 3 цм, но според ¹⁸¹⁸F-FDG PET CT тој е негативен. Зголемените медијастинални лимфни јазли може да ги пунктираме под контрола на EBUS, иако туморот е неоперабилен, но тоа е најлесниот начин за потврдување на дијагнозата.²⁸

Ако пациентот има операбилен рак на белите дробови и цитолошки негативен плеврален излив, за конечно исклучување на карциноза на плеврата треба да се направи торакоскопија.^{28, 50}

Со методот на сликовно водена перкутана функција определуваме и други места, коишто според ¹⁸F-FDG PET CT се позитивни и не се убедливи во однос на метастази, но само ако со тоа се промени стадиумот на болеста, односно начинот на лекување.²⁸

1.4. Придружни болести и процена на капацитетот на пациентот

Кон основниот сет испитувања додаваме и⁵¹⁻⁵⁷:

- лабораториски испитувања на крвта (хемограм со диференцијална крвна слика тестови за процена на функцијата на бубрезите и црниот дроб, процена на показателите на воспаление, коагулациски статус);
- тестови на функцијата на белите дробови (статички и динамички волумени, дифузионски капацитет);
- EKG;
- при срцево заболување: УЗ на срцето и тест на оптоварување;
- при послаба функција на белите дробови: 6-минутен тест со одење и мерење на максималната потрошувачка на кислород (ергоспирометрија);
- при планирање на ресекција на белите дробови и граничната функција на белите дробови: перфузиска скинтиграфија на белодробните крвни садови и телесна плетизмографија.

1.5. Процена на капацитетот пред ресекција на белите дробови

Определувањето на општата состојба и на придружните болести е основниот податок за процена на ризикот од компликации во текот на инвазивните испитувања и подоцнежното хируршко или нехируршко лекување, а уште поважно е да се процени функционалната состојба на пациентот по завршеното лекување.

1.5.1. Процена на белодробната функција

Ризикот од тешки компликации по операциите на белите дробови можеме многу добро да ја процениме со процена на кадриореспираторната резерва (Алгоритам 2).

За процена на кадриореспираторната резерва применуваме⁵⁸⁻⁶⁰:

- FEV_1 – волумен на издишан воздух во првата секунда
- $D_{L,CO}$ – дифузионски капацитет на белите дробови за јаглероден монооксид
- $V_{O_2 \text{ maks.}}$ – максимална потрошувачка на кислород

Во определени случаи при процената на кадриореспираторната резерва можеме да си помогнеме и со тест на качување по скали. Пациент, којшто може да се качи до 3 кат, вообичаено лесно може да поднесе отстранување на еден резен од белите дробови, а пациент, којшто може да се качи до 5 кат, отстранување на белодробно крило.

Кај пациенти со измерена вредност FEV_1 и $D_{L,CO} < 80\%$ од нормата за возраста, полот и висината, секогаш мора да ја пресметаме очекуваната постоперативна вредност FEV_1 (ppoFEV1) и ppo $D_{L,CO}$:

- пациентите со FEV_1 и ppo $D_{L,CO} > 40\%$ имаат низок ризик од тешки компликации;
- пациентите со еден од ppoFEV₁ и ppo $D_{L,CO}$ меѓу 30 % и 40 % имаат умерен ризик од тешки компликации;
- пациентите со ppoFEV₁ или ppo $D_{L,CO} < 30\%$ имаат ризик од тешки компликации, поради тоа операција не би имала смисла

При пресметувањето на ppoFEV₁ и ppo $D_{L,CO}$ од измерената белодробна функција ја одземаме белодробната функција, којашто ја врши оној дел од белите дробови, којшто имаме намера да

го отстраниме. Придонесот на отстранетиот дел од белите дробови можеме да го процениме само со броење на бројот на белодробните сегменти, коишто ќе ги отстраниме:

$$ppoFEV_1 = FEV_1 \cdot \frac{1 - \text{број на отстранети сегменти}}{\text{број на сите сегменти}}$$

Може да ја употребиме и табелата на придонес на одделните делови од белите дробови:

- Белодробен резен: лев долен – 25 %, лев горен – 20 %, десен долен – 25 %, среден – 10 %, десен горен – 20 %.
- Белодробно крило: лево – 45 %, десно – 55 %.

Кај тешки белодробни пациенти и пациенти по операции на белите дробови или други операции во градниот, кош придонесите на одделните делови од белите дробови значително отстапуваа од очекуваните вредности. Нив можеме да ги процениме со голема точност со процена на перфузијата на белите дробови со перфузиска скинтиграфијна белите дробови, а очекуваната вредност по операцијата ја пресметуваме како^{61, 62}:

$$ppoFEV_1 = FEV_1 \cdot (1 - \text{учество на перфузијата во отстранетиот дел од белите дробови})$$

1.5.2. Тестови на оптоварување

Кардиореспираторното тестирање на оптоварување (CRET, англ. *Cardiopulmonary Exercise Test*) претставува стандард за предоперативна процена на кандидатите пред ресекции на белите дробови. Препорачливо е сите пациенти со FEV_1 или $D_{L,CO} < 80\%$ да поминат CRET-тестирање.

Многубројни истражувања недвосмислено го докажаа значењето на $V_{O_2, maks.}$ при предвидувањето на кардиореспираторни компликации и смртност во раниот постоперативен период:

- пациентите со $V_{O_2 maks.} > 75\%$ од предвидената вредност имаат помалку од 10% компликации;
- пациентите со $V_{O_2 maks.} < 40\%$ имаат можност од дури 90 % компликации за периперативни компликации;
- смртноста на пациентите со $ppoV_{O_2 maks.} < 10 \text{ mL/kg/min}$ е неприфатливо висока;
- безбедносниот праг за поголеми белодробни ресекции (вклучувајќи пневмонектомија) претставува 20 mL/kg/min .

1.5.3. Процена на функцијата на срцето

При процената на ризикот од срцеви компликации во текот на операции коишто не се вршат на срцето, ги применуваме меѓународно прифатените критериуми RCRI (англ. *Revised Cardiac Risk Index*).⁵⁸ Во торакалната хирургија го применуваме нивното приспособување за операции на белите дробови T-RCRI (англ. *Thoracic Revised Cardiac Risk Index*). T-RCRI вклучува четири критериуми, коишто се вреднуваат со поинакви пондери^{63, 64}:

- анамнеза на коронарна артериска болест (1,5 поени);
- анамнеза на цереброваскуларна болест (1,5 поени);
- серумска вредност на креатининот $> 200 \text{ mg/mL}$ (1 поен);

- предвидена пневмонектомија (1,5 поени).

Кај операциите со RCRI/T-RCRI > 2 поена постои ризик од големи периоперативни компликации.^{64, 65} Според критериумите на RCRI/T-RCRI оперираните се делат на три групи зависно од ризикот⁶³:

- лицата без исполнети критериуми имаат многу низок ризик од големи периоперативни компликации (< 1,5 %);
- лицата со еден или два исполнети критериуми (1–2 поени) се распоредени во групата на низок ризик од периоперативна срцева компликација (ризикот од големи компликации изнесува приближно 3 проценти);
- лицата со два или повеќе исполнети критериуми (> 2 поена) спаѓаат во групата на пациенти со зголемен ризик (ризикот е > 5 %).

Детална дијагностика на коронарна срцева болест не е потребна кај пациенти со прифатлива физичка кондиција (кондиција да искачат два ката скали без одмор), лицата, коишто досега не биле третирани поради болести на срцето, и кај лицата со RCRI/T-RCRI < 2. Ако физичката кондиција е ограничена, ако RCRI/T-RCRI > 2 или во случај на ново сомневање за срцево заболување, добро е со неинвазивни тестирања да се определи, на кои оперирани пациенти им е потребен нов кардиолошки третман или приспособување на веќе определеното кардиолошко лекување. Во случај на потреба за инвазивно кардиолошко лекување, добро е временски да се одложи ресекцијата на белите дробови.

2. ПАТОЛОШКА ДИЈАГНОЗА

Поделбата на ракот на белите дробови на неситноклеточен и ситноклеточен тип е важна во патолошката дијагностика, којашто се темели врз цитолошки и мали биоптички примероци, како и за лекувањето. Во неситноклеточната група на рак на белите дробови спаѓаат пред сè најчестите хистолошки типа на аденокарцином и сквамозен карцином, како и други поретки карциноми, коишто по правило можеме да ги дијагностицираме само во хируршки примероци (големоклеточен карцином, аденосквамозен карцином, саркоматоиден карцином и други, неklasифицирани карциноми). Ситноклеточниот карцином спаѓа во невроендокрини тумори, во коишто спаѓаат уште и типичниот и атипичниот карциноид, како и невроендокриниот големоклеточен карцином.

Лабораторијата, која што врши патолошка дијагностика на рак на белите дробови, мора да има дозвола за работа од Министерството за здравство. Патологот, којшто се занимава со дијагностика на тумори на белите дробови, кај биопсиите и хируршките примероци мора да биде посебно насочен кон подрачјето на белодробната патологија. Доколку е можно, мора да ја владее и белодробната цитопатологија, односно во истата лабораторија тесно да соработува со цитопатолозите, коишто се обучени за областа на белодробната цитопатологија. Кај напоредни или парни цитолошки и биоптички примероци, тие треба да се прегледаат заедно, за да се постигне најспецифична или усогласена дијагноза и за да се избере оптималното тестирање на предиктивните биомаркери на ракот на белите дробови. Во времето до крајниот наод мора да се почитуваат објавените препораки на Проширениот стручен колегиум за патологија и судска медицина на Словенечкото лекарско друштво.

Во прилогот 3 е прикажан стандардизиран цитолошки и хистолошки протокол на наодот.

2.1. Цитопатологија

Во областа на респираторната цитопатологија има многу различни примероци, коишто се земаат истовремено со биоптичките примероци во текот на иста интервенција (бронхоскопија) или пак се земени кога било во текот на дијагностичкиот третман. Станува збор за примероци од ексфолијативната цитопатологија (брисеви од биопсии, четкања, бронхијални или бронхоалвеоларни лавати, плеврални изливи) или примероци од тенкоиглена аспирациска биопсија (пункции на типски промени: зголемени лимфни јазли, поткожни промени; водени перторакални пункции; ендоскопски пербронхијални пункции). Дел од примерокот, добиен со тенкоиглена аспирациска биопсија го чуваме во течност за зачувување на клетки (ја плакнеме содржината на иглата и на шприцот), од којшто може да подготвиме цитоспини за дополнителни испитувања и да изработиме цитоблок.

Кај сите цитолошки примероци важно е веднаш да се изврши фиксација. Размаските ги сушине на воздух или веднаш мокро ги фиксираме, за што вообичаено користиме фиксатив на база на етанол. Примероците од течност колку што е можно побрзо по земањето треба да се достават во лабораторијата (плевралните изливи најдоцна во рок од 24 часа, до транспортот ги чуваме во ладилник); тоа особено важи за примероците, кај коишто за лаважа е употребен физиолошки раствор (лавати најдоцна во рок од два часа). Цитолошките примероци се соодветни за тестирање на предиктивни биомаркери на рак на белите дробови.

Макроскопски опис

По приемот на примероците во лабораторијата, го опишуваме бројот на размаските/стакленцата, спецификите, кај примероците на течност дополнително го мериме примениот волумен. Кај плеварлните изливи и бронхоалвеоларен лават ја определуваме концентрацијата на клетките.

Обработка на примероците

Примероците ги обработуваме зависно од начинот на фиксација. Размаските, исушени на воздух, ги боиме со Giemsa или со May-Grünwald Giemsa, мокро фиксираните ги обојуваме со методот Папниколау. Од примероците течност правиме цитоспини или размаски на клеточниот седимент на центрифугирање. Ако во примерокот на течност има доволно туморски клетки, од остатокот на клеточниот седимент правиме клеточен блок (цитоблок), којшто понатаму го процесираме како ткиво (фиксација во неутрален пуффриран формалин, ставање во парафин). На тој начин трајно го архивираме цитолошкиот примерок и го вклучуваме во биобанката. Дополнителните методи, како што се: имуноцитохемија, дополнителни обојувања, молекуларни тестирања, спроведуваме по потреба на цитоспини или цитоблок. За молекуларно тестирање се најсоодветни примероци на течност и примероци на тенкоиглени аспирациски биопсии, зачувани во течност за зачувување на клетки; споменатите примероци се употребливи за молекуларно тестирање до 5 дена по земањето ако се чуваат на температура од 4 °C.

Брз цитолошки преглед

При инвазивните дијагностички зафати важно е веднаш да се процени соодветноста на земиот материјал за цитолошки преглед. За таа цел користиме куса фиксација на цитолошкиот примерок, земен во текот на зафатот (вообичаено во етанол со висока концентрација) и брзо боење (на пр. толуидинско сино). Обучен специјалист (патолог) го прегледува препаратот и соопштува дали примерокот е соодветен, ја соопштува прелиминарната дијагноза и дава упатства за евентуално дополнително земање на примероци за други лабораториски испитувања. Целата постапка со подготовка на цитолошкиот препарат, прегледот и соопштувањето би требало да биде завршена за помалку од пет минути.

2.2. Мали биопсии (откинувања, дебелоиглени биопсии)

Малите биопсии вклучуваат бронхоскопски (ендобронхијални и трансбронхијални биопсии), СТ-али UZ-водени перторакални иглени биопсии и хируршки биопсии, кога претходните не се дијагностички индикативни. Биоптичките примероци веднаш по земањето ги фиксираме во соодветна количина на неутрален пуффриран формалин, за да спречиме исушување и за да го скратиме времето на ладна исхемија на минимум.

Макроскопски опис

Биоптичките примероци, примени во лабораторијата, ги прегледуваме, ги пребројуваме, ги запишуваме спецификите, по можност ги фотографираме.

Обработка на примероците

Препорачаното време на фиксација на биоптичките примероци изнесува 6–48 часа, а потоа следува лабораториско процесирање. Сите биоптички фрагменти во еден содржател ги вклопуваме во еден парафински блок. Во случај ако примероците се со различна големина (криобиопсии, каутерски биопсии) поголемите примероци ги вклопуваме одделно.

За рутински преглед се доволни 10 последователни парчиња, коишто се ХЕ обоени (користиме најмногу една третина од длабочината на биоптичкиот примерок). За докажување на муцинска продукција може да додадеме едно парче, обоено за приказ на слузта (алциан сино, PAS или Kreyberg). Истовремено ги сечеме дополнителните необоени парчиња. При нејасна диференцијација на карцином (неситноклеточен карцином) користиме минимален сет на антитела за имунохистохемија, за што користиме најмногу две парчиња. Се препорачува користење на антителата TTF1 (аденокарцином) и p40 (сквамозен карцином). При двојна имунохистохемија додаваме уште две антитела (napsin A и CK5/6). Ако станува збор за секундарен тумор во белите дробови, се обидуваме врз основа на морфологијата и клиничката информација да одбереме ограничен, соодветен сет на антитела за имунохистохемија. За докажување на ситноклеточен карцином по потреба вршиме имунохистохемија (CD56 и TTF1). Целта на ограничената примена на имунохистохемијата е да се сочува примерокот за подоцнежното тестирање на предиктивните биомаркери на ракот на белите дробови. Во мали биопсии дијагностицирање на неситноклеточен карцином без други ознаки (односно без подетална определба) се случува во < 5 % од случаите.

2.3. Хируршки примероци

Хируршките примероци претставуваат различни обеми на ресецирани бели дробови заради отстранување на тумор на белите дробови. Станува збор за рабни ресекции, сегментектомија, лобектомија, билобектомија и пулмектомија. Освен тоа, може да бидат ресецирани и пратени на преглед и други структури (на пр. сид на граден кош, перикард) и медијастинални лимфни јазли.

Макроскопски опис

Се препорачува ресецираните примероци на бели дробови да ги добиваме свежи, нефиксирани, колку што е можно побрзо по зафатот, соодветно транспортирани од хируршката сала во лабораторијата (во затворени садови или вакуумски затворени кеси). При макроскопскиот опис на ресецираниот тумор на белите дробови се важни односите на туморот со анатомските структури: висцерална плевра, дишните патишта, ресекциски површини на бронхија, крвни садови и евентуално сид на градниот кош. Тоа најлесно ќе го процениме во фиксирани примероци. Идеален начин на фиксација е инјектирање на формалин во дишните патишта (со помош на шприц, резервоар на формалин и цевки, вметнати во бронхијата или пак директно инјектирање на формалин во паренхимот на белите дробови). Можеме да го примениме и вообичаениот начин со потопување на ресецираните бели дробови во доволна количина на формалин. Фиксираниот примерок го прегледуваме по едnodневна фиксација. При прегледот примерокот го ориентираме (лево – десно, горен – долен – среден резен, сегмент), го определуваме типот на ресецијата (BATS, пулмектомија – лобектомија – сегментектомија – клинеста/ рабна ресекција) и дополнително ресецирани структури (дел до втор резен, сид на градниот кош, перикард, крвни садови). Ако при макроскопскиот опис ситуацијата не е јасна, потребно е советување со хирург и со радиолог. Ги опишуваме структурите, споени со метални спојници. Кај туморите, коишто допираат во непосредна близина на ресекциската површина или макроскопски може да ја опфаќаат висцералната плевра, површината над туморот ја означуваме со туш. Туморот го опипуваме и зависно од позицијата се решаваме за најсоодветниот начин на сечење на белите дробови (по должината на дишните патишта, попречни, фронтални или сагитални резови), со којшто ги проценуваме односите кон анатомските структури. Покрај туморот, ги опишуваме и видот и обемот на промените на белодробното ткиво непосредно покрај туморот и зад него.

Внимаваме на сателитски туморски нодуси и туморски промени во другите отстранети резни. Го прегледуваме ткивото на белите дробови, оддалечено од туморот, и проценуваме дали е нормално, односно променето. Ги запишуваме евентуално присутните нетуморски промени (на пр. емфизем, фиброза, лузни ...).

Лимфните јазли (над клучната коска, медијастинални, интрапулмонални) обично се праќаат во одделни садови, означени според договорените ложи/реги на лимфните јазли.

Земање примероци

За целите на туморската банка можеме да земеме примерок од нефиксирано ткиво, при што таа постапка не смее да влијае на елементите на макроскопскиот опис и подоцнежниот наод.

Пред сечењето на ресецираниот примерок на бели дробови земаме примерок од ресекциската површина на бронхијата и крвните садови. Слично важи и за паренхимската ресекциска површина при клинест (рабни) ресекции и сегментектомии. Ако споменатите структури се каутезирани и/или споени со метални спојници, земањето примерок го приспособуваме и тоа го наведуваме.

Туморите со дијаметар до 3 cm ги третираме како цел примерок. За поголеми тумори важи правилото: најмалку 1 примерок на 1 cm од најголемиот дијаметар на туморот. Земањето примероци мора да го вклучи односот кон висцералната плевра кај периферните тумори. Земаме примерок од белите дробови непосредно покрај туморот и зад него и најмалку три примерока од макроскопско нормално ткиво на белите дробови, оддалечено од туморот. Земаме примерок од сателитски туморски промени и сите други макроскопски видливи или типски промени, земаме примерок од втората ресекциска површина и дополнително ресецираната анатомска структура (паренхимски, сид на градниот кош, медијастинална површина, плевра, перикард, крвни садови). Земаме примерок и од лимфните јазли покрај ресекциската површина на бронхијата и изолираниот лимфен јазол во внатрешноста на ресецираниот примерок до белите дробови (интрапулмонални лимфни јазли).

Лимфните јазли ги сечеме на парчиња со големина од 2-3 mm по најдолгата оска и ги земаме како еден цел примерок. При макроскопски јасно туморски инфилтриран лимфен јазол доволен е еден примерок.

Обработка на примероците

Оптималното време на фиксација на ресецираните примероци изнесува 6–48 часа. За докажување на муцинска продукција може да употребиме едно од обојувањата за приказ на слуз (алцијан сино PAS или Kreyberg). За процена на односот на туморот со висцералната плевра може да биде корисно бојење за приказ на еластичните влакна (Weigert). Невроендокрината диференцијација туморот ја докажуваме со имунохистохемија (CD56, синаптофизин, хромогранин). За хистолошка типизација на тумори, кај коишто нема јасни морфолошки знаци за диференцијација, користиме имунохистохемија согласно со препораките на WHO-класификацијата 2015.⁶⁶

2.4. Тестирање на предиктивни биомаркери на рак на бели дробови

При дијагноза на аденокарцином, карцином со аденокарциномска компонента или неситноклеточен карцином, без поточно определување и доволна количина на вијабилен тумор во примерокот, вршиме рефлексно тестирање на предиктивни биомаркери на ракот на

бели дробови (EGFR, BRAF, ALK, ROS1).⁶⁷⁻⁶⁹ При дијагноза на карцином со сквамозни клетки и погоре наведените карциноми, коишто се EGFR, BRAF, ALK и ROS1 негативни, вршме имунохистохемиско утврдување на статусот PD-L1.⁷⁰ Рефлексно тестирање значи дека патологот веднаш по поставувањето на претходно наведените дијагнози ќе побара тестирање. Тестирањето на нивоата на биомаркерите на ракот на белите дробови може на почетокот да вклучува и определување на мутациите KRAS. Повеќето водечки мутации меѓусебно се исклучуваат, поради тоа при позитивен резултат понатамошно тестирање веќе не е рационално. Минималната количина на зачувано туморско ткиво во примерокот за вршење на тестирањето зависи од применетиот метод и предиктивниот биомаркер:

- за комерцијалните валидирани тестови во примерокот мора да има најмалку 10 % од туморот;
- за тестирање со методот NGS минималната количина изнесува 20 %;
- за тестирање со методот FISH во примерокот мора да има најмалку 50 зачувани јадра на туморски клетки, коишто не се преклопуваат меѓу себе;
- за тестирање на PD-L1 во примерокот мора да има најмалку 100 вијабилни туморски клетки.

Парафинскиот ткивен блок или цитилошки примерок со копија на наодот ги праќаме во лабораторија и таа го врши целото тестирање на сите предиктивни биомаркери на рак на бели дробови. Праќањето на примероци за тестирање на предиктивни биомаркери мора да ги следи препораките на Проширениот стручен колегиум за патологија и судска медицина на Словенечкото лекарско друштво. Тестирањето на предиктивните биомаркери со издавање на резултатите мора да биде извршено во рок од 10 работни дена по приемот на примерокот. Откако ќе заврши тестирањето, парафинскиот ткивен блок заедно со резултатот од извршеното тестирање му се враќа на нарачателот на испитувањето.

Тестирањето може да се изврши и за други типови белодробен карцином по налог на клиничар (NTRK, MET, Her2, RET ...), вообичаено по претходно претставување на мултидисциплинарен тимски состанок. Методот NGS е оптимален метод за истовремено тестирање на повеќе предиктивни биомаркери.

Тестирањето на биомаркери на рак на белите дробови може да се изврши и во примероци од периферна крв. Примерок од периферна крв се собира во посебна епрувета, којашто овозможува чување на нуклеинските киселини. Се препорачува да се примени валидиран метод на тестирање на плазма, којшто е достапен за примарно определување на EGFR статусот при несоодветна количина на туморски примерок и пред сè за определување на резистентната мутација T790M, кога ќе дојде до напредување на болеста при лекување со инхибитори на тирозинските кинази EGFR од 1 и 2 генерација.

Ако примерокот не е соодветен за тестирање на предиктивни биомаркери, тоа треба да се наведе во наодот. Тестирањето на предиктивни биомаркери мора да се изврши согласно со меѓународните препораки.

3. TNM-КЛАСИФИКАЦИЈА

За определување на стадиумот на болеста ја користиме TNM-класификацијата (8 издание, 2018, Прилог 2). При користењето на TNM-класификацијата ги почитуваме следните правила:

T-стадиумот го определуваме зависно од CT-испитувањето, а N- и M-стадиумот зависно од испитувањата со CT и ¹⁸F-FDG PET CT – пред терапевтски интервенции TNM (анг. *Imaging*)/cTNM (анг. *Clinical*), постоперативна pTNM (анг. *Pathological*), во рамките на повторно определување на обемот на болеста по лекувањето yTNM (англ. *Restaging*) и при повторување на болеста rTNM (анг. *Recurrence*).

Префиксот „i“ или „c“: означува обем на болеста пред терапијата

Префиксот „p“: означува патолошка оценка на обемот на болеста

Префиксот „y“: означува сликовна графичка оценка на обемот на болеста по лекувањето

Префиксот „r“: означува сликовна дијагностичка оценка на болеста при повторување на болеста.

3.1. Примарен тумор (T)

TX		Туморски клетки во спутумот или клетки при четкање по бронхоскопија, сликовно-дијагностички или бронхоскопски туморот не може да се определат
T0		Тумор сликовно дијагностички не наоѓаме
Tis		Карцином ин ситу
T1		≤ 30 мм во најголемиот дијаметар без знаци на враснување во главната бронхија
	T1a (mi)	Минимално инвазивен рак
	T1a (ss)	Со трахејален/Со бронхијален сид ограничен, површнски растечки рак во централните дишни патишта, со која било големина
	T1a	≤ 10 мм
	T1b	> 10 мм и ≤ 20 мм
	T1c	> 20 мм и ≤ 30 мм
T2		> 30 мм ≤ 50 мм или тумор, којшто ја опфаќа главната бронхија (но без зафатеност на карината) или висцералната плевра, односно присутна е ателектаза/опструктивен пневмонитис на еден резен или на цело крило, којшто се протега до хилусот
	T2a	> 30 мм и ≤ 40 мм
	T2b	> 40 мм и ≤ 50 мм
T3		> 50 мм и ≤ 70 мм и тумори без оглед на големината, коишто враснуваат во сидот на градниот кош, перикардот, п. phrenicus или со присуство на сателитски нодул во ист резен
T4		> 70 мм или тумори, коишто враснуваат во медијастинумот, дијафрагмата, срцето, големите крвни садови, п. laryngeus recurrens, карината, трахејата, хранопроводот, рбетот или одделен тумор во друг резен псилатерално

Забелешки: Зафатеноста на хиларното масно ткиво е определена како T2a. Зафатеноста на медијастиналното масно ткиво е определена како T4. Зафатеноста на париеталниот перикард е определена како T3. Зафатеноста на висцералниот перикард е определена како T4.

Панкост тумор: Кога станува збор за зафатеност на корените само на торакалните нерви, стадиумот е определен како T3. Кога станува збор за зафатеност на корените на C8 или кранијално и/или на брахијалниот плексус и/или крвните садови во пределот под клучната коска и/или пршлените и/или на спиналниот канал, стадиумот е определен како T4.

Два истовремени примарни тумори: Во случај ако постојат два одделни, истовремено присутни примарни белодробни малигноми од различен хистолошки тип, односно поттип, треба да се определи T-, N- и M-стадиумот за секој тумор одделно.

Покрај примарниот тумор присутен нодул (интрапулмонални метастази): Во случај на истовремено присуство на примарен белодробен тумор и мекоткивен нодул, одделен од туморот, од ист хистолошки тип или поттип, важи дека станува збор за стадиум T3, ако нодулот е присутен во ист резен, стадиум T4, ако нодулот е присутен во ипсилатералниот резен и за стадиум M1a, ако нодулот е присутен во контралатерален резен. Стадиумите N и M се заеднички за сите лезии.

Мултипли лезии со густина на млечно стакло, односно аденокарцином со лепидички раст: При повеќе истовремени лезии со густина на млечно стакло (GGO, англ. *Ground Glass Opacity*) или делумно солидни нодули со хистолошки карактеристики на аденокарцином со лепидичен раст, T-стадиумот го определуваме врз основа на лезијата со највисок T-стадиум. Стадиумите N и M се заеднички за сите лезии.

Пневмоничен тип на аденокарцином: Примарниот белодробен малигном со карактеристики на дифузен пневмоничен раст го сметаме за солитарна туморска промена. Сметаме дека станува збор за стадиум T3 ако туморот е присутен во еден резен, стадиум T4, ако туморот е присутен во друг ипсилатерален резен и за стадиум M1a, ако туморот е присутен и во контралатерален резен. Определуваме единствен N- и M-стадиум.

3.2. Регионални лимфни јазли (N)

Nx	Процена на регионалните лимфни јазли не е можна
N1	Ипсилатерални перибронхијални и/или хиларни лимфни јазли и интрапулмонални лимфни јазли, вклучувајќи непосредно прераснување
N2	Ипсилатерални медијастинални и/или субкаринални лимфни јазли
N3	Контралатерални медијастинални или хиларни лимфни јазли; ипсилатерални/контралатерални лимфни јазли во подрачјето на скаленските мускули и/или супраклавикуларно

3.3. Оддалечени метастази (M)

M1	Оддалечени метастази
M1a	Туморски нодул/-и во паренхимот на белите дробови контралатерално или перикардијални/плеврални депозити или малиген плеврален и/или перикардијален излив.
M1b	Солитарна метастаза надвор од градниот кош, и солитарен оддалечен (нерегионален) патолошки лимфен јазол.
M1c	Мултипли метастази надвор од градниот кош во еден или повеќе органи.

3.4. Стадиум на болеста

Стадиум		
0		T _{is} , N0, M0
I	Ia	T1, N0, M0
	Ib	T2a, N0, M0
II	Ila	T2b, N0, M0
	Ilb	T1/T2, N1, M0 или T3, N0, M0
III	IIla	T1/T2, N2, M0 или T3/T4, N1, M0 или T4, N0, M0
	IIlb	T1/T2, N3, M0 или T3/T4, N2, M0
	IIlc	T3/T4, N3, M0
IV	IVa	кој било T, кој било N со присуство на M1a/M1b
	IVb	кој било T, кој било N со присуство на M1c

III ЛЕКУВАЊЕ

1. НЕ-СИТНОКЛЕТОЧЕН РАК НА БЕЛИТЕ ДРОБОВИ

1.1. Локално ограничена болест (стадиуми I и II)

1.1.1. Оперативно лекување

Најефикасното лекување на локално ограничен неситноклеточен рак на белите дробови (НСРБ) е хируршко отстранување со отстранување на анатомска единица на белите дробови.⁷¹ Иако основната цел на операцијата е оздравување на пациентот, мора кај пациентот да зачуваме колку што е можно повеќе незафатен паренхим на белите дробови. Со тоа ќе ја намалиме можноста за постоперативни компликации, ќе овозможиме подобар квалитет на животот по операцијата, а долгорочно ќе оставиме поголеми можности за лекување на нови НСРБ), коишто кај тие пациенти се појавуваат со инциденца од 2–4 % годишно.⁷²

- Стандардната операција е отстранување на белодробен резен (лобектомија) со отстранување на лимфни јазли во медијастинумот.
- Кај тумори, помали од 2 цм, постигнуваме еднаков процент на оздравување ако наместо целиот белодробен резен го отстраниме само зафатениот сегмент од белите дробови – сегментна ресекција на бели дробови, кога на тој начин постигнуваме безбедносна граница, којшто има големина на најмалку два дијаметра на туморот. Во тек се повеќе истражувања, коишто точно ќе го определат значењето на сегментната ресекција на бели дробови, којашто од руга страна и сега е метод на избор кај GGO-лезиите, минимално инвазивните аденокарциноми и кај аденокарциномите ин ситу.⁷³
- Отстранувањето на цело белодробно крило или пневмонекутомија има неколкупати поголема смртност отколку лобектомијата на бели дробови. Пациентите по пневмонекутомијата чувствуваат долгорочни последици, затоа таа се препорачува само во исклучителни случаи. Кај пациенти со ран стадиум на болеста речиси секогаш може да го зачуваме соседниот – незафатен резен и тоа со слив ресекција на лобарната бронхија и/или артерија или пак со бронхопластика и/или ангиопластика на белодробната артерија, којашто се покажа како подеднакво онколошки ефикасна како и пневмонекутомијата.
- Какви било неанатомски – т.н. клинести ресекции кај НСБР не се соодветни, бидејќи од онколошки аспект не се доволно радикални и претставуваат 3-пати поголем ризик од локално повторување на болеста и за 30 % ја зголемуваат смртноста на оперираните по пет години.⁷⁴

Целта на хируршкото лекување е секогаш отстранување на туморското ткиво во целост. Кога постои најмало сомневање дека со туморот е зафатен ресекцискиот раб, неопходно е интраоперативно хистолошко испитување (т.н. замрзнат рез) и дополнителна ресекција покрај позитивниот раб на ресекцијата. За оддалеченоста на туморот од работ на ресекцијата на бронхијата нема јасни препораки. Во минатото се препорачуваше > 19 мм оддалеченост на туморот од бронхијалниот раб на ресекцијата, а подоцна беше откриено дека нема значајна разлика ако границата е поставена на > 15 мм или на > 10 мм.⁷⁵

При локално ограничена болест може да постигнеме најдобар резултат ако ја извршиме интервенцијата на минимално инвазивен начин, со видеоторакоскопска (VATS, англ. *Video Assisted Thoracoscopic Surgery*) или роботска операција (RATS, англ. *Robotic Assisted Thoracoscopic Surgery*), бидејќи тие предизвикуваат помала постоперативна болка, помалку периперативни компликации и го намалуваат времето на хоспитализација и рехабилитација.⁷⁶

⁷⁷ Во центрите, во коишто имаат доволно искуство со минималната инвазивна хирургија на ракот на белите дробови, многу слични резултати може да се постигнати и преку антеролатерална торакотомија со должина од 5–10 cm со зачувување на мускулите m. pectoralis и m. latissimus dorsi, но изборот на хируршката техника не смее да има никакво влијание врз обемот на ресекцијата, онколошката радикалност или врз траењето на зафатот.

Важен дел од операцијата на ракот на белите дробови е и отстранувањето на лимфните јазли во белите дробови и медијастинумот, коешто овозможува точно определување на стадиумот на болеста и на влијанието врз изборот на дополнителното лекување по операцијата.

Кога болеста е локално ограничена, подеднакво се ефикасни и следните методи за отстранување на лимфните жлезди:

- дисекција – целосно испразнување на регијата на лимфните јазли;
- систематско земање на примероци – отстранување на најмалку еден лимфен јазол од регијата на лимфните јазли.

Притоа мора да ги отстраниме лимфните јазли од најмалку шест регии на лимфни јазли, од коишто најмалку три треба да бидат медијастинални, вклучувајќи ја субкариналната регија.⁷⁸ Рандомизирани контролни истражувања за оценување на терапевтската улога на дисекцијата на лимфните јазли во медијастинумот, не открија предности во однос на 5-годишното преживување на пациентите во споредба со систематското земање примероци.⁷⁹

1.1.2. Дополнително (адјувантно/неoadјувантно) системско лекување

Дополнителната хемотерапија на база на платина го намалува ризикот од смрт кај пациенти со операбилен НСРБ по радикална операција или радикална операција и зрачење за околу 5%. Тоа го потврдија проспективните рандомизирани клинички истражувања, како и две последователни мета анализи.⁸⁰

Резултатите од рандомизирани клинички истражувања и мета анализите ги потврдија значителните придобивки од адјувантната хемотерапија кај пациенти со зафатени лимфни јазли и кај пациенти со првичен тумор ≥ 4 cm, без оглед на возраста на пациентите (до 75 години), општата состојба според скалата на WHO (PS WHO) до 2 и патохистолошкиот тип НСРБ.

Најмногу податоци за ефикасноста и безбедноста на адјувантната хемотерапија се достапни за шемата цисплатин/винорелбин. Кај адјувантното лекување беа проучувани и други хемотерапевтски шеми што содржат цисплатин. Под-анализата на големото проспективно рандомизирано клиничко истражување покажа споредлива ефикасност на шемите со цисплатин и со доцетаксел, со цисплатин и со гемцитабин, како и со цисплатин и пеметрексед (само за рак без сквамозни клетки) во споредба со цисплатин и со винорелбин.⁸¹

Податоците за ефикасноста и безбедноста на адјувантната и неoadјувантната хемотерапија

главно се темелат врз примената на хемотерапија врз основа на цисплатин, додека за карбоплатинот има многу малку податоци.

Неодајувантната хемотерпија хемотерапија врз основа на цисплатин според податоците на мета анализата исто така го намалува ризикот од повторување на болеста кај пациенти со операбилен НСРБ, и тоа за околу 5 %.⁸⁰

Адјувантната и неoadјувантната хемотерапија кај пациентите со рак на белите дробови (старосна структура, придружни болести, социјален статус и т.н.) се поврзани со висок ризик од компликации, како и смрт поради хемотерапијата.⁸² Поради тоа ризиците и придобивките од адјувантната хемотерапија треба внимателно да се проценат индивидуално за секој пациент.

Неодамнешното ипитување од фаза III IMpower-01 ја процени улогата на адјувантно применет atezolizumab 1200 mg на секои 3 недели за 16 циклуси наспроти BSC кај пациенти со целосно ресециран стадиум IB-IIIa NSCLC по закрепнување од операцијата и стандарден адјувантен ChT базиран на цисплатин. Атезолизумаб значително го подобри DFS наспроти BSC во туморските клетки кои имаат еспресија над PD-L1 -1% (SP263 анализа) со стадиум II-IIIa NSCLC [средна DFS не е постигнат наспроти 35,3 месеци, (HR 0,66, 95% CI 0,58-0,77, p= 0,0039)], како и кај сите рандомизирани тумори од II-IIIa фаза [средна DFS 42,3 наспроти 35,3 месеци, (HR 0,79, 95% CI 0,64-0,96, p=0,0205)]. Конечно, во популацијата која се лекува, DFS не ја премина границата на значајност [HR 0,81, 95% CI 0,67-0,99, p=0,04]. Согласно овие податоци атезолизумаб во јуни 2022 година е одоброен во ЕУ за адјувантна постоперативна терапија,^{324,325}

Резиме на препораките

Дополнително (адјувантно/неoadјувантно) системско лекување

- Адјувантна хемотерапија врз основа на цисплатин се препорачува кај пациенти со НСРБ од стадиумот II или IIIa според 8 класификација.
- Се препорачуваат четири циклуси на хемотерапија со цисплатин во комбинација со винорелбин, гемцитабин или доцетаксел кај рак на белите дробови со сквамозни клетки или и со пеметрексед кај несквамозен рак.
- Во случај на контраиндикации за цисплатинот може да се употреби карбоплатин.
- Кај операбилниот стадиум II на НСРБ се чини дека подобар избор е адјувантна хемотерапија, а при стадиум IIIa неoadјувантна хемотерапија.
- Кај пациенти со целосно ресециран стадиум IB-IIIa NSCLC адјувантна терапија со атезолизумаб 1200 mg на секои 3 недели во 16 циклуси по закрепнување од операцијата и стандарден адјувантен ChT базиран на цисплатин
- Пред донесувањето на одлука за хемотерапија кај секој одделен пациент треба внимателно да се проценат можните придобивки и ризиците од дополнителна хемотерапија.

1.1.3. Постооперативни зрачења

Кај пациенти во стадиумите I и II постоперативно зрачење (PORT, англ. *Postoperative Radiotherapy*) не е индицирано. Во литературата се опишани 5–20 % локални повторувања.⁸³ Кај пациенти, кај коишто при операцијата не се пронајдени лимфни јазли, зафатени со туморско ткиво (pN0) или биле зафатени само хиларни и/или интрапулмонални лимфни јазли (N1), PORT не е индицирано, бидејќи во истражувањата и во мета анализата се покажало дека зрачењето кај тие пациенти води кон пократкотрајно преживување.^{84, 85} При нецелосна ресекција (R 1 – микроскопски остаток или R 2 – макроскопски остаток), кога не е можна повторна операција, PORT е индицирано.⁸⁶

1.1.4. Стереотактичко зрачење на тумори на белите дробови

Стереотактичкото зрачење на тумори на белите дробови (SBRT, англ. *Stereotactic Body Radiation Therapy*) го применуваме во раниот стадиум на НСПБ кај тумори со големина до 5 cm без зафатени лимфни јазли (N0), кога операција не е можна поради медицински контраиндикации или одбивање од страна на пациентот. Според некои податоци, со SBRT-техниката на зрачење постигнуваме споредлива локална контрола и преживување на пациентите како со лобектомијата и подобри резултати отколку со конвенционалното зрачење, но податоци од рандомизираното истражување на тие пациенти засега немаме.⁸⁷⁻⁹³ Комбинираната анализа на две рандомизирани истражувања (коаде што не е завршено вклучувањето), коишто ги споредуваа SBRT и лобектомијата кај операбилни пациенти, покажа помала токсичност и подолготрајно преживување во групата на лекувани со SBRT во споредба со лобектомијата.⁹⁴ Анализата не даде доволно цврсти докази за да може со SBRT-техниката да се замени стандардното лекување со лобектомија.

SBRT е индицирано и кај цитолошки или хистолошки непотврден тумор во белите дробови, ако дијагностичката постапка животно го загрозува пациентот и ако на ¹⁸F-FDG PET CT е опишана патолошка акумулација во туморот или ако биде потврдено растење на туморот врз основа на најмалку две последователни CT-испитувања.⁹⁵

Планирање на зрачењето со SBRT-техника

За планирање на SBRT-зрачењето користиме четиридимензионална компјутерска томографија (4D CT) и посебни техники за имобилизација. Во текот на вршењето на зрачењето локацијата на туморот ја проверуваме непосредно пред зрачењето и по него.

Дозата на зрачењето ја пропишуваме така што ги земаме предвид ризиците од токсичност врз здравите ткива и во секој одделен случај применуваме најсоодветна фракционација. Дозата и фракционацијата мора да бидат такви што биолошки еквивалентната доза (BED) да биде поголема од 100 Gy. Во едно големо јапонско ретроспективно истражување се покажа дека кај пациентите, зрачени на тој начин, имало локална контрола на болеста во 83 %, а кај пациентите, коишто примиле помалку од 100 Gy, само во 36 %.⁸⁹

Ги применуваме следните фракционации: 25–34 Gy во една фракција, 18 Gy x 3 фракции, 12 Gy x 4 фракции, 11 Gy x 5 фракции, 10 Gy x 5 фракции или 7,5 Gy x 8 фракции.^{87-93, 96, 97} Поголем број на фракции се применува во случаите кога дел од планираниот целен волумен (PTV, англ. *Planning Target Volume*) е во контакт со сидот на градниот кош или пак станува збор за централно лежечки тумори.

Ако и со осум фракции не успееме да ги задоволиме критериумите за рестрикции за ризичните органи и ако лекарот процени дека за пациентот би било посодветно лекување со помал број на фракции (хипофракционација), може да се решиме и за поинакви режими, на пр.: 5 Gy x 11 фракции, 4 Gy x 12 фракции, 3 Gy x 17 фракции.

1.2. Локално напредната болест (стадиум III)

Третманот на пациенти со локално напреднат неметастатски неситноклеточен рак на белите дробови го прикажува алгоритамот 3.

1.2.1. Оперативно лекување

Пациентите со локално напреднат НСРБ ги лекуваме со мултимодално лекување – хируршки зафат во комбинација со неоадјувантна или адјувантна хемотерапија и зрачење, коешто го планира мултидисциплинарен конзилиум, при што целта на хируршкото лекување секогаш е отстранување на туморското ткиво во целост, без оглед на стадиумот на болеста.⁹⁸

Одлуката за опфатот на операцијата вообичаено кај повеќето пациенти се донесува уште во текот на предоперативното планирање; во некои случаи хирургот може да направи експлорација на градниот кош, торакоскопски или со торакотомија и дури потоа да реши дали туморот може да се отстрани и да продолжи со ресекцијата.

За пневмонектомија кај тумори од стадиумот N2 резултатите на клиничките истражувања се спротивставени; некои податоци укажуваат на зголемена постоперативна смртност, а други истражувања не го потврдија тоа.^{99–101}

Предоперативно определените фактори, коишто придонесуваат кон оправданоста на хируршкото лекување на локално напреднати тумори¹⁰²:

- инфилтрираност на најмногу една медијастилнална регија на лимфни јазли N2 (анг. *single station*), неинфилтрираност на лимфните јазли од регијата N1 (анг. *skip N2*) и отсуство на прераснување на капсулата на лимфните јазли – лимфниот јазол од неинфилтративен тип (анг. *nonbulky, noninfiltrative*);
- регрес на инфилтрираноста на медијастиналните лимфни јазли по неоадјувантното лекување;
- намалување на туморот на белите дробови по неоадјувантното лекување.

Неочекувана или случајно откриена инфилтрација на медијастиналните лимфни јазли значи присуство на малигна болест во лимфните јазли од регијата N2, којашто е случајно откриена интраоперативно со замрзнат рез или при конечен патохистолошки преглед. Најважниот фактор, којшто е исто така и клучен за одлуката за продолжување на оперативниот зафат, е процената на операторот за можноста за радикална ресекција на ниво на примарниот тумор, како и на ниво на нивото на медијастиналните лимфни јазли. Ако радикална ресекција не е изводлива, се препорачува прекинување на операцијата, бидејќи предвиденото 5-годишно преживување е пониско од 5 %.¹⁰²⁻¹⁰⁴

Враснувањето на туморот во соседните органи и структури бара изведување на посложени хируршки зафати.¹⁰⁵ Притоа одлуката за изводливост во најголема мера зависи од хирургот. Во апсолутни контраиндикации за оперативно лекување спаѓаат оддалечени метастази, карциноза на плеврата, инфилтрираност на хранопроводот, левиот атриум, трахејата, брахијалниот нервен сплет над нервниот корен T1 и болест N3.^{106, 107} Релативни контраиндикации се инфилтрираност на перикардот, пршлените, зафатеност на големите крвни садови, горната празна вена – ресекцијата во тие случаи е изводлива, но е потребен сложен хируршки зафат, којшто честопати бара учество на хирурзи од различни струки.^{108, 109}

1.2.2. Дополнително (адјувантно/неоадјувантно) системско лекување

Важат препораките како за дополнително лекување на локално ограничена болест (од стадиумот I, II), видете го поглавјето 1.1.2.

1.2.3. Радикално зрачење

Радикалното зрачење има улога кај ограничени и локално напреднати стадиуми на рак на белите дробови (стадиуми I– III). За радикално зрачење може да се решиме и кај пациенти со олигометастатска болест (стадиум IV).

Минималниот стандард за радикално зрачење на белите дробови претставуваат користењето на CT-симулатор и тридимензионална (3D) конформна техника на зрачење. При радикалните зрачења предност имаат понапредните техники, како што се интензивното модулирано зрачење (IMRT, англ. *Intensity-Modulated Radiotherapy*), волуметричка модулирана лачна терапија (VMAT, англ. *Volumetric Arc Therapy*), сликовно водено зрачење (IGRT, англ. *Image-Guided Radiation therapy*), подготовка со 4D CT подготовка на ¹⁸F-FDG PET CT симулатор, коишто овозможуваат полесно постигнување на радикалната доза врз туморот и помала токсичност врз локалните здрави ткива.^{110, 111} Некои ретроспективни компарации покажаа подобро преживување на пациентите, коишто биле зрачени со примена 4D CT симулатор и IMRT техника.¹¹⁰

1.2.3.1. Постоперативно зрачење

Целта на PORT е да се намали можноста за локално повторување на болеста со уништување на потенцијалните туморски клетки во хируршкото поле, рабовите и регионалните лимфни јазли.

Светските препораки и насоки не се единствени во однос на PORT кај pN2 болест, бидејќи доказите се контрадикторни, поради тоа тешко може да се очекуваат резултати од проспективното истражување LungART, коешто е во тек.

Пациенти со целосна ресекција (R0)

Кај пациентите со целосна ресекција во стадиумот IIIA без зафатени медијастинални лимфни јазли (pT3N1) PORT не е индицирано. Но, и покрај целосната ресекција и дополнителната терапија, кај пациентите во стадиумот IIIA со pN2 болест ризикот за локорегионално повторување изнесува меѓу 0 и 40 %.⁸³ При целосна ресекција (R0) додавањето на PORT не е рутински препорачано, одлуката се темели врз индивидуална процена на ризикот за одделен пациент. Тоа може да се земе предвид во случај на ресекција при стадиум на болеста IIIA, при којашто по операцијата ќе се утврдат повеќе лимфни јазли, зафатени со туморско ткиво, отколку што е утврдено предоперативно (англ. *upstaging pN2*).^{86, 112, 113} Според податоците од литературата, такви пациенти има дури 17 % (cN1 -> pN2).¹¹⁴ И кај пациентите во стадиумот cN0, кај коишто со операција ќе се утврди туморска зафатеност на лимфните јазли во само во една регија на медијастиналните лимфни јазли („single station“ pN2), за PORT се решаваме по критична процена на ризикот од локорегионално повторување.⁸⁶

Пациентите со висок ризик од локорегионално повторување на болеста, коишто се кандидати за постоперативно зрачење, не се јасно определени. Во литературата се наведени повеќе фактори, коишто го зголемуваат ризикот: примарни тумори поголеми од 7 cm, тумори со хистологија со сквамозни клетки, клинеста ресекција или сегментектомија, зафатеност на висцералната плевра, повеќе од 20% позитивни лимфни јазли или повеќе од 4 позитивни лимфни јазли, екстракапсуларна инвазија, неизвесен статус на ресекцијата (без тумор во ресекциските рабови, но нецелосно земање на примерок од лимфните јазли, највисокиот отстранет лимфен јазол е зафатен со туморско ткиво, карцином ин ситу во работ на бронхијата, позитивна плеврална лаважа).⁸⁵

PORT метаанализата на проспективните рандомизирани истражувања од 1998 год., каде што беа применети застарени техники на зрачење и вклучување пациенти со pN0, pN1 и pN2, не

покажа подобрување на преживувањето со PORT.¹¹⁵ Од друга страна, две понови мета анализи, коишто вклучија и ретроспективни истражувања, покажаа дека зрачењето со линеарни забрзувачи и понови техники го подобрува преживувањето на пациентите со pN2 болест.^{115, 116} Ретроспективната анализа од SEER во 2006 година кај болеста N2 покажа подобро преживување за 14 %.⁸⁶ Во истражувањето ANITA PORT кај N2 пациентите го намали локалното повторување за 12 % и го зголеми 5-годишното преживување за 4,7 % во групата без хемотерапија и за 13,4 % во групата со хемотерапија.¹¹⁷ Анализата на Wagner од 2005 година покажа дека евентуалната корист на PORT за преживувањето (ако воопшто постои) изнесува од 5 до 10 %.¹¹⁸

Пациенти со микро- или макроскопски остаток од тумор по операција (R1,R2)

PORT без или со хемотерапија е индициран кај сите пациенти во R1, R2 ресекција во сите стадиуми на операбилна болест.^{84, 86}

Кај пациенти со висок ризик од локално повторување на болеста (ypN2 и/или R1/R2 ресекција) мета анализата во 2016 година покажа дека PORT го намалува ризикот од 33 % на 20 % за 5 години.¹¹⁹

Препорачаната хемотерапија е комбинација на цисплатин и етопозид, цисплатин и винбластин или карбоплатин и паклитаксел. Кај несквамозни ракови е можна и комбинација на платина и пеметрексед.⁸⁶

Табела 1. Индикации за зрачење зависно од стадиумот на неситноклеточен рак на белите дробови

Стадиум IA	R1, R2	РТ, ако не е можна реоперација
Стадиум IB, IIA	R1, R2	РТ, ако не е можна реоперација со или без КТ
Стадиум IIB	R1	КТ-РТ (последователна или истовремена), ако не е можна реоперација со КТ
	R2	КТ-РТ истовремено ако не е можна реоперација со КТ
Стадиум IIIA, IIIB	R1	КТ-РТ (последователна или истовремена)
	R2	КТ-РТ (истовремена)

КТ – хемотерапија ; РТ – зрачење

Вцртување на волумени

Вцртувањето на постоперативните волумени не е точно определено и сè уште е предмет на истражувања, коишто ги проучуваат примероците од локалните повторувања.¹²⁰⁻¹²²

Целниот волумен (GTV, англ. *Gross Tumor Volume*) вклучува остаток од туморот (CTV, англ. *Clinical Target Volume*), го опфаќа ширењето на туморот, односно на метастази, во лимфните јазли. Се препорачува во CTV да биде вклучен дел од бронхијата, истостран хилус и медијастиналната плевра покрај хируршкото поле. Треба да се вклучат и сите регии на лимфните јазли, коишто биле зафатени со туморот и незафатените соседни регии. Но, во CTV секогаш мора да бидат вклучени ипсилатералната регија 4 (долните паратрахејални лимфни јазли) и регијата 7 (субкаринални лимфни јазли), а кај левостраните тумори и региите 5 и 6 (субаортните и парааортните лимфни јазли).¹²³

Препорачаните дози изнесуваат меѓу 50 и 54 Gy по 1,8–2 Gy по фракција. Кај R1, R2 ресекциите се препорачува повисока доза, до 66 Gy. Во случај на неможност на почитување на дозните рестрикции за здравите органи, повисоката доза може да се ограничи само на подрачјето на

нецелосна ресекција (додаток на доза, англ. *boost*). Рестрикциите за здравите органи се построги отколку кај радикалното зрачење, при пулмектомија просечната доза на белите дробови нека биде (MLD, англ. *Mean Lung Dose*) < 8 Gy.¹²⁴ Детални препораки во светските насоки не се дадени. Пред планирањето на зрачењето поради построгите рестрикции за здравите ткива се препорачува тестирање на белодробната функција.

1.2.3.2. Предоперативна хеморадиотерапија

Панкост тумори:

За операбилни тумори на горната апертура/апексите на белите дробови, коишто враснуваат во ѕидот на градниот кош (Панкост тумори), оптимално лекување претставува операција со предоперативна хеморадиотерапија. Препораката се темели врз резултатите на повеќе проспективни истражувања, каде што со тримодално лекување, коешто вклучувало предоперативна хеморадиотерапија и современи хируршки пристапи, биле постигнати високи проценти на радикални ресекции (68 до 94 %) и 5-годишно преживување од околу 45–55 %.¹²⁵⁻¹²⁷ Со бимодално лекување (операција со пред- или постоперативно зрачење) се постигнати нешто пониски проценти на радикални ресекции (околу 60 %) и многу пониско преживување (5-годишно 26–35 %).¹⁰⁹

Операбилни пациенти во стадиумот IIIA N2

За пациенти во стадиумот IIIA, коишто имаат операбилна болест и ограничена зафатеност на медијастиналните лимфни жлезди (една регија, мали лимфни јазли), доаѓа предвид оперативно лекување со предоперативна или дополнителна хемотерапија, радикална хемотерапија или тримодално лекување, коешто вклучува предоперативна хемотерапија и хирургија (до обемот на лобектомија). Во едно рандомизирано проспективно истражување, коешто го споредувало тримодалниот пристап со радикална хеморадиотерапија кај такви пациенти, во групата со тримодално лекување било утврдено подолго време до прогресот на болеста и подобро севкупно преживување во подгрупата, којашто имала лобектомија.⁹⁹ Но, едно помало, понеодамнешно истражување на ESPATUE, каде што пациентите примиле воведна хемотерапија, а потоа хеморадиотерапија до дозата 45 Gy, а потоа биле рандомизирани во група, којашто го завршила лекувањето со зрачење до радикалната доза и во група, којашто го завршила лекувањето со операција, исто така не е јасно дали предоперативната хеморадиотерапија има некаква предност во однос на предоперативната хемотерапија без зрачење. Имено, истражувањето SAKK не покажа разлики во преживувањето меѓу двата пристапа, но, слично како и останатите истражувања, покажа помалку локални повторувања на болеста во групата со тримодално лекување.¹²⁸ И неодамнешната мета анализа на три проспективни рандомизирани истражувања (вклучувајќи го и SAKK), коишто вршеле споредба на предоперативната хемотерапија не покажала разлики во преживувањето, но покажала статистички значително поголемо намалување на туморот и на медијастиналните лимфни жлезди и повеќе комплетни одговори во медијастинумот.¹²⁹ Освен тоа, во групата со хемотерапија имало повеќе R0 ресекции. Поради тоа одлуката за тримодално лекување мора да биде донесена во рамките на мултидисциплинарен конзилиум, бидејќи со оглед на објавените податоци засега не е сосема јасно кои пациенти имаат најголема придобивка.

1.2.3.3. Дефинитивна радиотерапија

За неоперабилни пациенти во стадиумот II со зафатени хилусни лимфни јазли (IIB) и пациенти во стадиумот III, стандардно лекување претставува радикалната хемотерапија, којашто овозможува подолготрајно преживување во споредба со радикалното зрачење без хемотерапија (Придобивка во 2- и 5-петгодишно преживување од 4 % и 2 %).¹³⁰

Одлуката за лекување со хеморадиотерапија мора да биде донесена во рамките на мултидисциплинарен конзилиум, а стадиумот на болеста да биде потврден со ¹⁸F-FDG PET CT испитување.

Стандардно лекување за пациенти во добра општа состојба без значајни придружни болести претставува истовремената хеморадиотерапија. Последователната хеморадиотерапија е соодветна за лекување на пациенти, коишто не можат да толерираат истовремена хеморадиотерапија. За зрачење без хемотерапија ќе се решиме кај пациенти, коишто поради старост, лоша општа состојба или придружни болести не се кандидати за хемотерапија. Рандомизираниите проспективни компарации на последователни и истовремени режими на хемотерапија укажуваат на придобивка во преживувањето при истовремени режими на давање на хемотерапија (5,7 % и 4,5 % во 3- 5-годишно преживување), што е последица од подобра локорегионална контрола на болеста (6 % по 3 и 5 години) при исти стапки на напредување со оддалечени метастази. Притоа токсичноста за хранопроводот при истовремените режими е повисока (18 % градус 3–4 радиоезофагитис), а кај последователните пониска (4 %). Кај токсичноста за белите дробови со истражувањата не биле утврдени статистички значајни разлики.^{131, 132}

Додавањето на воведни, односно консолидациски циклуси на хемотерапија при режими на истовремена хеморадиотерапија во рандомизирани проспективни истражувања не го продолжило преживувањето. Но, очекувано повисока била токсичноста на таквите режими.^{133, 134} И покрај тоа, пристапот со воведна хемотерапија пред истовремена хеморадиотерапија на многу места клинички се применува од логистички причини. И податоците на едно словенечко проспективно истражување, каде што тој пристап бил применет на 106 пациенти, покажуваат добри резултати во однос на преживувањето со прифатливи стапки на несакани ефекти.^{135, 136} Добра можност за лекување за пациентите во добра општа состојба со оглед на нашето искуство претставува воведната хемотерапија (два или три циклуса), по којашто следува истовремена хеморадиотерапија.

Пациентите, коишто завршиле со радикална хеморадиотерапија (секвенционална или конкомитантна), а кај коишто нема прогрес на болеста и се PD-L1 позитивни, го продолжуваат лекувањето со имунотерапија, со лекот дурвалумаб, на секои 14 дена во текот на една година или до прогрес на болеста, односно сериозни несакани ефекти. Истражувањето PACIFIC покажа дека пациентите, коишто со консолидација примале дурвалумаб, имале 11,2 подолго време до прогресот на болеста, за 11 % подобро двегодишно преживување и 12 месеци подолго време до појавувањето на оддалечени метастази отколку пациентите, коишто со консолидација примале плацебо.^{137, 138}

Дози и режими на зрачење

Вообичаената пропишана доза на зрачење кај режимите на истовремена хеморадиотерапија изнесува 60–66 Gy во 30 до 33 фракции. Со дози под 60 Gy постигнуваме послаба локална контрола на болеста.¹³⁹

Користењето на поголеми дози во шемите на хеморадиотерапијата засега не се препорачува надвор од клинички истражувања, бидејќи едно неодамна спроведено рандомизирано истражување, каде што беше извршена споредба на дозите на зрачење 60 Gy и 74 Gy, покажа помало преживување во групата со повисока доза на зрачење.¹⁴⁰

Кај режимите со воведна хемотерапија без истовремена хемотерапија и при зрачењата без хемотерапија се препорачува примена на акцелерирани режими на зрачење. Имено, мета

анализата на истражувањата со акцелерирани и хиперфракционирани шеми на зрачење, каде што севкупното траење на зрачењето било покусо било поради повисока доза по фракција, било поради повеќе дневни фракции на зрачење, покажа придобивка во однос на 5-годишното преживување од 2,5 % при покуси режими на зрачење.¹⁴¹ Кај нас често користиме благо хипофракциониран режим со фракции од по 2,2 Gy, коишто го скратуваат севкупното траење на зрачењето за околу една година.

Кај предоперативните зрачења применуваме конвенционална фракционација од по 1,8–2 Gy по фракција и нешто пониски севкупни дози од 45–54 Gy. Операцијата мора да следува по 4–6 недели.

Вцртување на волумените на зрачење

Во полето на зрачење го вклучуваме примарниот тумор и зафатените регионални лимфни јазли како што се определени при почетните дијагностички испитувања.

Елективното вклучување на медијастиналните лимфни јазли, односно ложи на лимфните јазли во полето на зрачење, според податоците од досега спроведените истражувања, нема влијание врз локорегионалната контрола на болеста и преживувањето.^{129, 142, 143}

Системска терапија

Хемотерапевтски шеми:

1) Воведна хемотерапија (1–3 циклуси):

- гемцитабин/цисплатин;
- пеметрексед/цисплатин (несквामозен);
- винорелбин/цисплатин.

2) Истовремена хемотерапија во текот на зрачењето (1–2 циклуса):

- етопозид/цисплатин;
- пеметрексед/цисплатин (несквामозен);
- паклитаксел/карбоплатин.

Спроведени се само малубројни проспективни истражувања, коишто би ја споредувале ефикасноста на различни хемотерапевтски шеми, применети истовремено, односно последователно со радиотерапијата. Некои помали истражувања укажуваат на подобро преживување при истовремена примена на етопозид/цисплатин (E/C) во споредба со паклитаксел/карбоплатин (P/K) со повисок процент на радиоезофагитис градус 3 и помал процент на симптоматски пневмонитис при E/C.¹⁴⁴ Но, неодамна извршената систематска споредба на резултатите на 79 истражувања со истовремено E/C со истражувања со P/K не покажа статистички значајни разлики во процентот на одговорите, преживувањето, во процентот на радиоезофагитис од градус ≥ 3 и симптоматски пневмонитис, а повеќе имало хематолошка токсичност при E/C.¹⁴⁵ И во рандомизираното проспективно истражување PROCLAIM, каде што се споредувале истовремените шеми пеметрексед/цисплатин и E/C, не се откриени разлики во преживувањето.¹⁴⁶ При контраиндикации за цисплатин може да се користи карбоплатин.

1.2.3.4. Лекување на пациенти со локално повторување на болеста по радикално зрачење

Одлуката за лекување ја донесува мултидисциплинарен конзилиум. Предвиденото лекување зависи од општата состојба на пациентот, големината и локацијата на рецидивот, временскиот интервал од примарното лекување и од веќе примената севкупна доза на зрачење на зраченото

подрачје и здравите ткива.

Радикално повторно зрачење (реирадијација) со конвенционално фракционирано зрачење

Радикалната реирадијација претставува спасувачко лекување за пациенти со локален рецидив, коишто не се соодветни за операција. Таа може да постигне иста локална контрола како и примарното лекување (по 2 години 30–40 %) со повисока токсичност.¹⁴⁷ Истовремената или последователната хемотерапија го продолжува преживувањето без оддалечени метастази.¹⁴⁸

Придобивки од лекувањето со конвенционална реирадијација имаат пациентите со¹⁴⁷:

- PS WHO ≤ 2
- локално повторување $\geq$ месеци по примарното лекување
- соодветна белодробна функција (FEV1 > 1 l)
- нов примарен тумор во подрачјето на веќе лекуван белодробен тумор

Радикалната реирадијација е контраиндицирана кај пациенти со PS WHO 3–4, кај големи рецидиви и кога не е можно да се постигне ограничување на критичните органи.

Пропишана доза:

- TD > 50 Gy (1,8–2 Gy дневна доза) за НЦРБ; најчесто 54 – 66 Gy
- TD > 40 Gy (1,8–2 Gy дневна доза) за ситноклеточен рак на белите дробови

Посебни ограничувања за критичните органи:

- Аорта 1cc < 120 Gy од вкупната апсолутна доза.¹⁴⁹
- Рбетен мозок $D_{maks.} \leq 50$ Gy од вкупната нормализирана доза (вклучувајќи исправка) при зрачење на целата циркумференција. Кај рабно зрачење на рбетниот мозок толеранцијата е повисока.¹⁵⁰

Зависно од одлуката на конзилиумот и процената на радиотерапевтскиот колегиум можно е истовремено или последователно системско лекување.¹⁴⁷

Радикално повторно зрачење со SBRT техника

Повторното зрачење на локален рецидив до SBRT техниката овозможува постигнување на висока локална контрола (70–86 % по една година), со значајна токсичност, поради што таа е соодветна за потесен избор на пациенти¹⁴⁷:

- PS WHO 0–1
- периферен локален рецидив
- PTV < 75 cc
- нов примарен периферен тумор

SBRT реирадијација е контраиндицирана кај централни белодробни тумори и при непостигнати ограничувања на критичните органи.

Пропишаната доза и фракционацијата ги определува радиотерапевтскиот колегиум за лекување на белодробни тумори. При преклопување на полињата избираме режим со повеќе фракции (на пр. 10 x 5 Gy), а при нов примарен тумор може да зрачине со помалку фракции (на пр. 5 x 6 Gy). Зрачењето се одвива според протоколот за стереотактичко зрачење на белодробни тумори.

Палијативно повторно зрачење на градниот кош

Повторно палијативно зрачење е индицирано за контрола на симптомите на болеста и за подобрување на квалитетот на животот.¹⁴⁷ Најчесто е индицирано кај хемоптиза, синдром на горната вена кава, кашлица и диспнеја. Решаваме индивидуално, а доаѓа предвид тогаш кога ќе процениме дека со зрачењето можеме да ја намалиме причината за проблемите. Овозможува подобрување на симптомите од 70 %.¹⁴⁷

Користиме вообичаени палијативни фракционации, со приспособување (намалување) зависно од веќе примената доза на критичните органи: 1 x 8 Gy, 2 x 8 Gy (1x неделно), 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy.¹⁴⁷ Посебни ограничувања за критичните органи:

Рбетен мозок $D_{maks.} \leq 50$ Gy вкупна нормализирана доза (земајќи предвид исправка) при зрачење на целата циркумференција. При рабно зрачење на рбетниот мозок толеранцијата е повисока.¹⁵⁰

Повторно зрачење по претходна SBRT на белите дробови

Примарното спасувачко лекување на локорегионален прогрес по SBRT претставува хирургијата. При иноперабилност поради болест или поради пациентот е индицирано радикално зрачење со класична фракционација со или без хемотерапија.¹⁵¹

1.3. Дисеминирана болест (стадиум IV)

Системското лекување се вклучува во лекувањето на сите стадиуми, како и на сите патохистолошки видови на рак на белите дробови. При операбилен рак на белите дробови се применува дополнителна хемотерапија, а при локално напредната болест системската терапија се применува истовремено со зрачење, додека при најчесто дијагностицираниот, т.н. дисеминиран рак на белите дробови, системското лекување е основното лекување на ракот на белите дробови (Алгоритам 4).

На преминот на векот немавме навистина ефикасно системско лекување на ракот на белите дробови. Лекувањето со хемотерапија, којашто до пред неколку години беше единствената можност за системско лекување на ракот на белите дробови, имаше многу ограничена ефикасност. Но, значајни сознанија за молекуларната биологија на ракот на белите дробови на преминот на векот доведоа до голем напредок. Пред сè кај пациенти со НСБР беа распознаени молекуларни маркери, генетски промени на туморот, коишто беа добра цел за развој на нови, ефикасни таргетираны лекови за ракот на белите дробови. Така, денес кај сите пациенти со несквамозен рак во туморското ткиво определуваме EGFR мутации, ALK и ROS1 генски преуредувања и BRAF V600 мутација. На барање на онкологот, којшто го лекува пациентот, тие молекуларни промени се определуваат и кај пациенти со рак на белите дробови со сквамозни клетки, особено кај помлади пациенти и непущачи. Пациентите со тие молекуларни мети добиваат од хемотерапијата многу поефикасно и помалку токсично лекување со тирозин киназни инхибитори (TKI), насочени против EGFR, против ALK, против ROS1 или против BRAF.

Во последните две години во системското лекување на ракот на белите дробови беше воведен нов вид на системско лекување, и тоа имунотерапија со инхибитори на контролните точки. Со оглед на тоа што ракот на белите дробови како рак на пушачите има многу мутации, според очекувањата токму кај ракот на белите дробови имунотерапијата се покажа како една од најефикасните терапии. Најнапред беше воведена во втората линија на лекување на дисеминиран НСРБ, а многу брзо преминува и во првата линија. Ветуваат и резултатите од лекување на напреднат ситноклеточен рак на белите дробови со комбинација на имунско

лекување и хемотерапија. И покрај тоа, што молекуларниот маркер PD-L1 не е фактор за предвидување на одговорот на лекувањето со инхибитори на контролните точки, неговата изразеност ни помага при изборот на пациентите, коишто ќе имаат најмногу придобивки од имунското лекување. Освен тоа, врз основа на процентот на PD-L1 позитивноста решаваме кои пациенти со напреднат НЦРБ треба да добијат само имунско лекување, за коишто пак е потребна поттоксична комбинација на имунско лекување и хемотерапија. Така, денес, при поставување на дијагноза во примерок на тумор рутински ја определуваме изразеноста на PD-L1 кај сите пациенти со НСРБ.

Новите системски лекувања на ракот на белите дробови придонесоа за подобрување на преживувањето на пациентите со рак на белите дробови во последната деценија, особено кај жените и кај пациентите со несквамозен рак. Приспособувањето на системското лекување кон новонастанатите молекулрани промени, коишто во текот на системското лекување ги определуваме во циркулирачката туморска ДНК, го пробива патот за уште поефикасно прецизно лекување на ракот на белите дробови.

Во прилогот 4 е определена ефикасноста на системското лекување при дисеминиран рак на белите дробови со скала на клиничката ефикасност (приспособено според ESMO – MCBS).

1.3.1. Третман на пациенти со олигометастатски неситноклеточен рак на белите дробови

Изразот олигометастази се однесува на ограничен број на хематогени метастази, иако сè уште не постои согласност за тоа што значи тоа ограничен. Некои предлагаат дефиниција до три, други до пет метастази, или пак го определуваат бројот на органите во коишто се присутни метастази.¹⁵² Сè поголемата потреба од определување на олигометастатска болест се темели врз сознанието дека во некои подгрупи на тие пациенти можеме да постигнеме долготрајна контрола над болеста или заздравување.^{153, 154}

Олигометастазите може да бидат синхрони, ако се дијагностицирани во рок од 1 месец по утврден примарен тумор, или пак метакхрони, кога ќе се појават по лекувањето на примарен тумор.¹⁵² Биологијата на туморот, како и прогнозата кај синхроните или метакхроните олигометастази може да се разликуваат. Олигопрогресот го опишуваме кај пациенти во случаите кога при системско лекување (пред сè лекување со TKI) бележиме прогрес на ограничен број метастази, кога останатите лезии остануваат стабилни.

За потврдување на олигометастатска болест во дијагностичката постапка треба да се направи MRI на главата, ¹⁸F- FDG PET CT и патохистолошка потврда на метастази, ако е можно.

Избор на лекување

Избрани пациенти во добра општа состојба во стадиумот IV со една до три синхрони метастази при дијагноза ги лекуваме со системско лекување според шемата за дисеминирана болест и со радикално локално лекување (зрачење со високи дози или операција), со што може да постигнеме долготрајно преживување без напредување на болеста.

Кај пациенти со мозочни метастази се препорачува започнување на лекување со стереорадиохирургија (SRS, англ. *Stereoradiosurgery*), а при симптоми или за патохистолошко потврдување со операција на мозочните метастази. Тие пациенти продолжуваат со лекувањето со системска терапија, со којашто го започнуваат лекувањето и сите останати пациенти со олигометастази надвор од ЦНС. Кај пациенти со T1-3 N0 стадиум на болеста во градниот кош

се препорачува лекување со хируршка ресекција или SBRT, кај T1-3 N1 хируршка ресекција, зрачење или зрачење со истовремена хемотерапија. Во стадиумот T1-3 N2 и T4 N0-2 се препорачува зрачење со последователна или истовремена хемотерапија или само зрачење.¹⁵⁵ Локалното лекување на метастази може да се одвива истовремено со локалното лекување на примарниот тумор во градниот кош, а може да го следи и останатото лекување.

Во систематскиот преглед на литературата беа анализирани 757 пациенти со НСРБ со 1–5 синхрони или метакхрони метастази.¹⁵⁶ Добар PS WHO (0–1) имаа 98 % од пациентите и две третини од пациентите беа во ран стадиум на болеста (IA–IIB), ако не ги земаме предвид метастазите. Операција беше најчестата форма на лекување за примарен тумор и метастази. Предиктивните фактори за преживување беа синхрони или метакхрони метастази ($p < 0,001$), N-стадиум ($p = 0,002$) и хистологијата аденокарцином ($p = 0,036$). Најдобра прогноза имаше групата со метакхрони метастази со 5-годишно преживување од 48 %, пациентите со синхрони метастази и N0 стадиум 36 % и пациентите со N1/N2 стадиум 14 %. Не е јасно дали резултатите од таа анализа се последица од лекувањето или и од селекцијата на пациентите и други влијанија.¹⁵²

При зафатеност на медијастиналните лимфни јазли кај тие пациенти не се препорачува хируршко лекување на примарниот белодробен тумор.¹⁵⁷

Во ретроспективното истражување на 37 пациенти со НСРБ и со синхрони мозочни метастази, коишто биле хируршки отстранети, 1- и 2-годишното преживување изнесуваше 62 % односно 24 %.¹⁵⁸ Во тоа истражување позитивните медијастинални лимфни јазли не покажаа влијание врз преживувањето на пациентите.

Посебна подгрупа на пациенти со НСРБ се пациентите со дополнителна солитарна лезија во контралатералните бели дробови. Систематскиот преглед на литературата со цел определување на критериумите за разликување на нов примарен тумор или метастаза даде неколку фактори, коишто би можеле да бидат предиктивни за разликување на тие промени, но со нивно земање предвид беше утврден и голем ризик од погрешна процена.¹⁵⁹ Се препорачува тие пациенти да се лекуваат како пациенти со друг синхрон примарен белодробен тумор со радикално локално лекување со операција или SBRT. Со двата начина, како со операцијата, така и со SBRT, се опишани долготрајни преживувања на тие пациенти.^{157, 160–162}

Резултатите од радикални пристапи кај пациенти со олигометастази во други органи (како што се коски, црн дроб, надбубрежни жлезди или друго) се темелат врз мали ретроспективни серии. Резултатите од проспективната анализа од фазата II, во којашто повеќето пациенти имаа само една единствена метастаза и беа лекувани со системска терапија и радикално зрачење или операција на сите туморски лезии, покажаа преживување од 13 %, без напредување на болеста во текот на 3 години.¹⁶³ Податоци за резултатите од радикалните пристапи при лекувањето кај пациенти со олигометастатска болест со изразени молекуларни маркери, коишто се кандидати за TKI или имунотерапија, нема.

Со набљудување на долготрајни преживувања при лекувањето на пациенти со присутни мутации, односно молекуларни маркери, кај коишто ќе утврдиме олигопрогрес, сè почесто се решаваме за лекување со аблативни методи, како што е SBRT или операција.¹⁶⁴ Засега нема податоци за рандомизирани истражувања, коишто би дале сигурни заклучоци и препораки за лекување на тие пациенти.

За пациенти со повеќе синхрони метастази се препорачува лекување во проспективни клинички истражувања.

1.3.2. Системско лекување на дисеминиран неситноклеточен рак на белите дробови без познати молекуларни маркери

Клиничките истражувања од фазата 3 ја потврдија важната улога на имунотерапијата (CPI, англ. *check point inhibitor*) во лекувањето на дисеминиран НСРБ, без оглед на хистологијата, како во првата, така и во втората линија на лекување.

Пембролизумаб е докажано ефикасен во првиот ред лекување на дисеминирана болест кај пациенти со НЦРБ и висока изразеност на PD-L1 $\geq 50\%$.¹⁶⁵

Сè повеќе докази има дека комбинацијата на хемотерапија со имунотерапија е поефикасна отколку само хемотерапија во првата линија на лекување на дисеминиран НСРБ. Две големи рандомизирани клинички истражувања покажаа значително подобрување на преживувањето со лекување со комбинација од имунотерапија наспроти само со хемотерапија, со намалување на ризикот од смрт за 51 % кај несквамозниот поттип, односно за 36 % кај сквамозниот тип.^{166, 167}

Со вкрстена споредба на две големи клинички истражувања се покажа дека додавањето на хемотерапија кон имунотерапијата кај пациенти со изразеност на PD-L1 $\geq 50\%$ е нерационално, бидејќи нема статистички значајна разлика во севкупното преживување или времето до напредувањето на болеста во споредба со само имунотерапија, а во комбинирано лекување има повеќе колатерални појави.^{165, 166, 168}

Имунотерапијата со комбинација на CPI (ниволумаб со ипилимумаб) се покажува како ефикасна во првата линија на лекување кај пациенти со дисеминиран НСРБ, без оглед на хистологијата, во добра општа состојба, со големо оптоварување со туморски мутации (TMB ≥ 10 мутации/Mb).¹⁶⁹

Лекувањето со хемотерапија на база на платина го продолжува преживувањето и го подобрува квалитетот на животот кај пациенти со дисеминиран НСРБ во добра општа состојба. Тоа го потврдија одделни истражувања, како и две последователни мета анализи.¹⁷⁰ Во групата на сите пациенти со НСРБ беше докажана компаративна ефикасност на повеќе комбинации на платина со уште еден цитостатик од третата генерација (гемцитабин, доцетаксел, (наб)паклитаксел).¹⁷¹ Но, тоа не важи за комбинација на платина и пеметрексед, којашто покажа добра ефикасност само кај несквамозен рак.¹⁷²

Мета анализата на податоците на одделните пациенти, вклучени во 10 клинички испитувања, не покажа разлика во севкупното преживување во текот на хемотерапијата на база на цисплатин во споредба со хемотерапија на база на карбоплатин. Цисплатинот имаше повисоки одговори на лекувањето во вкупната анализа (а, споредливи одговори во комбинацијата цисплатин – гемцитабин и цисплатин – паклитаксел). Но, докажана е разлика во ко-појавите на цисплатинот и карбоплатинот.

Проспективното клиничко истражување покажа поголем процент на одговори и споредливи преживувања при помала невротоксичност и помала потреба од премедикација со глукокортикоиди при лекување со набпаклитаксел/карбоплатин во споредба со паклитаксел/карбоплатин шемата. Поголема ефикасност беше утврдена пред сè кај сквамозниот рак на белите дробови.¹⁷⁴

Атезолизумаб и ниволумаб се докажано ефикасни во втората линија на лекување на пациенти, коишто претходно примиле шеми што содржат платина, а не имунотерапија, без оглед на изразеноста на PD-L1, а пембролизумаб при изразност на PD-L1 над 1 %.^{175–178}

Кај пациенти со напреднат НСРБ, кај коишто болеста напредува по првата линија на хемотерапија, лекувањето со хемотерапија од втора линија води кон подобри преживувања. Како подеднакво ефикасни во рандомизираното клиничко истражување се покажаа монохемотерапијата со пемтрексед или доцетаксел.¹⁷⁹ Важно е да се знае дека ретроспективната анализа ја потврди ефикасноста на пемтрексед само кај несквамозниот рак. Кај пациенти со напреднат НСРБ, кај коишто болеста напредува по првата линија на лекување со имунотерапија со пембролизумабом, се препорачува лекување со хемотерапија од прва линија на база на платина.¹⁶⁵

Комбинираните шеми за хемотерапија со повеќе од еден цитостатик во втората линија на лекување на дисеминиран НСРБ според резултатот на мета анализата не се подобри од монохемотерапијата.¹⁸⁰

1.3.2.1. Системско лекување на дисеминиран несквамозен рак на белите дробови

Системското лекување на дисеминиран несквамозен рак на белите дробови го прикажува алгоритмот 5.

Имунотерапијата со CPI се покажа како ефикасна во првата линија на лекување на несквамозен рак со изразеност на PD-L1 ≥ 50 %. Резултатите на рандомизираното клиничко истражување од фазата 3 покажаа подобар одговор на лекувањето, значително продолжување на времето до напредување на болеста и севкупното преживување со намалување на ризикот од смрт за 42 % кај пациенти, лекувани со пембролизумаб во споредба со хемотерапија. Лекувањето со пембролизумаб беше побезбедно, а квалитетот на животот подобар отколку при лекувањето со хемотерапија.¹⁶⁵

Рандомизираното клиничко истражување од фазата III најнапред ги покажа придобивките од комбинацијата на имунотерапијата со пембролизумаб и на хемотерапијата наспроти само хемотерапија при лекување на сè уште нелекувани пациенти со несквамозен рак во добра општа состојба, без оглед на изразеноста на PD-L1. Резултатите од истражувањето покажаа подобрување на одговорот на лекувањето, значително продолжување на времето до напредување на болеста и на севкупното преживување со намалување на ризикот од смрт од 51% кај пациенти, лекувани со комбинација од пембролизумаб и хемотерапија на база на платина (платина/пемтрексед) во споредба со само хемотерапија.¹⁶⁶ Слични резултати на поголема ефикасност на комбинации на имунотерапија и хемотерапија во споредба само со хемотерапија покажуваат и некои други истражувања.^{181, 182} Рандомизираното клиничко истражување од фазата III покажа дека додавањето на атезолизумаб кон хемотерапијата врз база на платина со бевацизумаб, без оглед на изразеноста на PD-L1, значително го продолжува времето до напредување на болеста во споредба со комбинација само на хемотерапија со бевацизумаб, со намалување на ризикот од напредување на болеста за 41 % и со продолжување на преживувањето со намалување на ризикот од смрт за 22 %.¹⁸¹

Големото проспективно клиничко истражување, како и мета анализата на повеќе истражувања покажаа поголема ефикасност (значително продолжено севкупно преживување) на комбинацијата на цисплатин со пеметрексед во споредба со комбинации на платина со гемцитабин или доцетаксел кај пациенти со дисеминиран несквамозен рак.¹⁷² Важно е да се знае дека комбинацијата со пеметрексед кај пациенти со сквамозен рак доведе до послаби преживувања.¹⁷²

Кај пациенти со дисеминиран несквамозен рак, рандомизираното клиничко истражување покажа значителни придобивки во смисла на продолжување на севкупното преживување кај пациенти, коишто по постигнатата придобивка од лекување со 4 циклуси на хемотерапија на база на платина со пеметрексед продолжиле со лекување за одржување само со пеметрексед.¹⁸³

Додавањето на бевацизумаб кон хемотерапијата на база на платина во две различни истражувања, коишто покрај платина содржеа уште и паклитаксел, и во две мета анализи, доведе до значително подобрување на севкупното преживување при малку поголема токсичност.^{184–187} Притоа треба да се истакне дека во истражувањата беа вклучени само пациенти со несквамозен рак и со многу добра општа состојба (PS WHO 0–1).

Имунотерапијата со CPI се покажа како ефикасна и кај пациенти со дисеминиран несквамозен рак во втора линија на лекување, коишто сè уште не беа лекувани со имунотерапија. Засега се позитивни истражувањата со ниволумаб, атезолизумб и со пембролизумаб. Резултатите од двете рандомизирани клинички истражувања од фазата 3 покажаа подобрување на одговорот на лекувањето и значително продолжување на севкупното преживување со намалување на ризикот од смрт од 27 % кај сите пациенти, без оглед на изразеноста на PD-L1, кај коишто болеста напредувала по лекувањето со платина, ако биле лекувани со ниволумаб, во споредба со доцетаксел или со атезолизумаб во споредба со доцетаксел.^{175, 177} Резултатите од рандомизираното клиничко истражување од фазата 2/3 со пембролизумаб кај пациенти со изразеност на ПД-Л1 ≥ 1 %, покажаа продолжување на севкупното преживување со намалување на ризикот од смрт од 37 % кај пациентите, лекувани со пембролизумаб, во споредба со оние, коишто примиле доцетаксел.¹⁷⁸ Сите три истражувања покажаа и помалку споредни ефекти при чекувањето со CPI во споредба со лекувањето со доцетаксел.

По напредување на болеста по хемотерапија на база на платина, во втората линија на лекување со хемотерапија додавањето на антиангиоген лек, мала молекула на нинтеданиб, кон доцетаксел, во големото проспективно рандомизирано клиничко истражување покажа значително подобрување на севкупното преживување кај пациенти со дисеминиран аденокарцином на белите дробови при само малку поголема токсичност.¹⁸⁸

Додавањето на антиангиоген лек против рецепторот за васкуларен ендотелијален фактор за раст (VEGFR, англ. *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*), на моноклоналното антитело на рамуцирумаб кон доцетаксел, кај сите пациенти со дисеминиран НСРБ, без оглед на хистологијата, покажа значително подобрување на севкупното преживување при прилично зголемена токсичност и како последица на тоа скромни клинички придобивки.¹⁸⁹

1.3.2.2. Системско лекување на дисеминиран сквамозен рак на белите дробови

Системското лекување на дисеминиран сквамозен рак на белите дробови го прикажува алгоритмот 6. Имуноterapiјата со CPI се покажа ефикасна во првата линија на лекување на сквамозен рак на белите дробови со изразеност на PD L-1 ≥ 50 %. Резултатите од рандомизираното клиничко истражување од фазата 3 покажаа подобар одговор на лекувањето, значително зголемување на времето до напредување на болеста и на севкупното преживување, со намалување на ризикот од смрт од 37 % кај пациенти, лекувани со пембролизумаб во споредба со хемотерапијата. Лекувањето со пембролизумаб беше побезбедно и квалитетот на животот подобар отколку при лекувањето со хемотерапија.¹⁶⁵

Рандомизираното клиничко истражување од фазата 3 кај нелекувани пациенти со сквамозен рак на белите дробови, без оглед на изразеноста на PD-L1, покажува дека комбинацијата на хемотерапија со имуноterapiја е поефикасна од само хемотерапија во првата линија на лекување на дисеминиран сквамозен рак на белите дробови, односно дека го подобрува одговорот на лекувањето, значително го зголемува севкупното преживување со намалување на ризикот од смрт за 36 %, односно значително го подобрува времето до напредување на болеста, со намалување на ризикот од напредување на болеста за 29 %.^{167, 190}

Кај пациентите со дисеминиран сквамозен рак на белите дробови, во добра општа состојба, хемотерапијата на база на платина го продолжува преживувањето и го подобрува квалитетот на животот.¹⁷⁰

Имуноterapiјата со CPI се покажа како ефикасна и кај пациентите со дисеминиран сквамозен рак на белите дробови во втората линија на лекување, коишто претходно примиле хемотерапија на база на платина, а сè уште не биле лекувани со имуноterapiја. Резултатите на рандомизираното клиничко истражување од фазата 3 покажаа подобрување на одговорот на лекувањето и значително подобрување на севкупното преживување, со намалување на ризикот од смрт од 41 % кај сите пациенти, без оглед на изразеноста на PD-L1, ако биле лекувани со ниволумаб, во споредба со доцетакселот.¹⁷⁶ Резултатите на рандомизираното клиничко истражување од фазата 3 покажаа подобрување на одговорот на лекувањето и значително продолжување на севкупното преживување со намалување на ризикот од смрт од 27 проценти кај сите пациенти, без оглед на изразеноста на PD-L1, ако биле лекувани со атезолизумаб во споредба со доцетаксел.¹⁷⁷ Резултатите на рандомизираното клиничко истражување од фазата 2/3 со пембролизумаб кај пациентите со изразеност на PD- L1 ≥ 1 %, покажаа значително продолжување на севкупното преживување со намалување на ризикот од смрт од 26 % кај пациентите, во споредба со оние пациенти, коишто примиле доцетаксел.¹⁷⁸ Сите три истражувања покажаа и помалку споредни ефекти при лекување со ЦПИ во споредба со лекувањето со доцетаксел.

Во втората линија на лекување додавањето на рамуцирумаб кон доцетаксел значително го продолжи севкупното преживување во однос на монохемотерапијата со доцетаксел и кај пациентите со дисеминиран сквамозен рак на белите дробови, но клиничката придобивка се скромна.¹⁸⁹

Резиме на препораките

Системско лекување на дисеминиран неситноклеточен рак на белите дробови без познати молекуларни маркери

- За пациенти со дисеминиран НСРБ, без познати молекуларни маркери, без оглед на хистологијата, во добра општа состојба, со изразеност на PD-L1 $\geq 50\%$, во првата линија на лекување се препорачува имунотерапија со PD-L1 инхибитор.
- За пациенти со дисеминиран несквамозен рак, без познати молекуларни цели, во добра општа состојба, без оглед на изразеноста на PD-L1, во првата линија на лекување се препорачува лекување со комбинација на хемотерапија (на база на платина) со имунотерапија со PD-L1 инхибитор или лекување со комбинација на хемотерапија (на база на платина) со имунотерапија со PD-L1 инхибитор и бевацизумаб.
- За пациенти со дисеминиран сквамозен рак на белите дробови, во добра општа состојба, без оглед на изразеноста на PD-L1, во првата линија на лекување се препорачува лекување со комбинација на хемотерапија (на база на платина) со имунотерапија со PD-L1 инхибитор.
- За пациенти со дисеминиран НСБР, без познати молекуларни цели, без оглед на хистологијата или изразеноста на PD-L1, во добра општа состојба и со присутни контраиндикации за примање на имунотерапија, во првата линија на лекување се препорачува хемотерапија на база на платина. За пациенти со сквамозен рак на белите дробови се препорачува која било комбинација на платина со еден од цитостатиките од третата генерација (гемцитабин, винорелбин или таксан). Кај пациенти со несквамозен рак предност има хемотерапија во комбинација на платина и пеметрексед. Пеметрексед кај сквамозен рак на белите дробови не се применува.
- Кај пациенти со несквамозен рак и во многу добра општа состојба, во првата линија на лекување кон хемотерапијата на база на платина се додава бевацизумаб.
- За пациенти со НСРБ, коишто во првата линија на лекување не примиле имунотерапија (и немаат контраиндикации), по хемотерапијата на база на платина, во втората линија на лекување се препорачува лекување со имунотерапија со CPI.
- По напредување на болеста по првата линија на лекување со монотерапија со PD-L1 инхибитор, во втората линија се препорачува хемотерапија на база на платина според погоре наведените препораки.
- По напредување на болеста по првата линија на лекување со хемотерапија и со контраиндикации за примање на имонотерапија, во втората линија на лекување се препорачува монохемотерапија со доцетаксел (на којшто кај сите НСРБ, без оглед на хистологијата, му се додава рамуцирумаб, а кај само несквамозен рак може нинтеданиб) или пеметрексед (кај несквамозен рак, којшто во првата линија на лекување на пациенти, коишто во првата линија на лекување не примиле пеметрексед).
- Полихемотерапија во втората линија на лекување на НСРБ не се препорачува.

1.3.3. Системско лекување на дисеминиран ЕГФР, АЛК, ROS1 или BRAF позитивен неситноклеточен рак на белите дробови

Системското лекување на дисеминиран EGFR, ALK, ROS1 или BRAF позитивен неситноклеточен рак на белите дробови го прикажува алгоритмот 7. Пред донесувањето на одлуката за видот на системското лекување на напреднат и дисеминиран НСРБ, во примерок на туморското ткиво треба да се определат предиктивните биомаркери EGFR, ALK, ROS1 и BRAF. За пациенти со несквамозен рак се препорачува статусот да се определи рефлексно, односно без барање на испитувања од страна на лекарот што го лекува пациентот. За

пациенти со сквамозен рак, определувањето се врши на барање на онкологот, којшто го лекува пациентот, со соодветна клиничка индикација, пред сè кај непушачи или помлади пациенти.

Лекувањето со тирозин киназни инхибитори, насочени против EGFR од 1 и 2 генерација, со гефитиниб, ерлотиниб или афатиниб, во првата линија на лекување на EGFR позитивни пациенти, се покажа како значително поефикасно од лекувањето со хемотерапија на база на платина. Тоа лекување во 7 големи проспективни клинички истражувања еднозначно доведе до двапати поголем процент на одговори на лекувањето и дуплирање на средното време до напредувањето на болеста во споредба со хемотерапијата на база на платина. Пациентите имаа подобар квалитет на животот и средните преживувања изнесуваа од 20 до 35 месеци. Разлики во средното преживување меѓу двете лекувања немаше, бидејќи до 94 % од пациентите веднаш по напредувањето на болеста на хемотерапија примиле лекување со EGFR TKI. Исто така се покажа дека од лекувањето со EGFR TKI придобивка имаат сите пациенти, без оглед на PS WHO или возраста.¹⁹¹

Додавањето на антиангиогениот лека бевацизумаб кон ерлотиниб во првата линија на лекување во клиничкото истражување од 3 фаза покажа значителна придобивка во смисла на поголем процент на одговори и значително подолго време до напредувањето на болеста во споредба само со ерлотиниб, со дополнителна токсичност, поврзани со додавање на бевацизумаб.¹⁹²

Во две големи проспективни истражувања од фазата 3 EGFR TKI од 2 генерација, афатиниб и дакомитиниб се покажаа како поефикасни од гефитиниб.^{193, 194} Обата доведуваа до значително подолго време до напредувањето на болеста, а дакомитиниб до значително подолготрајно севкупно преживување. Но, лекувањето со тие два EGFR TKI беше поврзано со повеќе несакани ефекти, особено кожни и гастроинтестинални.

Големо клиничко истражување од фазата 3 во првата линија на лекувањето покажа значителна придобивка на EGFR TKI од 3 генерација на осимертиниб во споредба со стандардното лекување со гефитиниб или ерлотиниб. И тоа, осимертиниб доведе до значително повисок одговор и значително подолго време до напредување на болеста, средното време до напредувањето на болеста во групата со осимертиниб изнесуваше дури 18,9 месеци, а се навестува и подобро севкупно преживување.¹⁹⁵ Осимертиниб беше поврзан и со значително поголем процент на одговори во ЦНС и продолжување на средното време до напредувањето на болеста во ЦНС кај сите вклучени пациенти.

При лекувањето со EGFR TKI се развива резистенција. Најчестата причина за резистенција на EGFR TKI од 1 или втората генерација (околу 60 % пациенти) е појавата на резистентната мутација T790M, којашто можеме да ја докажеме на земен примерок од примарниот тумор или метастаза во примерок на крв на пациентот (циркулирачка туморска ДНК - цДНК). Кај пациентите со присутна мутација T790M како исклучително ефикасно се покажа лекувањето со осимертиниб, EGFR TKI специфичен за таа мутација. Во истражувањето од 3 фаза лекувањето со осимертиниб кај тие пациенти доведе до значително подолго време до напредување на болеста во споредба со хемотерапијата, за околу 70% се намали ризикот од напредување на болеста, средното време до напредување на болеста со осимертиниб изнесуваше 10,1 месеци.¹⁹⁶ И во тоа истражување се покажа висока ефикасност на осимертиниб во ЦНС.

Две големи проспективни истражувања од 3 фаза покажаа значителна придобивка од лекувањето со ALK TKI кризотиниб или со ALK TKI церитиниб во споредба со хемотерапијата

кај пациенти со ALK позитивна НСРБ. И двата лека доведоа до значително повисок одговор и подолго време до напредување на болеста во споредба со хемотерапијата.^{197, 198} Несаканите ефекти на двата лека се разликуваат, со нешто поголем процент особено на гастроинтестинална токсичност кај церитинибот. Важно е да се знае дека проспективното истражување од 1 фаза покажа споредливи концентрации на церитиниб во крвта со помала гастроинтестинална токсичност, ако дозата се намали од 750 мг пред јадење на 450 мг 1 дневно со храна, што сега е и препорачана доза на церитиниб.¹⁹⁹

Повеќе големи проспективни истражувања од фазата 3 покажаа поголема ефикасност на ALK TKI од 2 и трета генерација како што се алектиниб, бригатиниб, лорлатиниб во споредба со кризотиниб во првата линија на лекување.²⁰⁰⁻²⁰³ Алкетиниб, бригатиниб, лорлатиниб доведоа до значително подобар одговор и значително подолго време до напредување на болеста, за околу 50% го намалија ризикот од напредување на болеста. Во едно од истражувањата, времето до напредувањето на болеста при лекување со алкетиниб траеше дури 34,8 месеци. Освен тоа, и новите генерации во споредба со кризотиниб доведоа до повисок процент на одговори во ЦНС и до значително подолго време до напредување на болеста во ЦНС, како кај пациенти со веќе присутни метастази во ЦНС така и кај пациенти без нив.

При лекувањето со ALK TKI секогаш доаѓа до напредување на болеста. Резистентност во најголем дел се јавува по околу една година и во најголем дел е последица од појавување на ALK мутации во ALK прераспоредувањата. Болеста во најголем дел останува сè уште чувствителна на ALK TKI од новата генерација.

Две истражувања од фазата 3 покажаа голема ефикасност на ALK TKI дури и при напредување на болеста по лекување со кризотиниб. И церитиниб и алектиниб покажаа значително повисок процент на одговори, како и значително подолго време до напредувањето на болеста при лекување со ALK TKI во споредба со хемотерапијата.^{204, 205} Одговорите беа за 10x повисоки, а ризикот од напредување на болеста во споредба со хемотерапијата изнесуваше помалку од 80 %.

Повеќе истражувања од фазата 1 и фазата два покажаа голема ефикасност на ALK TKI од следните генерации, како што се бригатиниб и лорлатиниб, кај предходно лекувани пациенти. Тие лекови од новата генерација добро ја преминуваат и хематоенцефалната бариера. Бригатиниб во истражувањето во фазата 2 покажа 54% на одговори надвор од ЦНС и дури 67 % одговори во ЦНС кај пациенти со напредување на болеста по лекувањето со кризотиниб, а средното време до напредувањето на болеста изнесуваше дури 12,9 месеци.²⁰⁶ И лекот од 3 генерација лорлатиниб има многу добра ефикасност кај пациентите со напредување на болеста при ALK TKI, не само по лекот од 1 генерација кризотиниб, туку и по лекот од 2 генерација алектиниб. Лорлатиниб во 2022 година е одобрен за третман во прва линија.

Повеќе опсервациски истражувања ги потврдија исклучително долгите преживувања на пациентите со ALK позитивен НСРБ, коишто добиле повеќе линии на лекување со ALK TKI, со средно севкупно преживување до 89 месеци во ретроспективното истражување.²⁰⁷ Поради тоа од големо значење е последователното лекување со повеќе ALK TKI.

Сè повеќе податоци укажуваат на тоа дека определувањето на ALK мутациите во текот на лекувањето (во крвта или во ткивото) и кон тоа приспособениот избор на ALK TKI, е најдобриот начин за постигнување на долги преживувања на пациентите со z ALK-позитивен НСРБ.

Кај пациентите со напредување на болеста само во ЦНС или во надбубрежната жлезда е соодветно, според податоците од опсервациското истражување, локално зрачење или хируршко отстранување на метастазите и продолжување на лекувањето со истиот EGFR TKI, односно ALK TKI.²⁰⁸

Проспективните клинички истражувања од фазата 1/2 и европското кохортно истражување кај ретки пациенти со ROS1 позитивен рак на белите дробови потврдија многу голема ефикасност на кризотиниб.²⁰⁹⁻²¹² На лекувањето одговорија до 80 % од пациентите, а средното време до напредувањето на болеста изнесуваше до 19 месеци.

И лекувањето со церитиниб во проспективното истражување од фазата 2 имаше висок процент на одговор и средно време до напредување на болеста од дури 19 месеци кај ROS1-позитивни пациенти, коишто претходно не примале TKI.²¹³ Но, тоа лекување не беше ефикасно кај мал број на пациенти, коишто биле претходно лекувани со кризотиниб.

Истражувањето од фазата 2 кај пациенти со инаку ретката BRAF V600 мутација ја инхибиторите дабрафениб и траметиниб кај пациентите со дисеминиран НСРБ. Таа комбинација во првата линија на лекување доведуваше до високи 64 % одговори, а средното време до напредување на болеста и средното севкупно преживување изнесуваат дури 10,9, односно 24,6 месеци.²¹⁴

Во однос на резултатите од мета анализата, лекувањето со имунотерапија само со CPI, кај претходно лекувани пациенти со EGFR позитивен НСРБ, нема придобивки во севкупното преживување во споредба со хемотерапијата.²¹⁵ И одделни помали истражувања не покажаа ефикасност на монотерапијата со CPI кај EGFR или ALK позитивна болест. Резултатите од проспективното истражување од фазата 3 покажаа значителни придобивки од комбинацијата на CPI атезолизумаб со бевацизумаб и хемотерапија наспроти само со бевацизумаб и хемотерапија и кај EGFR и/или ALK позитивната подгрупа пациенти.¹⁸¹ Сигурни податоци за ефикасноста на имунотерапијата кај ROS-1 или BRAF позитивен НСРБ не се достапни.

Резиме на препораките

Системско лекување на дисеминиран EGFR, ALK, ROS1 или BRAF позитивен неситноклеточен рак на белите дробови

- Кај сите пациенти со EGFR позитивен, дисеминиран НСРБ, без оглед на состојбата на PS WHO или на возраста, во првото лекување се препорачува лекување со EGFR TKI (гефитиниб, ерлотинибом, афатиниб или осимертиниб). Кај пациенти без придружни заболувања или контраиндикации е можно истовремено лекување со ерлотиниб и бевацизумаб.
- При појава на напредување на болеста на EGFR TKI од 1 или 2 генерација се препорачува земање на крв и определување на резистентната мутација T790M во cDNK. Ако тестот е негативен, се препорачува повторно земање на туморско ткиво за определување на мутацијата T790.
- Во случај на докажана резистентна мутација T790, кај пациентите по напредување на болеста на 1 или 2 генерација EGFR TKI се препорачува лекување со осимертиниб, а во случај ако таа мутација не ја најдеме, хемотерапија на база на платина. Продолжување на лекувањето со EGFR TKI и истовремено вклучување на хемотерапија не се препорачува.
- Кај сите пациенти со ALK-позитивен дисеминиран НСРБ, без оглед на PS WHO или на возраста, во првото лекување се препорачува лекување со кризотиниб,

церитиниб, алектиниб, бригатиниб, лорлатиниб. Алектиниб и лорлатиниб имаат предност пред сè кај пациенти со метастази во ЦНС и за спречување на појавување на метастази во ЦНС .

- Кај сите ALK-позитивни пациенти по напредувањето на болеста при лекување со кризотиниб се препорачува лекување со церитиниб, алектиниб, лорлатиниб или бригатиниб.
- Кај сите пациенти со ROS1 позитивен дисеминиран НСРБ, без оглед на PS WHO во првото лекување се препорачува лекување со кризотиниб или лорлатиниб. Ако најпрво примиле хемотерапија , тие се препорачуваат во првата следна линија на лекување.
- Кај сите пациенти со BRAF позитивен дисеминиран НСРБ во првата линија на лекување се препорачува лекување со дабрафениб и траметиниб.
- Во случај на олигопрогрес (пред сè во ЦНС или надбубрежната жлезда), при напредување на болеста при првото TKI лекување, може да се продолжи со истото TKI лекување со додавање на локално лекување.
- Лекувањето со CPI во монотерапијата кај пациенти со дефинирани молекуларни цели не се препорачува. Кај пациенти, кај коишто болеста напредува по претходно лекување со EGFR, односно ALK TKI, може да се размисли за комбинирана терапија со атезолизумаб, бевацизумаб и хемотерапија. И тоа во случај на добра општа состојба (PS WHO 0–1), отсуство на контраиндикации за сите лекови во комбинација и исцрпено целно лекување.

1.3.4. Системско лекување на определени групи пациенти со дисеминиран рак на белите дробови

1.3.4.1. Системско лекување на стари лица

Многубројни истражувања ги потврдија придобивките од лекувањето со монокхемотерапија кај стари лица со напреднат НСРБ во добра општа состојба. Две мета анализи покажаа подобар одговор на лекувањето со хемотерапија на база на платина во споредба со монокхемотерапија без платина, а една од нив покажа и подобро севкупно преживување.²¹⁶

Хемотерапијата на база на платина има повеќе придружни појави од монокхемотерапијата, а предничи фебрилната неутропенија и смрт поврзана со сепса.

Кај старите лица пред воведувањето на системското лекување се препорачува сеопфатна геријатриска процена, којашто вклучува процена на општата состојба, придружните болести и состојби, социјално-економските услови, когнитивна и емоционална процена, процена на ухранетоста, фармаколошка процена (број на лекови, можни интеракции) и процена на геријатриските синдроми (деменција, делириум, падови, спонтани кршења на коски).²¹⁷

Ефикасноста на EGFR или на ALK TKI кај старите лица е споредлива со ефикасноста на тие лекувања кај помлади лица.

Под-анализите на рандомизираното клиничко истражување покажаа дека имунотерапијата е компаративно ефикасна кај старите лица во однос на младите пациенти, како во првата, така и во втората линија на лекување. Исто така се споредливи и нуспојавите.^{165, 175-178}

1.3.4.2. Системско лекување на пациенти во лоша општа состојба

Кај пациентите со PS WHO 2 хемотерапијата во споредба со најдобрата нега за поддршка во повеќе индивидуални истражувања доведува до продолжување на преживувањето и подобрен квалитет на животот. Мета анализата покажа поголем процент на одговори и подобро преживување кај пациенти со хемотерапија на база на платина во споредба со монохемотерапија, и покрај повеќе очекувани нуспојави.²¹⁸

Кај определени пациенти лошата општа состојба е последица од болеста и можеме да очекуваме подобрување на состојбата по хемотерапијата. Кај други пак, поради придружни заболувања и хемотерапијата, може да очекуваме понатамошно влошување на состојбата.

Податоци за ефикасноста и безбедноста на хемотерапијата кај пациенти во многу лоша општа состојба не се достапни. Целните лекови може безбедно да се користат и кај пациенти во лоша и многу лоша PS WHO.²¹⁹

На располагање има малку податоци за ефикасноста и безбедноста на имунотерапијата, бидејќи пациентите во лоша општа состојба во најголем дел беа исклучени од рандомизираниите клучни истражувања на имунотерапијата. Клиничкото истражување со ниволумаб покажа помала ефикасност и споредливи нуспојави кај пациенти во полоша општа состојба во споредба со пациентите во добра општа кондиција.²²⁰

Резиме на препораките

Системско лекување на стари лица и системско лекување на пациенти во лоша општа состојба

- Кај пациенти постари од 70 години во добра општа состојба и со соодветна функција на внатрешните органи, без значајни истовремени интернистички заболувања, се препорачува хемотерапија на база на платина. Пациентите, коишто не се соодветни за тоа, ги лекуваме со монохемотерапија.
- Кај постарите пациенти се препорачува лекување со имунотерапија (како монотерапија, така и монотерапија во комбинација со хемотерапија) зависно од стандардните препораки во првата и втората линија.
- Пред конечната одлука за лекување со хемотерапија или имунотерапија кај старите лица се препорачува целосна геријатриска проценка.
- Кај одбрани пациенти во лоша општа состојба има можност за лекување со хемотерапија на база на платина, доколку е можно со карбоплатин, а кај останатите монохемотерапија.
- Кај пациенти со многу лоша општа состојба не се препорачува лекување со хемотерапија или имунотерапија, додека при лекувањето со целни лекови и нема ограничување во однос на староста или општата кондиција.
- Но, секогаш, како кај старите лица, така и кај пациентите во лоша општа состојба, за лекувањето со хемотерапија треба внимателно да се размисли, да се планира и да се раководи.

1.3.5. Општи принципи на лекувањето на напреднат рак на белите дробови

Престанувањето со пушење кај пациентите со рак на белите дробови може да го подобри исходот од лекувањето. Пушењето може негативно да влијае на ефикасноста на системското лекување.²²¹

Само палијативно лекување или додадено кон специфична онколошка терапија ги намалува симптомите на болеста, го подобрува квалитетот на животот и го подобрува севкупното преживување на пациентите со дисеминиран рак на белите дробови.²²²

Спроведувањето на системско лекување од страна на специјалист обучен за тоа ги одобрува исходите на лекувањето.²²³

Резиме на препораките

Општи принципи на системското лекување на рак на белите дробови

- На пациентите во кој било стадиум на рак на белите дробови им се препорачува да престанат да пушат.
- Кај сите пациенти со дисеминиран НСРБ, без оглед на специфичното лекување се препорачува т.н. рана палијативна нега.
- Системското лекување го спроведува само специјалист со докажано знаење и искуство во областа на системското лекување на рак. Препорачаните шеми на системско лекување се само приближно упатство за дозите и комбинациите на лекови, секој специјалист лично одговара за применетата шема.

1.3.6. Палијативно зрачење

Палијативните зрачења се ефикасен начин на лекување на пациенти со проширени или локорегионално напреднати форми на рак на белите дробови, кога болеста е неизлечива, кога системското лекување е исцрпено и кога контролирањето (или спречувањето) на симптомите на болеста и квалитетот на животот се најважната цел на лекувањето.²²² Најчесто палијативно се зрачат метастази на коските и мозокот и примарен белодробен тумор.

1.3.6.1. Зрачење на примарен белодробен тумор

Палијативното зрачење на примарен тумор е индицирано кај пациенти со дисеминирана форма на болеста, кај коишто во преден план се симптоми и знаци коишто тешко може да се контролираат како последица од локорегионален раст на туморот, ако туморот, којшто ги предизвикува проблемите, можеме да го опфатиме во полето што се зрачи.^{205, 224, 225} Палијативното зрачење на примарен белодробен тумор доаѓа предвид и при ограничена форма на болеста, кога зрачењето со радикална доза не е можно поради неможност за постигнување на рестрикции на здрави ткива и со зрачењето сакаме да постигнеме одложување на симптоматиката, како и кај пациенти со лоша кондиција, коишто не би поднеле компликации од радикално лекување.²²⁴

Типичните индикации за зрачење на примарен тумор се: хемоптизи, кашлица, диспнеја, опструктивна пневмонија, дисфагија поради компресија на туморот, синдром на горната вена кава, стридор. Кога симптомите се последица од малиген плеврален излив, лимфангиокарциноматоза или мултилобарна/дифузна зафатеност на белодробниот паренхим, зрачење на белите дробови не е индицирано.²²⁴

Многубројни проспективни рандомизирани истражувања со различни режими на функционирање ја докажаа ефикасноста на палијативното зрачење за олеснување на симптомите на пациентот, но и покрај тоа, оптималната фракционација на зрачењето сè уште не е јасна.²²⁶ Мета анализите на истражувањата, вклучувајќи ја најголемата Cochrane мета анализа, не докажаа придобивки од која било од фракционациите во однос на влијанието на симптомите или на квалитетот на животот, но режимите со повисоки дози по фракција имаа за

последица малу повисок процент на акутна токсичност, пред сè на сметка на радиоезофагитисот и поголем процент на доцни миелитиси кај најхипофракционираните шеми.^{227, 228} Споменатата анализа не докажа јасна корист од високодозни режими во однос на преживувањето на неселкционирани пациенти, додека други проспективни и ретроспективни анализи покажаа придобивка кај 1- и 2-двогодишното преживување на пациентите во подобра кондиција по зрачењето со дози над 35 Gy10 BED (на пр. 30 Gy во 10 фракции).^{226, 229-231} Кај пациенти, коишто не се соодветни за високодозно палијативно зрачење и коишто немаат изразени симптоми (или минимално), доаѓа предвид и одложено зрачење при нивно појавување. Имено, рандомизираното проспективно истражување не покажа придобивки од палијативно зрачење веднаш во споредба со одложеното, во однос на преживувањето, квалитетот на животот и психолошките последици од одложувањето на лекувањето.²³²

Различни покуси шеми на зрачење (на пр. 20 Gy во 5 фракции, 17 Gy во 2 фракции, 8–10 Gy во 1 фракција) имаат докажано најмалку еднаков ефект врз олеснувањето на одделни симптоми на пациентите, коишто поради лошата кондиција не би имале корист од подолги шеми за коишто е потребно подолго време.^{226, 231} Освен тоа, покусите шеми на зрачење имаат предност кај пациенти, коишто примаат палијативна хемотерапија, бидејќи на тој начин можеме полесно да ги вклучиме во одделните циклуси, коишто на сметка на зрачењето не треба да се поместуваат.²²⁴ Кога се применува фракционирање на повисоки дози (на пр. повеќе од 30 Gy EQD2), се препорачува примена на техники на зрачење, коишто докажано ги ограничуваат акутните и дозните последици врз здравите ткива (3D-конформна RT, IMRT, VMAT).²²⁵

1.3.6.2. Зрачење на коскени метастази

Кај 30–40 % од пациентите со рак на белите дробови се појавуваат коскени метастази во природниот тек на болеста; средното преживување на тие пациенти изнесува седум месеци.²³³ Повеќето проспективни рандомизирани истражувања покажаа дека различните фракционации и шеми на зрачење имаат еднаква вредност во однос на аналгетскиот ефект кај првпат зрачени пациенти (30 Gy во 10 фракции, 24 Gy во 6 фракции, 20 Gy во 5 фракции, и еднократно зрачење со 8 Gy).²³⁴ Разликата, којашто се појавува меѓу повеќе и една фракција на зрачење, се состои во потребата од повторно зрачење на зафатеното место: тоа е потребно кај 8 % од пациентите по повеќе фракции и дурги кај 20 % по една единствена фракција.²³⁵

Засега нема јасни докази за избор на различни режими на фракционацијата во однос на хистологијата на примарниот тумор, односно анатомската локација на коскената метастаза.²³⁴ Од друга страна, некои насоки препорачуваат малку повисоки севкупни дози кај коскените метастази со мекоткивна маса (20–30 Gy во 5–10 фракции) отколку кај оние без неа (8–30 Gy во 1–10 фракции).²²⁵ Сите светски препораки го сметаат еднократното зрачење како алтернативно лекување кај пациенти во лоша кондиција и кус очекуван животен век.^{225, 233, 234, 236}

Користењето на бисфосфонати, односно деносумаб, не може да го замени палијативното зрачење на болни коскени метастази, но методите можеме ефикасно да ги комбинираме.²³⁴ Висококонформни техники на зрачење може да се применуваат кај пациенти со новооткриени повторувања на тумори на рбетот или параспиналните регии, а нивна рутинска примена засега не се препорачува.²³⁴

1.3.6.3. Зрачење на други метастатски места

Повремено палијативното зрачење на метастази на НСРБ се применува и кај други локализации, особено во случај кога предизвикуваат проблеми, најчесто болки (лимфни јазли, надбубрежни жлезди, меки ткива, зафатени со метастази...). Се применуваат слични режими на фракционирање како кај палијативното зрачење на белодробен тумор (на пр. 30 Gy во 10 фракции, 20 Gy во 5 фракции...), земајќи ја предвид прогнозата на пациентот и ограничувањата на околните здрави ткива. Во случај на повеќедозна фракционација (на пр. повеќе од 30 Gy EQD2), се препорачува примена на високо конформни техники на зрачење (3D-конформни RT, IMRT ...).

1.3.6.4. Зрачење на мозочни метастази

Кај НСРБ мозочните метастази се присутни во 30 до 44 %. Нивната инциденца се зголемува, најверојатно поради подолгото преживување на пациентите при терапија со TKI и/или имунотерапија.^{237, 238, 239}

Метастазите во мозокот во прв ред ги дијагностицираме со CT на главата со KS. За поточна процена на бројот на метастазите треба да се направи уште и MRI на главата со KS. Повеќето мозочни метастази (80 %) се појавуваат во големиот мозок, 15 % во малиот и 5 % во мозочното стебло. Во повеќето случаи на MRI снимањето на главата дијагностицираме многубројни мозочни метастази и во повеќето случаи тие стануваат симптоматски.²³⁸

За донесување на одлука за лекувањето пред сè се важни прогностичките фактори и целта на лекувањето.

Прогностички фактори

Прогнозата кај пациентите со мозочни метастази зависи од различни прогностички фактори, коишто влијаат на одлуката за лекување, а како последица на тоа и на должината на преживувањето. Главните дијагностички фактори се возраста, телесната способност според Karnofski, распространетоста на болеста надвор од ЦНС и бројот на метастази.

При донесувањето на одлуките за лекување на мозочни метастази и прогноза на преживувањето на пациентите со рак на белите дробови ја користиме степенска прогностичка скала за процена (GPA, англ. *Graded prognostic assessment*). Првата скала за процена беше заедничка за НСРБ и ситноклеточен рак на белите дробови (Табела 2, 3). Во 2017 год. беше издадена осовременета верзија со податоци за НСРБ, наречена Lung-toIGPA, којашто покрај веќе наведените прогностички фактори зема предвид и молекуларни маркери (Табела 4).²³⁹⁻²⁴⁵ Пресметаното средно преживување за НСРБ е прикажано во табелата 5.

Табела 2 Степенска прогностичка скала за процена кај пациенти со неситноклеточен и ситноклеточен рак на белите дробови.²⁴⁴

Важни прогностички фактори	критериуми		
	0 поени	0,5 поени	1 поен
Возраст	> 60 години	50–60 години	< 50 години
PS (Karnofsky)	< 70 %	70–80 %	90–100 %
Метастази надвор од ЦНС	+	/	–
Број на ММ	> 3	2–3	1

GPA – прогностичка скала за процена; ЦНС – централен нервен систем; PS – состојба на способност; ММ – мозочни метастази

Табела 3 Средно преживување на пациенти со неситноклеточен и ситноклеточен рак на белите дробови.

Средно преживување (месеци)	GPA 0–1	GPA 1.5–2.0	GPA 2.5–3	GPA 3.5–4
Месеци	3	5,5	9,4	14,8

GPA – прогностичка скала за процена;

Табела 4 Степенска прогностичка скала за процена со молекуларни маркери (Lung- molGPA) за неситноклеточен рак на белите дробови.²⁴⁵

Важни прогностички фактори	GPA критериуми		
	0 поени	0,5 поен	1 поен
Возраст	≥ 70 години	< 70 години	/
PS (Karnofsky)	< 70 %	80 %	90–100 %
Метастази надвор од ЦНС	Да	/	не
Број на ММ	> 4	1–4	/
Гентски статус	EGFR и ALK негативен/незнам	/	EGFR или ALK позитивен

GPA – прогностичка скала за процена; ЦНС – централен нервен систем; PS – кондиција; ММ – мозочни метастази

Табела 5 Средно преживување кај неситноклеточен рак на белите дробови во однос на Lung- molGPA за пациенти со откриени мозочни метастази²⁴⁵

Средно преживување	GPA 0–1	GPA 1.5–2.0	GPA 2.5–3	GPA 3.5–4
Жлезден НСРБ	6,9	13,7	26,5	46,8
Нежлезден НСРБ	5,3	9,8	12,8	/

GPA – прогностичка скала за процена; НСРБ – неситноклеточен рак на белите дробови

Цел на лекувањето

При донесувањето на одлуката за лекување на мозочните метастази, покрај прогностичките фактори, важна е и целта на лекувањето. Главните цели се преживување, локална контрола, намалување на појавата на нови мозочни метастази и зачувување на неврокогнитивните способности.

Лекување

Ограничен број на мозочни метастази (1–3)

При донесувањето на одлуката за лекување на ограничен број мозочни метастази мора да ја земеме предвид и можноста за лекување на болеста надвор од ЦНС, PS WHO и возраста на пациентот. Сите пациенти, коишто се кандидати за локално лекување со операција или со SBRT, ги разгледуваме на мултидисциплинарен конзилиум за мозокот.

Ако станува збор за ограничен број на мозочни метастази, операција и SRS се подеднакво вредна форма на лекување, со иста локална контрола и со средно преживување на пациентите.²⁴⁶

Додавање на зрачење на целата глава по операција и SRS ја подобрува локалната контрола, но не го зголемува преживувањето на пациентите со НСРБ, аги влошува неврокогнитивните способности и општата кондиција на пациентите.^{245, 247-249}

По операција на една мозочна метастаза заради подобра локална контрола и зачувување на неврокогнитивната способност се решаваме за зрачење на постоперативната празнина.^{205, 238, 245, 247, 248, 250-252} Ако пациентот не прими дополнително зрачење на целата глава, во првата година се препорачува редовно следење со MRI снимање на главата секои 3 месеци, а потоа редовно на 4 до 6 месеци и при појава на симптоми.²⁵⁰

За зрачење на целата глава се решаваме кај пациенти со полоша прогноза (слаб PS WHO, метастази надвор од ЦНС без дополнителни можности за лекување) и кај поголеми мозочни метастази (≥ 4 cm), коишто предизвикуваат невролошка симптоматика. Кај нив во случај на подобра прогноза може да додадеме и локално лекување со операција или дополнителна доза на одделна мозочна метастаза.²⁵³

Лекување на многубројни мозочни метастази

Кај пациенти со многубројни мозочни метастази (≥ 4) во прв ред е индицирано лекување со зрачење на целата глава (Табела 7). Во случај на подобра прогноза доаѓа предвид и зрачење на целата глава со SRS/RT додавање на доза, пред сè во случај на поголеми метастази, коишто предизвикуваат невролошка симптоматика.^{205, 238, 245, 247, 248}

Во случај на полоша прогноза, без оглед на резултатите од истражувањата, зрачењето на целата глава во споредба со супортивната и симптоматската терапија е подеднакво ефикасно, затоа одлуката за избор неретко е тешка и индивидуална.^{254, 255}

Лекување на нови, односно рецидивни мозочни метастази

Врз основа на проспективното истражување на зрачењето на 1 до 3 мозочни метастази со SRS со или без зрачење на целата глава, при зрачењето со SRS без зрачење на целата глава веројатноста/фреквенцијата на локален рецидив изнесува од 10 до 30 %, а од појавувањето на нови мозочни метастази од 40 до 70 %.^{245, 247}

Можностите за лекување се операција, SRS, односно стереотактичко хипофракционирано зрачење (SRT), само зрачење на целата глава или комбинација од нив. Донесувањето на одлука за најсоодветното лекување е индивидуална на мултидисциплинарен конзилиум во однос на контролата на болеста надвор од ЦНС, досегашното лекување, PS WHO, бројот на мозочните метастази.

Пропишани дози

Стереотактичко зрачење

SRS е техника на зрачење, кога во една фракција аплицираме доза на зрачење, којашто е пропишана на мала, точно определена мета. SRT пак е истата техника со доза поделена на ограничен број фракции (до 5). Бара многу точна локализација на метата и на позицијата на пациентот и сликовно водено зрачење.

- во една фракција: 12,5–24 Gy зависно од волуменот на метата и бројот на метите
- ако поради близината на критични органи не можеме да го постигнеме нивното дозно ограничување, доаѓа предвид SRT: 3 x 7 Gy, 4 x 6 Gy, 5 x 6 Gy и 5 x 5 Gy.

Зрачење на целата глава

При зрачењето на целата глава планирањето на лекувањето е поедноставно и побрзо. За подготовка на пациентите може да употребиме рендгенски или CT-стимулатор и зрачиме со 2 D или 3 D зрачење.

Во однос на истражувањата стандардно применетите фракционации на зрачење на главата (10

х 3 Gy или 5 х 4 Gy) имаат еднакво севкупно преживување и ефикасност при олеснување на симптомите.^{253, 256} За истовремено зрачење и лекување со TKI (ALK или EGFR) нема доволно податоци во литературата. За прекин на лекувањето со TKI во време на зрачење на главата се решаваме индивидуално, а исто така и за истовремена апликација на останатата системска опрема.

Табела 6 Лекување на солитарна мозочна метастаза.²⁴⁷

Прогностички фактори	Метастаза	Големина на ММ	Можности за лекување (ниво на докази)
Добра прогноза (очекувано средно преживување ≥ 3 месеци)	Можна целосна ресектабилност	$\leq 3-4$ cm	• OP и RT на целата глава (ниво 1) • SRS in RT на целата глава (ниво 1) • Само SRS (ниво 1) • OP со SRS/RT додавање на доза на постоперативната празнина со или без RT на целата глава (ниво 3)
		$> 3-4$ cm	• OP и RT на целата глава (ниво 1) • OP со SRS/RT додавање на доза на постоперативната празнина со или без RT на целата глава (ниво 3)
	Нересектабилен	$\leq 3-4$ cm	• SRS со или без RT на целата глава (ниво 1), само SRS (ниво 1)
		$> 3-4$ cm	• RT на целата глава (ниво 3)
Лоша прогноза (очекувано средно преживување < 3 месеци)			• RT на целата глава (ниво 3) • Само супортивна терапија (ниво 3)

ММ– мозочни метастази; RT – зрачење; SRS – стереорадиохирургија; OP -операција

Табела 7 Лекување на многубројни мозочни метастази.²⁴⁷

Прогностичка група	Карактеристики на ММ	Можности за лекување
Добра прогноза (очекувано средно преживување ≥ 3 месеци)	$\leq 3-4$ cm	• SRS и RT на целата глава (ниво 1) • SRS (ниво 1)
	ММ предизвикува/-ат ефект на маса	• OP + RT на целата глава (ниво 3)
Лоша прогноза (очекувано средно преживување < 3 месеци)		• RT на целата глава (ниво 3) • Супортивна терапија без RT на целата глава (ниво 3)

ММ– мозочни метастази; RT – зрачење; SRS – стереорадиохирургија; OP -операција

2. СИТНОКЛЕТОЧЕН РАК НА БЕЛИТЕ ДРОБОВИ

Ситноклеточниот рак на белите дробови (СПР) е хемосензитивен и радиосензитивен, затоа комбинирање на терапии се применува како кај ограничената, така и кај проширената форма на болест.

За определување на TNM стадиумот се применува најновата класификација (8 издание, 2018), а освен тоа СПР се дели на две поголеми групи.²⁵⁷ Ограничената форма на болеста (анг. *Limited disease*) опфаќа недисеминирана болест, којашто можеме безбедно да ја опфатиме во полето на зрачење, и ја зрачиме со радикална доза. Проширената болест (анг. *Extended disease*) ги претставува сите форми на ограничена болест и сите дисеминирани форми на болест.²⁵⁸

2.1. Многу ограничена форма на болеста

Кај многу ограничена форма на болеста (T1-2N0M0) најдобри резултати од лекувањето овозможува хирурското лекување со лобектомија и медјастинална дисекција. Ако лимфните јазли не се опфатени со туморско ткиво, се препорачува дополнителна хемотерапија. Во случај на зафатеност на лимфните јазли N1, покрај хемотерапијата може да се решиме и за зрачење (истовремено или последователно), а при зафатеност на N2 лимфните јазли зрачењето (истовремено или последователно) покрај хемотерапијата е препорачливо (Алгоритам 8).^{225, 259}

Во случај на радикална операција на примарен тумор кај пациентите со СПР по операцијата се препорачува хемотерапија со платина и етопозид.

2.2. Ограничена форма на болеста

Основата за лекување на ограничена форма на болест (T1-4 N1-3 M0) е комбинација на хемотерапија и зрачење.

Мета анализата кај повеќе од 2.000 пациенти покажа дека при ограничена форма на болеста торакалното зрачење овозможува намалување на локални повторувања од 25 до 30 % и подобро годишно преживување од 5 до 7 % во споредба со само хемотерапија.²⁶⁰ Стандардното лекување е истовремено зрачење и системска терапија и има предност во однос на последователното лекување.⁶¹ Пожелно е зрачењето да започне уште при првиот или вториот круг на хемотерапија.²⁶² Кусото време од започнувањето на која било терапија до завршувањето на зрачењето покажува значително подобри резултати на преживувањето.¹⁶³

Зрачењето има место во радикалното и палијативното лекување на СПР. Основните принципи на зрачењето се исти како кај НСРБ .

Минималниот стандард за радикално зрачење е СТ-планирано 3D-конформно зрачење, при палијативното зрачење е допуштено и 2D-непланирано зрачење (4D- ¹⁸F-FDG PET CT – симулација и IMRT, VMAT, IGRT зрачење) се пожелни во случај кога на тој начин полесно постигнуваме, односно обезбедуваме висока доза врз туморот, односно PTV со придржување кон рестрикциите за здравите ткива.

Целен волумен: Целниот волумен се определува врз основа на дијагностички испитувања (¹⁸F-

FDG PET CT или CT), коишто не се постари од 8 недели. Ако се примени ¹⁸F-FDG PET CT за симулација, тој мора да биде направен во положба за зрачење.²⁶³ Кај пациенти, коишто го започнале лекувањето со хемотерапија, го ограничуваме целниот волумен на големина на туморот по лекување со хемотерапија. Во целниот волумен треба да се вклучат сите ложи на лимфните јазли со патолошки лимфни јазли, коишто се цитолошки потврдени или ¹⁸F-FDG PET CT позитивни при дијагноза (INI, англ. *Involved Nodal Irradiation*).²⁶⁴

²⁶⁵ Конечна согласност во однос на елективно вклучување на лимфните јазли (ENI, англ. *Elective Nodal Irradiation*), односно на лимфните јазли, каде што постои поголема веројатност дека се зафатени со туморот, а таа не е докажана, сè уште не е постигната.^{264, 265} Во ретроспективните и проспективните истражувања се покажа дека вклучувањето на INI води кон ниска стапка на локални повторувања (0–11 %, најчесто < 5 %). Во истражувањата, каде што за планирање беше применета симулација со ⁸F-FDG PET CT тој степен беше уште понизок (1,7–3 %).²⁶⁶⁻²⁶⁹

Доза и режим на зрачење: Оптималната доза и планот сè уште не сте точно определени. Резултатите од истражувањата од 1999 и 2004 година покажуваат дека зрачењето со доза од 45 Gy во текот на 3 недели (1,5 Gy двапати дневно) е подобро од 45 Gy во текот на 5 недели (1,8 Gy дневно).^{269, 270} Во случај на зрачење двапати дневно е потребен интервал меѓу одделните фракции од најмалку 6 часа. При зрачење еднаш дневно применуваме конвенционална фракционација со вкупна доза од 60–66 Gy.²⁷¹⁻²⁷⁴ Резултатите од истражувањето CONVERT покажуваат дека двегодишното преживување во текот на зрачењето двапати дневно (45 Gy по 1,5 Gy во текот на 3 недели) е споредливо со зрачење еднаш дневно (66 Gy по 2 Gy во текот на 6,5 недели), 56 % (95 % CI 50–61) наспроти 51 % (95 % CI 45–57), како и средното преживување: 30 месеци (95 % CI 24–34) наспроти 25 месеци (95 % CI 21–31), (HR 1,17, 95 % CI 0,95–1,45; p = 0,15).²⁷⁵ Стандардното лекување при СПР останува двапати дневно зрачење, а дозволено е и зрачење еднаш дневно.

2.2.1. Профилактичко зрачење на главата

Кај пациенти со ограничена форма на болеста и добар одговор на хемотерапијата е докажано дека профилактичкото зрачење на главата (PCI, англ. *Prophylactic Cranial Irradiation*) го намалува настанувањето на метастази на мозокот и го подобрува севкупното преживување.^{276, 277}

Кај пациентите со проширена форма на болеста е докажано дека PCI го намалува појавувањето на мозочни метастази, но истражувањата се спротивставени во однос на преживувањето. Рандомизираното EORTC истражување докажа подобро преживување, а јапонското истражување, во коешто пред зрачењето била применета MRI, којашто е попрецизен метод за утврдување на метастази, не.^{278, 279} PCI има смисла само кај пациенти со PS WHO 0–1, коишто постигнале многу добар одговор на системското лекување.

Доза кај PCI: најоптималната доза за зрачење на главата изнесува 25 Gy во 10 фракции. Рандомизираното истражување на споредбата на двата режима на зрачење (36 Gy наспроти 25 Gy) покажа голема невротоксичност и дури и поголема смртност кај пациенти, коишто беа зрачени со повисока доза.²⁸⁰

Време: PCI вршме дури откако ќе помине актуалната токсичност од претходната терапија.

Испитувања пред PCI: Препорачано испитување пред PCI е MRI на главата, дозволен е и CT и KS. Испитувањето би требало да се изврши до 6 недели пред почетокот на зрачењето.

Последица од лекувањето: Напредната возраст и дозата се најсигурниот предиктивен фактор на ризик од настанување на хронична невротоксичност. Во истражувањето RTOG 0212 83 % од пациентите, постари од 60 години, по 12 месеци имале хронични невротоксични појави, а кај пациенти, помлади од 60 години, 54 % ($p = 0,009$) од пациентите.²⁸¹

Селекција на пациенти: За лекување со PCI се соодветни пациенти со добра состојба според WHO (0–1). Пациентите со нарушена неврокогнитивна функција и претходно или моментално невролошко заболување не се соодветни за PCI.²⁸²

2.3. Проширена форма на болеста

2.3.1. Системско лекување на дисеминиран ситноклеточен рак на белите дробови

Комбинацијата на хемотерапија со имунотерапија²⁸³ во истражувањето се покажа како поефикасна отколку само хемотерапија во првата линија на лекување на дисеминиран ситноклеточен рак на белите дробови, и тоа во смисла на значително подолго време до напредување на болеста, како и на севкупното преживување.

Две мета анализи покажаа подобро преживување на пациентите, лекувани со хемотерапија на база на платина (со или без етопозид) во споредба со постарите шеми на хемотерапија без платина и/или етопозид.^{284, 285}

Резултатите од мета анализата на податоците на одделните пациенти, коишто беа вклучени во 4 рандомизирани истражувања, не покажаа разлика во ефикасноста (време до напредување на болеста, севкупно преживување) на хемотерапијата на база на цисплатин или карбоплатин. Различни се само несаканите ефекти. Цисплатин предизвикува невротоксичности и нефротоксичности, додека карбоплатин е поврзан со повеќе миелотоксичности. Има премногу малку податоци за да може со сигурност да се рече дека цисплатин и карбоплатин се еквиваленти кај сите подгрупи на пациенти (ограничена болест, млади пациенти), поради тоа за нив стандардот е цисплатин/етопозид.²⁸⁶

Кај ограничена болест комбинацијата на цисплатин и етопозид се покажа како супериорна во однос на севкупното преживување во споредба со комбинацијата циклофосфамид – епирубицин – винкристин. Кај проширена болест и двете хемотерапевтски шеми беа еквивалентни, со споредливо преживување и квалитет на животот.²⁸⁷

Комбинацијата на платина и иринотекан не се покажа како супериорна, туку еквивалентна на комбинацијата на платина и етопозид, а шемите имаат различна токсичност.

Нема сигурни докази за ефикасноста на хемотерапијата за одржување кај ситноклеточниот рак на белите дробови. Исто така нема докази дека додавање на трет цитостатик или интензивирање на шемата ги подобруваат преживувањето.

Кај пациенти, чијашто болест напредува уште во текот на лекувањето со хемотерапија од првата линија или директно по завршувањето на хемотерапија од првата линија или непосредно по завршувањето на хемотерапијата од прва линија (< 6 недели), придобивките од хемотерапијата од втората линија се многу мали. На лекувањето со втора линија одговараат помалку од 20% од пациентите, поради тоа хемотерапија од втора линија не се препорачува кај тие пациенти. Кај останатите пациенти е добро да се размисли за хемотерапија од втора линија.

Резултатите од рандомизираното клиничко истражување, во коешто е правена споредба на хемотерапијата од прва линија топотекан наспроти CAV (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин), кај пациенти во добра PS WHO, покажаа еднаква ефикасност, споредлив одговор на лекувањето и споредливо средно преживување меѓу шемите, но помалку нуспојави кај топотеканот.²⁸⁸ Во одделно истражување беше потврдена и споредлива ефикасност на топотеканот пер од или парентерално.

Резиме на препораките

Системско лекување на пациенти со дисеминиран ситноклеточен реак на белите дробови

- На пациенти со дисеминиран СРБ, во добра општа кондиција, во првата линија на лекување се препорачува комбинација на хемотерапија (карбоплатин, етопозид) со имунотерапија со атезолизумаб.
- На пациенти со дисеминиран СРБ, во добра општа кондиција, со присутни контраиндикации за примање на имунотерапија, се препорачува лекување со 4 до 6 циклуси на хемотерапија со платина (цис- или карбоплатин) и етопозид. Повеќе од 4 до 6 циклуси на хемотерапија или хемотерапија за одржување не се препорачува.
- При контраиндикација на лекување со шемата платина/етопозид се препорачува шемата циклофосфамид/доксорубицин (епирубицин)/винкристин, а во исклучителни случаи шемите цисплатин/иринотекан, карбоплатин/гемцитабин или топотекан.
- Во случај на напредување на болеста во текот на хемотерапијата или во период до 6 недели по завршувањето на хемотерапијата од првата линија, не се препорачува хемотерапија од втората линија.
- Хемотерапија од втората линија со CAV или со топотекан пер ос или и.в. се препорачува кај пациенти, чијшто одговор на хемотерапијата од првата линија траел само 6 недели по завршувањето на хемотерапијата.
- Кај пациенти со дисеминиран СРБ, чијашто болест напредувала по повеќе од 6 месеци од завршувањето на хемотерапијата од првата линија, повторно може да се примени хемотерапија врз основа на платина.

2.3.2. Зрачење на пациенти со дисеминиран рак на белите дробови

На избрани пациенти, коишто имале одговор на хемотерапијата, можеме да понудиме консолидациско зрачење. Консолидациското зрачење пациентите добро го поднесуваат и имаат помалку симптоматски повторувања во градниот кош, а кај некои пациенти тоа го подобрува и преживувањето.^{289, 290}

Истражувањето CREST, во коешто се споредувахе хемотерапијата со дополнително зрачење (30 Gy во 10 фракции) или без зрачење, не ја потврди примарната цел на истражувањето, односно подобрување на едногодишното преживување кај пациенти со додадено зрачење. Но, тоа покажа повисок процент на преживување без напредување на болеста во период од 6 месеци кај зрачените пациенти (24 % наспроти 7 %, $p = 0,001$); и подобро двегодишно преживување на зрачените пациенти (13 % наспроти 3 %, $p = 0,004$) без токсичност од повисок степен кај зрачните пациенти.^{291, 292} Под-анализата на тоа истражување покажа дека консолидациското зрачење на градниот кош кај пациенти, коишто по хемотерапијата имаат комплетен одговор, не донесло јасни придобивки.²⁹² Друга под-анализа на пациенти, кај коишто по хемотерапијата остануваат три или повеќе метастатски места или многубројни коскени или метастази во црниот дроб, исто така не покажа придобивки од консолидациското зрачење на

градниот кош, поради тоа кај тие пациенти индивидуално одлучуваме за дополнително зрачење.²⁹²

Соодветни режими на консолидациското зрачење со цел да се постигне најмала токсичност, покрај 30 Gy во 10 фракции, се и 45 Gy во 18 фракции и 36 Gy во 12 фракции. Режимите на консолидациско зрачење индивидуално ги потврдува радиотерапевтскиот колегиум за бели дробови.

2.3.2.1. Мозочни метастази

Начин на зрачење: При лекување на мозочни метастази на СРБ, и по хируршка ресекција предност има зрачењето на целата глава во однос на стереотактичкото зрачење, бидејќи кај таа болест се развиваат мултипли мозочни метастази.^{293, 294} По хируршката ресекција може да се решиме за додавање на доза на лежиштето на метастазата. Кај пациенти, кај коишто претходно биле зрачена целата глава, повторно зрачење е индицирано ако интервалот од претходното зрачење на ЦНС изнесува повеќе од 5 месеци. Ако ЦНС е единственото место на активна болест, вреди да се размисли и за локално хипофракционирано зрачење.²⁹⁵

Доза: Препорачната доза изнесува 30 Gy во 10 фракции, а допуштено е и пократкотрајно зрачење од 20 Gy во 5 фракции. Кај реирадијации дозата се определува индивидуално, зависно од претходно примената доза.

При донесувањето на одлуката за тоа кои пациенти се соодветни за зрачење на ЦНС се применуваат истите критериуми како за НСРБ .

2.3.2.2. Зрачење на други метастатски места

За него важат принципите на палијативното зрачење на примарен тумор и метастази на неситноклеточен рак на белите дробови, видете го поглавјето 1.3.6.

3. ПАЛИЈАТИВНА НЕГА НА ПАЦИЕНТИ СО РАК НА БЕЛИТЕ ДРОБОВИ

Палијативната нега е активна целосна помош на пациенти со напредната хронична неизлечива болест и на нивните блиски, на блиските како во време на болеста, така и во процесот на жалост. Таа не е детерминирана со определено заболување, возраста на пациентот, неговиот поглед на светот и верувањата, расата и други карактеристики, туку се темели врз процената на состојбата на пациентот со неизлечива болест, оцената на прогнозата на неговата болест и проценетите специфични потреби. Целта на палијативната нега е намалување на страдањето, подобрување на квалитетот на животот и зачувување на достоинството на пациентот, така што ќе овозможиме рано откривање, процена и соодветен третман на болката и на други телесни, психолошки, социјални и психички проблеми. Со палијативната нега ја поттикнуваме автономијата на пациентот и го поддржуваме при донесувањето на одлуките во врска со лекувањето.^{296–298}

На нашите простори во врска со третманот на неизлечиво болни се користат и некои други изрази како, на пример, палијативна супортивна терапија, симптоматска терапија, палијативен пристап. Според својата содржина тие изрази се сродни, но, без оглед на тоа, меѓу нив постојат и разлики.

3.1. Периоди на палијативна нега

Палијативната нега започнува при дијагностицирањето на неизлечива болест и таа во почетокот активно се преплетува со специфичното онколошко лекување (рана палијативна нега). Во тој период со палијативниот пристап се грижиме за колку што е можно подобра општа состојба на пациентот, колку што е можно полесно соочување со болеста, несаканите ефекти од специфичното лекување и на тој начин влијаеме и на ефикасноста на лекувањето. Докажано е дека палијативната нега кај пациентите со рак на белите дробови е најефикасна ако се започне со неа доволно рано во процесот на болеста и дека таа влијае не само на квалитетот на животот, туку и на продолжено преживување.^{205, 299, 300}

Од клучно значење е вклучувањето на блиските на пациентите. Со тоа се поттикнува вклученост на пациентот во социјалните активности, а неговите блиски се поттикнуваат постепено да го преземат на себе товарот на негата кога состојбата на пациентот ќе почне да се влошува. Со вклучувањето на пациентот и блиските во заедничко донесување на одлуки во врска со лекувањето и негата постигнуваме задавање на достижни цели, коишто се во согласност со приоритетите и вредностите на пациентот.^{297, 298}

Кога специфичната онколошка терапија ќе стане неефикасна или премногу напорна за пациентот и кога со неа веќе не се постигнува целта на подобрување на состојбата на пациентот, третманот на пациентот се насочува кон олеснување на проблемите поради напреднатата болест, додека на самиот тек на болеста веќе не можеме да влијаеме (доцна палијативна нега). Тоа е период кога заради зачувувањето на вредностите и достоинството на пациентот треба секогаш одново обмислено и стручно да одлучуваме за најсоодветните чекори во лекувањето и негата и истовремено свесно да избегнуваме агресивни, штетни и непотребни начини на лекување. Тоа е и крајното време во негата да се вклучат и блиските на пациентот, доколку не биле вклучени дотогаш.^{297, 298, 301}

Со понатамошното напредување на болеста и со влошувањето на состојбата на пациентот, супортивната палијатива неџа постепено преминува во неџа на пациент, којшто умира (период на неџа на пациент којшто умира).

3.2. Даватели на палијативна неџа

Секој пациент со новооткриен рак на белите дробови мора да биде претставен на мултидисциплинарен конзилиум. Потребата од палијативна неџа ја определува лекарот специјалист, којшто насочено го лекува пациентот.

Палијативната неџа во 80–90 % од случаите може да ја дава основен палијативен тим, а само во 10–20 % од случаите симптомите се комплексни, поради што на пациентот му е потребна специјализирана палијативна неџа.³⁰¹

Основната палијативна неџа се дава на сите нивоа на здравствениот систем и социјална заштита: во домот на пациентот, во здравствените домови, во болниците, центрите за рехабилитација, кај вршителите на институционална заштита, невладините организации – хосписи и други установи. Основниот палијативен тим на примарно ниво го сочинуваат матичниот лекар и патронажна медицинска сестра.^{301, 302}

Основниот палијативен тим во болниците (секундарно и терцијарно ниво) го сочинуваат лекарот, којшто го лекува пациентот и медицинска сестра. Зависно од потребите на пациентот и неговите блиски, во третманот, покрај лекарот и медицинската сестра, на сите нивоа може да се вклучуваат уште и координаторот на палијативната неџа, социјален работник, физиотерапевт, диететичар, свештено лице и доброволци.

Специјализираните палијативни тимови ги сочинува персонал со дополнителни специјални знаења од палијативната неџа и којшто може да дејствува во рамките на болниците (оддели и единици за палијативна неџа) или надвор од болниците во форма на мобилни палијативни тимови.³⁰²

3.3. Палијативна неџа кај пациенти со рак на белите дробови

Пациентите со дисеминиран рак на белите дробови поради природата на болеста и честите придружни заболувања ги мачат многубројни симптоми на основната болест и придружните болести (ХОББ, слаба ухранетост ...). Меѓу нив најчести се кашлање, диспнеја, замор, болки, хемоптизи, инвалидност, социјална изолација, анорексија и губење на телесна тежина, делириум, анксиозност, депресија и други.^{299–301}

Лекувањето се приспособува кон општата состојба на пациентот, состојбата на болеста и желбите на пациентот. При реверзибилни симптоми начелно преземаме мерки зависно од случајот (пример: плеврален излив – пункција за празнење), а при реверзибилни причини ги олеснуваме симптомите со медикаментозни и немедикаментозни мерки (пример: диспнеја при дифузна метастатска зафатеност на белодробното крило – медикаментозни и немедикаментозни мерки за олеснување на диспнејата).

Посебно внимание треба да им се посвети на симптомите и на потребите на пациентите во последните денови од животот, кога во преден план се обезбедување на удобност и достоинство на пациентите.³⁰¹

3.4. Палијативни интервентни зафати

Третман на ендобронхијална туморска блокада

Реканализација на бронхија се врши ако зад туморската блокада има функционален белодробен паренхим со отворени бронхи и ако крвните садови на белите дробови за тој предел на белите дробови не се затворени (тумор, тромб).^{303, 304}

- Во случај на ендобронхијален егзофитичен туморски раст со блокада или потенцијална блокада на централна бронхија правиме ригидна или флексибилна бронхоскопија со општа анестезија за реканализација на бронхијата. За отстранување на туморско ткиво може да примениме методи, коишто имаат ефект веднаш: механички (кешти, „coring“ со цевка на ригиден бронхоскоп), електрокаутер (електрода, јамка, ласер или екстракција со криосонда). При воспоставување на хемостаза може да си помогнеме и со аргон плазма коагулатор, а во случај на поголемо крвање со привремено тампонирање. Кај делумни блокади на бронхиите може да примениме методи со задоцнет ефект: криотерапија, фотодинамична терапија или надворешно зрачење на зафатениот дел, ако пациентот не е респираторно загорзен.^{305, 306}
- Кај стегнати бронхи поради екстрамурална туморска компресија применуваме балон дилатација, а веднаш потоа поставуваме ендобронхијален стент со соодветна големина.³⁰⁵⁻³⁰⁷
- Кај мешовити блокади ја отстрануваме егзофитската компонента на туморот, по потреба вршиме балонска дилатација и потоа поставуваме ендобронхијален стент.^{305, 306}

Третман на малиген и парамалиген плеврален излив

Најнапред проверуваме дали не станува збор за централна блокада на бронхиите (СТ на белите дробови, по потреба и бронхоскопија). Со плеврална манометрија утврдуваме евентуален синдром на заробени бели дробови и доколку дренажата се одвива добро во целост го испразнуваме плевралниот излив.³⁰⁸

- Во случај на целосна дистензија на белите дробови вршиме торакоскопска плевродеза со 5 г калибриран талк со соодветна аналгетска поддршка. Останатите форми на плевродеза, вклучувајќи талк суспензија се помалку ефикасни.³⁰⁹ Плевродезата ја вршиме рано во текот на болеста, бидејќи на тој начин постигнуваме поголема успешност на постапката, рана ефикасна палијација и спречуваме настанување на синдромот на заробени бели дробови.
- Во случај на неотворање на белите дробови најоптимална форма на палијација е поставување на тунелиран траен плеврален катетер за интермитентно празнење.³¹⁰

Третман на хемоптизи и хемоптоа

Кај хемоптизите е индицирана бронхоскопија, за да го утврдиме изворот на крвање и местото на крвање и по можност вршиме хемостаза.³¹¹ Во случај на средно големо или масивно искашлување на крв, најефикасна мерка е емболизација на бронхијалната артерија.³¹² Во случај на повторување на крвање емболизацијата треба да се повтори. Мерката за премостување е поставување на стент или тампонада зад блокадата на лобарната бронхија, којашто е извор на крвање.³¹³ Во случај на хемоптизи доаѓа предвид и палијативно хемостипично зрачење (видете поглавје 1.3.6.1).

3.5. Палијативни хируршки зафати

Нерадикална палијативна ресекција на тумор е рационална само кога очекуваната корист (подобрување на квалитетот на животот и/или продолжување на животот) ја надминува

штетата од операција.

Можеме да ја направиме како:

- хигиенска ресекција на туморот, кога основано очекуваме дека со отстранувањето на туморот успешно ќе го отстраниме изворот на инфекцијата или сепсата, којашто директно го загрозува пациентот или оневозможува понатамошно лекување,
- операција за спасување во случај на масивна хемоптиза, кога запирањето на крвавењето со емболизација не е можно или не било успешно.

IV СЛЕДЕЊЕ

1. ОПШТИ ПРЕПОРАКИ

Пациентите со рак на белите дробови по радикално лекување треба внимателно да се следат, за да може доволно рано да ги откриеме и да ги лекуваме евентуалните компликации, поврзани со лекувањето, повторување на болеста или појавување на нов примарен рак на белите дробови и со тоа го подобруваме квалитетот на животот на пациентот и преживувањето.³¹⁴ За откривање и лекување на евентуални рани компликации при следењето препорачуваме во рок од 6 недели по лекувањето преглед кај хирург или радиотерапевт. Подоцнежното следење заради утврдување на повторување или појавување на нов рак на белите дробови може да се врши кај специјалистот, којшто го лекувал пациентот (хирург или радиотерапевт), во соработка со пулмолог, којшто ќе може да ги контролира и честите белодробни и други болести.

Кај пациентите по ресекцијата на белите дробови заради стадиумот НСРБ од стадиумот I–II постои ризик од 20 % од повторување на основната малигна болест и ризик од 7 % од појавување на друга примарна малигна болест.³¹⁵ Ризикот од повторување првите 4 години изнесува 6–10 % по пациент/години, а по тој период тој паѓа на 2 %. Спротивно на тоа, ризикот од појавување на друг примарен рак со времето не опаѓа и во просек изнесува 3–6 % годишно.³¹⁶ Ризикот е дури и до 10x повисок отколку што бил од појавување на првото малигно заболување кај долгогодишни пушачи.¹⁰

Следењето треба да вклучува клиничко (анамнеза, вклучувајќи бележење на квалитетот на животот, телесен преглед) и радиолошко следење на секои 3-6 месеци првите две години, а потоа еднаш годишно.^{84, 316, 317} СТ се препорачува најмалку еднаш годишно, од третата година, а потоа нискодозна. Кај пациенти со поголем ризик од повторување на болеста (локо-регионално напредната болест) индивидуално се решаваме за почести прегледи и СТ-испитувања во првата година. Интензитетот на следењето индивидуално го приспособуваме и зависно од способноста на пациентот за дополнително лекување. Новите сликовно сомнителни лезии треба да се потврдат и сито/хистолошки (СТ и ¹⁸F-FDG PET CT не се доволно специфични).⁸⁴ Сите пациенти треба да се поттикнуваат да престанат да пушат цигари, бидејќи пушењето ја намалува можноста за добар исход.

Пациентите со ран сквамозен рак на централните бронхи, коишто сме ги лекувале со локална бронхоскопска терапија (електрокаутер, фотодинамична терапија) ги следиме бронхоскопски еднаш месечно во првите 3 месеци, а потоа секои 3 месеци во првата година и секои 6 месеци во текот на 5 години.

Пациентите по SBRT се следат во амбуланта секои три месеци според вообичаената постапка. Поради специфичноста на SBRT постапката треба да се изврши СТ на белите дробови и тестирање на функцијата на белите дробови по 3 и 9 месеци, а потоа еднаш годишно. Сликите од СТ мора да ги прегледа и да ги оцени радиолог, којшто се занимава посебно со дијагностика на градниот кош и ги познава радиолошките карактеристики на последиците од SBRT. Во случај на основано сомневање за рецидив, дополнително се врши и ¹⁸F-FDG PET CT, односно во договор со радиологот и испитување MRI.

2. РАДИОЛОШКИ ПРЕПОРАКИ ЗА СЛЕДЕЊЕ

2.1. Процена на ефектот од терапијата

Кај пациентите на системска антитуморска терапија за проценка на ефектот од терапијата користиме ^{18}F -FDG PET-CT, CT-испитување на градниот кош и абдоменот по и.в. апликација на KS или UZ испитување на абдоменот и RTG p. c.

2.1.1. Процена со испитување PET-CT

При процената на ефектот од терапијата со ^{18}F -FDG PET-CT ги применуваме критериумите на EORTC за метаболички одговор на терапијата кај солидни тумори. Тие го определуваат следното:

1. *метаболички прогрес на болеста* – како зголемување на вредноста на SUV за повеќе од 25 % во најмалку една лезија или нови лезии или зголемување на големината на акумулацијата за најмалку 20% од најголемиот дијаметар;
2. *метаболички стабилна болест* – како зголемување на SUV за помалку од 25 % или намалување на SUV за помалку од 15 %;
3. *делумен метаболички одговор* – како намалување на SUV за најмалку 15 % по еден циклус на КТ или намалување на SUV за повеќе од 25 % по повеќе циклуси;
4. *комплетен метаболички одговор* – без патолошка акумулација на FDG.

Како последица од онколошкото лекување може да дојде до: 1. *воспаление*, а со тоа и зголемена акумулација на означената глукоза како последица од зголемена перфузија, акумулација на FDG во клетките што довеле до воспалението и фиброзата што настанува; 2. *метаболички stunning phenomenon* по хемотерапијата, со намалено преминување и акумулација на FDG во клетките, што е најизразито непосредно по хемотерапијата и 3. зголемена акумулација на означената FDG во коскениот мозок, како последица на користење на фактори на рсат.

Кон тие последици се приспособени и препораките за тоа кога е најсоодветниот момент за ^{18}F -FDG PET CT – испитување за оцена на лекувањето: 1. за оцена на одговорот *во текот на хемотерапијата* – најмалку 14 дена по започнувањето на 2 циклус; 2. *во текот на неoadjuvantна хемотерапија* – 2–3 недели по 2 циклус; 3. *по неoadjuvantна хемотерапија* – најмалку 14 дена по последната терапија; 4. *за утврдување на евентуален остаток на болеста* по хемотерапијата – 3–6 недели по последниот циклус; 5. најмалку 3–6 месеци *по зрачењето* и 6. 2–3 недели *по факторите на раст со долго дејство*.

2.1.2. Оцена со критериумите на RECIST 1.1.

За оцена на ефектот на терапијата при CT-испитувањето ги применуваме критериумите на RECIST 1.1 и морфолошки критериуми во при лекување со имунотерапија.

RECIST критериумите се стандардизирана оцена на ефектот на терапијата за солидни тумори. Се темели врз концептот на целни и нецелни лезии, станува збор за комбинација на квалитативна и квантитативна оцена.

Целни лезии

- Мерливи лезии ≥ 10 мм
- 5 лезии, макс. 2 на орган

- Лимфни јазли > 15 мм

Нецелни лезии

- Немерливи лезии и останати (следиме квалитативно)
- Лезии < 20 мм на RTG р. с., лезии < 10 мм на СТ
- Лимфни јазли 10–14 мм
- Лезии во скелетот
- Претходно зрачени лезии
- Асцитес, плеврален излив, цистични лезии, воспален карцином на дојка, карциноза на менингите.

Нови лезии

Интерпретација на ефектот на терапијата:

Целосен одговор (CR) → исчезнување на сите целни и нецелни лезии. Сите патолошки лимфни јазли (мерливи и немерливи) мора да бидат < 10 мм по покусата оска.

Делумен одговор (PR) → намалување на збирот на дијаметрите на сите целни лезии за најмалку 30% во споредба со почетниот збир на дијаметри.

Прогрес на болеста (PD) → зголемување на збирот на сите дијаметри на целните лезии за најмалку 20% и земање предвид на апсолутното зголемување на збирот на дијаметрите за најмалку 5 мм. Секоја нова лезија.

Стабилна болест (SD) → Ништо од наброеното погоре.

Табела 8 Оцена на ефектот на лекувањето со критериумите на RECIST

Целни лезии	Нецелни лезии	Нови лезии	Севкупен одговор
CR	CR	Не	CR
CR	SD (ниту-CR/ниту-PD)	Не	PR
PR	CR или SD	Не	PR
SD	CR или SD	Не	SD
PD	Не е важно	Да или не	PD
Не е важно	PD	Да или не	PD
Не е важно	Не е важно	Да	PD

CR – потполн одговор; PD – напредување на болеста; PR – делумен одговор; SD – стабилна болест

Кај кавитирани лезии мора да го земеме предвид само виталниот раб на лезиите (од целата лезија го одземеме дијаметарот на кавитацијата). Останатите критериуми и интерпретации на оцената на ефектот на терапијата се еднакви како кај RECIST 1.1 критериумите.

2.1.3. Оцена со критериумите на iRECIST

При лекувањето на пациенти со имунотерапија ги применуваме критериумите на iRECIST за оцена на ефектот на терапијата.

Дефиницијата на целните, нецелните лезии е иста како кај RECIST 1.1 критериуми. Секоја нова лезија при лекувањето со имунотерапија не значи задолжително прогрес на болеста, туку новите лезии ги опишуваме одделно. Секој прв прогрес на болеста според iRECIST

критериумите го оценуваме како непотврден прогрес (iUPD, англ. *Unconfirmed Progression Disease*). Ако пациентот е клинички стабилен го повторување СТ- испитувањето по 4–8 недели и го оценуваме ефектот во споредба со почетното испитување и дали се исполнети критериумите за прогрес на болеста, тоа го означување како потврден прогрес на болеста (iCPD, англ. *Confirmed Progression Disease*). За останатото интерпретацијата на ефектот на терапијата е еднаква на RE- CIST критериумите, го додаваме само префиксот „i“ (iPR, iSD, iCR, iUPD, iCPD).

2.2. Препораки за следење на случајно откриени солидни или субсолидни нодули во белите дробови

За соодветен третман случајно откриени нодуларни лезии во белите дробови на СТ-испитување се ориентираме според последните препораки на Fleischner друштвото кај пациенти со некомпромитиран имунски систем, постари од 35 години, коишто немаат познат или суспектен оддалечен малигном или клинички знаци на инфекција. Кај делумно солидни нодули треба одделно да се наведе просечната вредност на целиот нодул, како и големината на солидниот дел. Следење на нодулите, коишто имаат типичен изглед на фиброзна промена или интрапулмонална лимфна жлезда и покрај постигнатиот критериум за големина со СТ-испитување не е потребно.

Факторите на ризик случајно откриениот нодул да претставува малигном се определени како: анамнестички податок за пушење, анамнестички податок за изложеност на азбест, радиум или уран, семејна анамнеза на рак на белите дробови, возраст, женски пол, неправилни рабови на нодулот, локација на нодулот во горните резни, бројност на нодулите, присуство на емфизем и интерстицијска белодробна фиброза.

Табела 9 Солидни некалцинирани нодули

ГОЛЕМИНА	СЛЕДЕЊЕ		
< 6мм (< 100 мм³)	Солитарни	низок ризик	без следење
		висок ризик	ев. СТ по 12 м
	Мултипли	низок ризик	без следење
		висок ризик	ев. СТ по 12 м
6–8 мм (100–250 мм³)	Солитарни	низок ризик	СТ по 6–12 м, ев. веќе по 18–24 м
		висок ризик	СТ по 6–12 м и по 18–24 м
	Мултипли	низок ризик	СТ по 3–6 м, ев. веќе по 18–24 м
		висок ризик	СТ по 3–6 м и по 18–24 м
> 8 мм (> 250 мм³)	Солитарни	сите	СТ по 3 м или ¹⁸ F-FDG PET СТ или биопсија
	Мултипли	низок ризик	СТ по 3–6 м ев. веќе по 18–24 м
		висок ризик	СТ по 3–6 м и по 18–24 м

м – месеци

Табела 10 Делумно солидни нодули

СТРУКТУРА НА НОДУЛОТ	СЛЕДЕЊЕ	
Нодул со густина на млечно стакло	< 6 мм	СТ-следење не е индицирано
	6 мм или повеќе	СТ по 6–12 месеци, во случај на перзистирање на нодулот СТ по 3 и по 5 години
Делумно солидни	< 6 мм	СТ-следење не е индицирано
	6 мм или повеќе	СТ по 3–6 месеци, во случај на перзистирање на нодулот СТ секоја година во следните 5 години
Мултипли нодули	< 6 мм	СТ по 3–6 месеци, во случај на отсуство на динамиата на СТ по 2 и 4 години
	6 мм или повеќе	СТ по 3–6 месеци, а потоа ев. определување на најсуспектниот нодул

2.3. Скрининг

Има сè повеќе податоци дека скринингот за рак на белите дробови ја намалува смртноста од рак на белите дробови. Се препорачува нискодозна СТ како метод за скрининг. Не е сосема јасно кои се загрозените групи коишто ги опфаќа скринингот и каков е оптималниот интервал за скрининг.^{10, 319} Во овој момент се препорачува скрининг во склоп на клиничко истражување.

V СКРАТЕНИЦИ

3D – тридимензионално (планирање на зрачењето)

4D CT – четиридимензионална компјутерска томографија (земајќи ги предвид поместувањата поради дишење)

¹⁸F-FDG PET CT – позитронска емисиjsка томографија и компјутерска томографија

ALK – анапластична лимфомска киназа (анг. *Anaplastic Lymphoma Kinase*)

ALK TKI – тирозин киназни инхибитори, насочени против против ALK

BB – (ендо)бронхијална биопсија

BED – биолошки еквивалентна доза

BRAF – ген од групата протоонкогени

CAV – хемотерапија со состав циклофосфамид, доксорубицин, винкристин

cDNK – циркулирачка туморска ДНК

CPET – кардиопулмонален тест на телесно оптоварување (анг. *Cardiopulmonary Exercise Test*)

CPI – инхибитори на контролни точки (анг. *Check Point Inhibitor*)

CR – целосен одговор

CT – компјутерска томографија

CTV – клинички целен волумен (анг. *Clinical Target Volume*)

ЦНС – централен нервен систем

D_{L,co} – дифузиски капацитет на белите дробови за јаглерод монооксид

СНП – ситноклеточен рак на белите дробови

EBUS – трансмурална пункција со помош на бронхоскоп со ултразвучна сонда

EGFR – рецептор за епидермален фактор на раст (анг. *Epidermal Growth Factor Receptor*)

EGFR TKI – тирозин киназни инхибитори, насочени против против EGFR

EKG – електрокардиограм

ENI – елективно зрачење на медијастиналните лимфни јазли (анг. *Elective Lymph Node Region Irradiation*)

EORTC – Европска организација за истражување и лекување на рак (анг. *European Organisation for the Research and Treatment of Cancer*)

EQD2 – еквивалентна доза за 2 Gy

ESMO – Европско здружение на интернисти онколози (анг. *European Society for Medical Oncology*)

FEV1 – волумен на издишан воздух во првата секунда

FISH – флуоресцентна ин ситу хибридизација

GGO – лезии со густина на млечно стакло (анг. *Ground Glass Opacity*)

GPA – прогностичка скала за оценување

GTV – целен волумен (анг. *Gross Tumor Volume*)

Her2 – рецептор за хуман фактор на раст (анг. *Human Epidermal Growth Factor Receptor*)

IASLC – Меѓународна организација за истражувања на ракот на белите дробови (анг. *International Association for the Study of Lung Cancer*)

iCPD – потврден прогрес (анг. *Confirmed Progression Disease*)

IGRT – сликовно водено зрачење (анг. *Image-Guided Radiation Therapy*)

IMRT – интензивно модуларно зрачење (анг. *Intensity-Modulated Radiotherapy*)

INI – зрачење на зафатени медијастинални лимфни јазли (анг. *Involved Lymph Node Region Irradiation*)

iRECIST – критериуми за одговор на лекување на солидни тумори со имунотерапија (анг. *Immunologic RECIST*)

iUPD – непотврден прогрес (анг. *Unconfirmed Progression Disease*)
KRAS – ген од групата на протоонкогени
KS – контрастно средство
KT – хемотерапија
MCBS – Скала за големината на клиничката корист (анг. *Magnitude of Clinical Benefit Scale*)
MET – ген од групата протоонкогени
MLD – просечна доза врз белите дробови (анг. *Mean Lung Dose*)
MRI – снимање со магнетна резонанција
MM – мозочни метастази
НСПБ – неситноклеточен рак на белите дробови
NGS – секвенционирање од следната генерација (анг. *Next Generation Sequencing*)
NPPR – несквамозен рак на белите дробови
NTRK – ген од групата на протоонкогени
OS – севкупно преживување (анг. *Overall Survival*)
PBP – пербронхијална пункција
PCI – профилатичко зрачење на главата (анг. *Prophylactic Cranial Irradiation*)
PD – напредување (прогрес) на болеста (анг. *Progressive Disease*)
PD-L1 – лиганд на програмирана смрт 1 (анг. *Programmed Death Ligand 1*)
PFS – време до напредување на болеста (анг. *Progression Free Survival*)
PORT – постоперативно зрачење (анг. *Postoperative Radiotherapy*)
ppoD_{L,co} – очекувана постоперативна вредност DL,CO
ppoFEV1 – очекувана постоперативна вредност FEV1
PPR – сквамозен рак на белите дробови
PR – делумен одговор (анг. *Partial Response*)
PS WHO – општа состојба според скалата на WHO (анг. *Performance Status*)
PTV – планирен волумен (анг. *Planning Target Volume*)
RATS – роботска операција (анг. *Robotic Assisted Thoracoscopic Surgery*)
RCRI – индекс на ризик за кардијални настани (анг. *Revised Cardiac Risk Index*)
RECIST – критериуми за одговор на лекувањето на солидни тумори (анг. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*)
RET – ген од групата протоонкогени
ROS1 – ген од групата протоонкогени
RSK – проширен стручен колегиум
RT – радиотерапија
RTG p. c. – рендгенограм на градниот кош
SBRT – стереотактичко зрачење на телото (анг. *Stereotactic Body Radiation Therapy*)
SD – стабилна болест
SRS – стереорадиохирургија (анг. *Stereoradiosurgery*)
SRT – стереотактичко хипофракционирано зрачење
SUV – стандардно ниво на навлегување (анг. *Standardized Uptake Value*)
TBB – трансбронхијална биопсија
TBNA – трансбронхијална иглена аспирација
TD – туморска доза
TKI – тирозин киназни инхибитори
TMB – туморски митациски товар
TNM – класификација на малигни тумори (анг. *TumorNodusMetastases*)
T-RCRI – индекс на ризик од кардијални настани при хирурски зафати во градниот кош (анг. *Thoracic Revised Cardiac Risk Index*)
UZ – ултразвук
VATS – видеоторакоскопска операција (анг. *Video Assisted Thoracoscopic Surgery*)

VEGFR – рецептор за васкуларен ендотелијски фактор на раст (анг. *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*)

VMAT – волуметричка модулирана лачна терапија (анг. *Volumetric Arc Therapy*)

$V_{O_2 \text{ maks.}}$ – максимална потрошувачка на кислород

WHO – Светска здравствена организација (анг. *World Health Organization*)

VI ЛИТЕРАТУРА

1. Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, et al. Cancer Epidemiology and Prevention. 4th edition ed. New York: Oxford University Press; 2018.
 2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394-424.
 3. Cancer Registry of North Macedonia 2010-2019
 4. Zadnik V, Primic Žakelj M, Lokar K, et al. Epidemiologija in register raka. In: SLORA, ed. Slovenija in rak: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018.
 5. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018; 391: 1023-1075.
 6. Vinas F, Ben Hassen I, et al. Delays for diagnosis and treatment of lung cancers: a systematic review. *Clin Respir J.* 2016; 10: 267-271.
 7. Triller N, Bereš V, Rozman A. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer: Can the period between the onset of symptoms and the diagnosis and treatment be shortened? *Zdravniški vestnik* 2010; 79: 618-622.
 8. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, et al. Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018; 16: 412-441.
 9. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, et al. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143: e1S-e29S.
 10. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011; 365: 395-409.
 11. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, et al. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143: e121S-e141S.
 12. Navani N, Spiro G. Symptoms and signs of lung cancer. In: Spiro S, Huber R, Janes S, eds. Thoracic Malignancies. Vol 44. Sheffield: Eur Respir Monogr; 2009: 71-87.
 13. Del Giudice ME, Young SM, Vella ET, et al. Systematic review of guidelines for the management of suspected lung cancer in primary care. *Can Fam Physician.* 2014; 60: e395-404.
 14. Sheard S, Moser J, Sayer C, Stefanidis K, Devaraj A, Vlahos I. Lung Cancers Associated with Cystic Airspaces: Underrecognized Features of Early Disease. *Radiographics.* 2018;38:704-717.
 15. Padovani B, Mouroux J, Seksik L, et al. Chest wall invasion by bronchogenic carcinoma: evaluation with MR imaging. *Radiology.* 1993; 187: 33-38.
 16. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology.* 1991; 178: 705- 713.
- Poglavje: Literatura
- 91
17. Purandare NC, Kulkarni AV, Kulkarni SS, et al. 18F-FDG PET/CT-directed biopsy: does it offer incremental benefit? *Nucl Med Commun.* 2013; 34: 203-210.
 18. Bilsky MH, Vitaz TW, Boland PJ, et al. Surgical treatment of superior sulcus tumors

- with spinal and brachial plexus involvement. *J Neurosurg.* 2002; 97: 301-309.
19. Dartevelle P, Macchiarini P. Surgical management of superior sulcus tumors. *Oncologist.* 1999; 4: 398-407.
 20. El-Sherief AH, Lau CT, Wu CC, et al. International association for the study of lung cancer (IASLC) lymph node map: radiologic review with CT illustration. *Radiographics.* 2014; 34: 1680-1691.
 21. Dales RE, Stark RM, Raman S. Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141: 1096-1101.
 22. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, et al. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology.* 1999; 213: 530- 536.
 23. Wu Y, Li P, Zhang H, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer.* 2013; 132: E37-47.
 24. Boland GW, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M, et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology.* 2011; 259: 117-126.
 25. Qu X, Huang X, Yan W, et al. A meta-analysis of (1)(8)FDG-PET-CT, (1)(8)FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. *Eur J Radiol.* 2012; 81:1007- 1015.
 26. Bury T, Barreto A, Daenen F, et al. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med.* 1998; 25: 1244-1247.
 27. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143: e142S-e165S.
 28. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med.* 2013; 369: 910-919.
 29. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest.* 2012; 142: 385-393.
 30. Eberhardt R, Anantham D, Ernst A, et al. Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 36-41.
 31. Steinfert DP, Bonney A, See K, et al. Sequential multimodality bronchoscopic investigation of peripheral pulmonary lesions. *Eur Respir J.* 2016; 47: 607-614.
 32. Ali MS, Trick W, Mba BI, et al. Radial endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2017; 22: 443-453.
 33. Khandhar SJ, Bowling MR, Flandes J, et al. Electromagnetic navigation bronchos-
- Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom
- 92
- copy to access lung lesions in 1,000 subjects: first results of the prospective, multicenter NAVIGATE study. *BMC Pulm Med.* 2017; 17: 59.
34. Triller N, Dimitrijevic J, Rozman A. A comparative study on endobronchial ultrasound-guided and fluoroscopic-guided transbronchial lung biopsy of peripheral pulmonary lesions. *Respir Med.* 2011; 105 Suppl 1:S74-77.
 35. Asano F, Ishida T, Shinagawa N, et al. Virtual bronchoscopic navigation without X-ray fluoroscopy to diagnose peripheral pulmonary lesions: a randomized trial. *BMC Pulm Med.* 2017; 17: 184.

36. Bugalho A, Ferreira D, Eberhardt R, et al. Diagnostic value of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for accessible lung cancer lesions after non-diagnostic conventional techniques: a prospective study. *BMC Cancer*. 2013; 13: 130.
37. Maekura T, Sugimoto C, Tamiya A, et al. Combination of virtual bronchoscopic navigation, endobronchial ultrasound, and rapid on-site evaluation for diagnosing small peripheral pulmonary lesions: a prospective phase II study. *J Thorac Dis*. 2017; 9: 1930-1936.
38. Wang C, Li X, Zhou Z, et al. Endobronchial ultrasonography with guide sheath versus computed tomography guided transthoracic needle biopsy for peripheral pulmonary lesions: a propensity score matched analysis. *J Thorac Dis*. 2016; 8: 2758-2764.
39. Han Y, Kim HJ, Kong KA, et al. Diagnosis of small pulmonary lesions by transbronchial lung biopsy with radial endobronchial ultrasound and virtual bronchoscopic navigation versus CT-guided transthoracic needle biopsy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13: e0191590.
40. Mondoni M, Carlucci P, Di Marco F, et al. Rapid on-site evaluation improves needle aspiration sensitivity in the diagnosis of central lung cancers: a randomized trial. *Respiration*. 2013; 86: 52-58.
41. Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJ, et al. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial. *Eur Respir J*. 2012; 39: 685-690.
42. Gordon CE, Feller-Kopman D, Balk EM, et al. Pneumothorax following thoracentesis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 332-339.
43. Dancel R, Schnobrich D, Puri N, et al. Recommendations on the Use of Ultrasound Guidance for Adult Thoracentesis: A Position Statement of the Society of Hospital Medicine. *J Hosp Med*. 2018; 13: 126-135.
44. Abouzgheib W, Bartter T, Dagher H, et al. A prospective study of the volume of pleural fluid required for accurate diagnosis of malignant pleural effusion. *Chest*. 2009; 135: 999-1001.
45. Shingyoji M, Nakajima T, Yoshino M, et al. Endobronchial ultrasonography for positron emission tomography and computed tomography-negative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2014; 98: 1762-1767.
46. Herth FJ, Krasnik M, Kahn N, et al. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. *Chest*. 2010; 138: 790-794.
47. Ong P, Grosu H, Eapen GA, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for systematic nodal staging of lung cancer in patients with N0 disease by computed tomography and integrated positron emission tomography-computed tomography. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12: 415-419.
48. Steinfort DP, Siva S, Leong TL, et al. Systematic Endobronchial Ultrasound-guided Mediastinal Staging Versus Positron Emission Tomography for Comprehensive Mediastinal Staging in NSCLC Before Radical Radiotherapy of Non-small Cell Lung Cancer: A Pilot Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e2488.
49. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143: e211S-e250S.
50. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European

Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). Endoscopy. 2015; 47: 545-559.

51. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013; 143: e166S-e190S.

52. Puente-Maestu L, Villar F, Gonzalez-Casurran G, et al. Early and long-term validation of an algorithm assessing fitness for surgery in patients with postoperative FEV(1) and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide < 40%. Chest. 2011; 139: 1430-1438.

53. Ferguson MK, Watson S, Johnson E, et al. Predicted postoperative lung function is associated with all-cause long-term mortality after major lung resection for cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2014; 45: 660-664.

54. Ha D, Mazzone PJ, Ries AL, et al. The Utility of Exercise Testing in Patients with Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016; 11: 1397-1410.

55. Le Roux PY, Leong TL, Barnett SA, et al. Gallium-68 perfusion positron emission tomography/computed tomography to assess pulmonary function in lung cancer patients undergoing surgery. Cancer Imaging. 2016; 16: 24.

56. Taylor MD, LaPar DJ, Isbell JM, et al. Marginal pulmonary function should not preclude lobectomy in selected patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014; 147: 738- 744; Discussion 744-746.

57. Salati M, Brunelli A. Risk Stratification in Lung Resection. Curr Surg Rep. 2016; 4: 37.

58. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur Respir J. 2009; 34: 17-41.

59. Brunelli A, Refai MA, Salati M, et al. Carbon monoxide lung diffusion capacity imp-
Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom

94

roves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. Eur J Cardiothorac Surg. 2006; 29: 567-570.

60. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, et al. Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. Chest. 2009; 135: 1260- 1267.

61. Giordano A, Calcagni ML, Meduri G, et al. Perfusion lung scintigraphy for the prediction of postlobectomy residual pulmonary function. Chest. 1997; 111: 1542-1547.

62. Wernly JA, DeMeester TR, Kirchner PT, et al. Clinical value of quantitative ventilation-perfusion lung scans in the surgical management of bronchogenic carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 1980; 80: 535-543.

63. Thomas DC, Blasberg JD, Arnold BN, et al. Validating the Thoracic Revised Cardiac Risk Index Following Lung Resection. Ann Thorac Surg. 2017; 104: 389-394.

64. Brunelli A, Varela G, Salati M, et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. Ann Thorac Surg. 2010; 90: 199-203.

65. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation. 1999; 100: 1043-1049.

66. Travis D, Brambilla E, Burke A, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC; 2015.

67. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for

the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018; 142: 321-346.

68. Mok T, Carbone D, Hirsch F. IASLC Atlas of EGFR testing in Lung Cancer: IASLC; 2017.

69. Tsao M, Hirsch F, Yatabe Y. IASLC Atlas of ALK and ROS1 testing in Lung Cancer: IASLC; 2016.

70. Tsao M, Kerr K, Dacic S, et al. IASLC Atlas of PD-L1 immunohistochemistry testing in Lung cancer: IASLC; 2017.

71. Rosen JE, Keshava HB, Yao X, et al. The Natural History of Operable Non-Small Cell Lung Cancer in the National Cancer Database. *Ann Thorac Surg*. 2016; 101: 1850-1855.

72. Asamura H. Role of limited sublobar resection for early-stage lung cancer: steady progress. *J Clin Oncol*. 2014 ; 32: 2403-2404.

73. Koike T, Kitahara A, Sato S, et al. Lobectomy versus segmentectomy in radiologically pure solid small-sized non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2016; 101: 1354-1360.

74. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995; 60: 615-622; discussion 622-613.

75. Kara M, Sak SD, Orhan D, et al. Changing patterns of lung cancer; (3/4 in.) 1.9 cm; still a safe length for bronchial resection margin? *Lung Cancer*. 2000; 30: 161-168.

Poglavje: Literatura

95

76. Cao C, Manganas C, Ang SC, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013; 16: 244-249.

77. Yan TD, Black D, Bannon PG, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 2553-2562.

78. Rami Porta R. Staging Handbook in Thoracic Oncology IASLC 2016.

79. Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Annals of surgery*. 1998; 227: 138-144.

80. Arriagada R, Auperin A, Burdett S, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010; 375: 1267-1277.

81. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, et al. E1505: Adjuvant chemotherapy +/- bevacizumab for early stage NSCLC—Outcomes based on chemotherapy subsets. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 8507-8507.

82. Petrelli F, Barni S. Non-cancer-related mortality after cisplatin-based adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: a study-level meta-analysis of 16 randomized trials. *Med Oncol*. 2013; 30: 641.

83. Kelsey CR, Marks LB, Hollis D, et al. Local recurrence after surgery for early stage lung cancer: an 11-year experience with 975 patients. *Cancer*. 2009; 115: 5218-5227.

84. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28: iv1-iv21.

85. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non- small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2998-3006.
86. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN.* 2017; 15: 504-535.
87. Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for operable early- stage lung cancer: Findings from the NRG Oncology RTOG 0618 Trial. *JAMA Oncol.* 2018; 4: 1263-1266.
88. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 3290-3296.
89. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol.* 2007; 2: S94-100.
90. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery?
Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom
96
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 81: 1352-1358.
91. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 5153-5159.
92. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 84: 1060-1070.
93. Timmerman R, Papiez L, McGarry R, et al. Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest.* 2003; 124: 1946-1955.
94. Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 630-637.
95. Louie AV, Senan S, Patel P, et al. When is a biopsy-proven diagnosis necessary before stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer?: A decision analysis. *Chest.* 2014; 146: 1021-1028.
96. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, et al. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70: 685-692.
97. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. Primary Study Endpoint Analysis for NRG Oncology/RTOG 0813 Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Centrally Located Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 94: 5-6.
98. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 1675-1684.
99. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374: 379-386.
100. White A, Kucukak S, Bueno R, et al. Pneumonectomy is safe and effective for non-

- small cell lung cancer following induction therapy. *J Thorac Dis.* 2017; 9: 4447-4453.
101. Weder W, Collaud S, Eberhardt WE, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 139: 1424- 1430.
102. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143: e314S-e340S.
103. Detterbeck F. What to do with "Surprise" N2?: intraoperative management of patients with non- small cell lung cancer. *J Thoracic Oncol.* 2008; 3: 289-302.
104. Fernando HC, Goldstraw P. The accuracy of clinical evaluative intrathoracic staging in lung cancer as assessed by postsurgical pathologic staging. *Cancer.* 1990; 65: 2503-2506.

Poglavje: Literatura

97

105. Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015; 26: 1573-1588.
106. Detterbeck FC. Changes in the treatment of Pancoast tumors. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75: 1990- 1997.
107. Hillinger S, Weder W. Extended surgical resection in stage III non-small cell lung cancer. *Front Radiat Ther Oncol.* 2010; 42: 115-121.
108. Kwong KF, Edelman MJ, Suntharalingam M, et al. High-dose radiotherapy in trimodality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and excellent long- term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129: 1250-1257.
109. Marulli G, Battistella L, Mammana M, et al. Superior sulcus tumors (Pancoast tumors). *Ann Transl Med.* 2016; 4: 239.
110. Liao ZX, Komaki RR, Thames HD, Jr., et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: 775-781.
111. Chun SG, Hu C, Choy H, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 56-62.
112. Olszyna-Serementa M, Socha J, Wierzchowski M, et al. Patterns of failure after postoperative radiotherapy for incompletely resected (R1) non-small cell lung cancer: implications for radiation target volume design. *Lung cancer.* 2013; 80: 179-184.
113. Feng W, Fu XL, Cai XW, et al. Patterns of local-regional failure in completely resected stage IIIA(N2) non-small cell lung cancer cases: implications for postoperative radiation therapy clinical target volume design. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 88: 1100-1107.
114. Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan DK, et al. Surgical management of non-small-cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 107: 19-27; discussion 27-18.
115. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet.* 1998; 352: 257-263.
116. Patel SH, Ma Y, Wernicke AG, et al. Evidence supporting contemporary post-operative radiation therapy (PORT) using linear accelerators in N2 lung cancer. *Lung*

cancer. 2014; 84: 156-160.

117. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72: 695-701.

118. Wagner H, Jr. Postoperative radiation therapy for patients who have resected
Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom

98

non-small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005; 19: 283-302, vi.

119. Billiet C, Peeters S, Decaluwe H, et al. Postoperative radiotherapy for lung cancer: Is it worth the controversy? *Cancer Treat Rev.* 2016; 51: 10-18.

120. Kepka L, Bujko K, Garmol D, et al. Delineation variation of lymph node stations for treatment planning in lung cancer radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2007; 85: 450-455.

121. Spoelstra FO, Senan S, Le Pechoux C, et al. Variations in target volume definition for postoperative radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of an international contouring study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: 1106-1113.

122. Billiet C, De Ruyscher D, Peeters S, et al. Patterns of locoregional relapses in patients with contemporarily staged Stage III-N2 NSCLC treated with induction chemotherapy and resection: Implications for postoperative radiotherapy target volumes. *J Thorac Oncol.* 2016; 11: 1538-1549.

123. Gomez A, Gonzalez JA, Counago F, et al. Evidence-based recommendations of postoperative radiotherapy in lung cancer from Oncologic Group for the Study of Lung Cancer (Spanish Radiation Oncology Society). *Clin Transl Oncol.* 2016; 18: 331-341.

124. Jing X, Meng X, Sun X, et al. Delineation of clinical target volume for postoperative radiotherapy in stage IIIA-pN2 non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 823-831.

125. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol.* 2007; 25: 313-318.

126. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 644-649.

127. Marra A, Eberhardt W, Pottgen C, et al. Induction chemotherapy, concurrent chemoradiation and surgery for Pancoast tumour. *Eur Respir J.* 2007; 29: 117-126.

128. Pless M, Stupp R, Ris HB, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet.* 2015; 386: 1049-1056.

129. Chen Y, Peng X, Zhou Y, et al. Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2018; 16: 8.

130. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ.* 1995; 311: 899-909.

131. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J*

Clin Oncol. 2010; 28: 2181-2190.

132. O'Rourke N, Roque IFM, Farre Bernado N, et al. Concurrent chemoradiotherapy

Poglavje: Literatura

99

in non-small cell lung cancer. The Cochrane database Syst Rev. 2010: Cd002140.

133. Vokes EE, Herndon JE, 2nd, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia

Group B. J Clin Oncol. 2007; 25: 1698-1704.

134. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology

Group and U.S. Oncology. J Clin Oncol. 2008; 26: 5755- 5760.

135. Vrankar M, Stanic K. Long-term survival of locally advanced stage III non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy and perspectives for the treatment with immunotherapy. Radiol Oncol. 2018; 52: 281-288.

136. Vrankar M, Zwitter M, Bavcar T, et al. Induction gemcitabine in standard dose or prolonged low- dose with cisplatin followed by concurrent radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase II clinical trial.

Radiol Oncol. 2014; 48: 369-380.

137. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III Non- Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017; 377: 1919-1929.

138. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018; 379: 2342-2350.

139. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer. 1987; 59: 1874-1881.

140. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. The Lancet Oncol. 2015; 16: 187-199.

141. Mauguen A, Le Pechoux C, Saunders MI, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Clin Oncol. 2012; 30: 2788-2797.

142. Fernandes AT, Shen J, Finlay J, et al. Elective nodal irradiation (ENI) vs. involved field radiotherapy (IFRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A comparative analysis of toxicities and clinical outcomes. Radiother Oncology. 2010; 95:1 78-184.

143. Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III non small cell lung cancer. Am J Clin Oncol. 2007; 30: 239-244.

144. Liang J, Bi N, Wu S, et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. Ann Oncol. 2017; 28: 777-783.

Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom

100

145. Steuer CE, Behera M, Ernani V, et al. Comparison of concurrent use of thoracic radiation with

- either Carboplatin-Paclitaxel or Cisplatin-Etoposide for patients with Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 1120-1129.
146. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized phase III trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 953-962.
147. Rulach R, Hanna GG, Franks K, et al. Re-irradiation for locally recurrent lung cancer: evidence, risks and benefits. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2018; 30: 101-109.
148. McAvoy S, Ciura K, Wei C, et al. Definitive reirradiation for locoregionally recurrent non-small cell lung cancer with proton beam therapy or intensity modulated radiation therapy: predictors of high- grade toxicity and survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90: 819-827.
149. Evans JD, Gomez DR, Amini A, et al. Aortic dose constraints when reirradiating thoracic tumors. *Radiother Oncol* 2013; 106: 327-332.
150. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: S3-9.
151. Nieder C, De Ruyscher D, Gaspar LE, et al. Reirradiation of recurrent node-positive non-small cell lung cancer after previous stereotactic radiotherapy for stage I disease: A multi-institutional treatment recommendation. *Strahlenther Onkol.* 2017; 193: 515-524.
152. Palma DA, Salama JK, Lo SS, et al. The oligometastatic state - separating truth from wishful thinking. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014; 11(9): 549–557.
153. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 8-10.
154. Torok JA, Gu L, Tandberg DJ, et al. Patterns of Distant Metastases After Surgical Management of Non-Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2017; 18: e57-e70.
155. Gomez DR, Blumenschein GR, Jr, Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 1672–82.
156. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2014; 15: 346–355.
157. Kozower BD, Larnier JM, Detterbeck FC, et al. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143: e369S-e399S.
158. Cheufou DH, Welter S, Chalvatzoulis E, et al. Surgery of primary lung cancer with oligometastatic M1b synchronous single brain metastasis: analysis of 37 cases. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 62: 612- 615.
- Poglavje: Literatura
101
159. Detterbeck FC, Bolejack V, Arenberg DA, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposals for the Classification of Lung Cancer with Separate Tumor Nodules in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11: 681-692.
160. Tonnies M, Pfannschmidt J, Bauer TT, et al. Metastasectomy for synchronous solitary non-small cell lung cancer metastases. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98: 249-256.

161. Griffioen GH, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, et al. Treatment of multiple primary lung cancers using stereotactic radiotherapy, either with or without surgery. *Radiother Oncol.* 2013; 107: 403-408.
 162. Chang JY, Liu YH, Zhu Z, et al. Stereotactic ablative radiotherapy: a potentially curable approach to early stage multiple primary lung cancer. *Cancer.* 2013; 119: 3402-3410.
 163. De Ruysscher D, Wanders R, van Baardwijk A, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol.* 2012; 7: 1547-55.
 164. Gan GN, Weickhardt AJ, Scheier B, et al. Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogressive disease in anaplastic lymphoma kinase- positive lung cancer patients receiving crizotinib. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 88: 892-8.
 165. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 537-546.
 166. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378: 2078-2092.
 167. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small- Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2040-2051.
 168. Doherty M, Delos Santos S, Putri RA, et al. First-Line pembrolizumab With or Without Chemotherapy in PD-L1 positive NSCLC: A Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Thorac Oncol.* 2018; 13: S465-S466.
 169. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 2018; 378: 2093-2104.
 170. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4617-4625.
 171. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002; 346: 92-98.
 172. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 3543-3551.
- Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom
102
173. de Castria TB, da Silva EM, Gois AF, et al. Cisplatin versus carboplatin in combination with third- generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013: Cd009256.
 174. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 2055-2062.
 175. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1627-1639.
 176. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 123-135.

177. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389: 255-265.
178. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1- positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387: 1540-1550.
179. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 1589-1597.
180. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1836-1843.
181. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2288-2301.
182. Papadimitrakopoulou VA, Cobo M, Bordon R, et al. IMpower132: PFS and Safety Results with 1L Atezolizumab + Carboplatin/Cisplatin + Pemetrexed in Stage IV Non-Squamous NSCLC. In: International Association for the Study of Lung Cancer's (IASLC) 2018 World Conference on Lung Cancer (WCLC); 2018 Sept 23-26. Toronto.
183. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 2895-2902.
184. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. BEYOND: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 2197-2204.
185. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2542-2550.
186. Soria JC, Mauguen A, Reck M, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy

Poglavje: Literatura

103

as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2013; 24: 20-30.

187. Lima AB, Macedo LT, Sasse AD. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011; 6: e22681.

188. Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 143-155.

189. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 384: 665-673.

190. Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced

squamous NSCLC. *J Clin Oncol*. 2018; 36: LBA9000-LBA9000.

191. Cufer T, Knez L. Update on systemic therapy of advanced non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014; 14: 1189-1203.

192. Furuya N, Fukuhara T, Saito H, et al. Phase III study comparing bevacizumab plus erlotinib to erlotinib in patients with untreated NSCLC harboring activating EGFR mutations: NEJ026. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 9006-9006.

193. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 577-589.

194. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18: 1454-1466.

195. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non- Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 113-125.

196. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 376: 629-640.

197. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371: 2167-2177.

198. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017; 389: 917-929.

199. Cho BC, Kim DW, Bearz A, et al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, taken with a low-fat meal versus 750 mg in fasted state in patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*. 2017; 12: 1357- 1367.

Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom
104

200. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non- small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 390: 29-39.

201. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated alk-Positive Non- Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377: 829-838.

202. Zhou C, Lu Y, Kim SW, et al. Primary results of ALESIA: A randomised, phase III, open-label study of alectinib vs crizotinib in Asian patients with treatment-naïve ALK+ advanced NSCLC. *Ann Oncol*. 2018; 29 (Suppl 9): 174.

203. Popat S, Tiseo M, Gettinger S, et al. ALTA-1L (ALK in lung cancer trial of BrigAtinib in 1st Line): A randomized, phase 3 trial of brigatinib (BRG) versus crizotinib (CRZ) in tyrosine kinase inhibitor (TKI)– naïve, advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)–positive non–small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2016; 27 (Suppl 6): 1289TiP.

204. Shaw AT, Kim TM, Crino L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18: 874-886.

205. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 27: v1-v27.

206. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory

Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 2490-2498.

207. Duruisseaux M, Besse B, Cadranel J, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget*. 2017; 8: 21903-21917.

208. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012; 7: 1807-1814.

209. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol*. 2019; 30: 1121-1126.

210. Moro-Sibilot D, Faivre L, Zalcman G, et al. Crizotinib in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results of the ACSé phase II trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33: (Suppl 15): 8065-8065.

211. Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1- Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 1405-1411.

212. Shaw AT, Solomon BJ. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372: 683-684.

213. Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib
Poglavje: Literatura

105

in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 2613-2618.

214. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 984-993.

215. Lee CK, Man J, Lord S, et al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018; 4: 210-216.

216. Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Lin F, Yao Y. Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta- analysis. *Lung*. 2012; 190: 477-485.

217. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 1824-1831.

218. Bronte G, Rolfo C, Passiglia F, et al. What can platinum offer yet in the treatment of PS2 NSCLC patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015; 95: 306-317.

219. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1394-1400.

220. Spigel D, Schwartzberg L, Waterhouse D, et al. P3.02c-026 Is Nivolumab Safe and Effective in Elderly and PS2 Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)? Results of CheckMate 153: Topic: IT. *J Thorac Oncol*. 2017; 12: S1287-S1288.

221. Baser S, Shannon VR, Eapen GA, et al. Smoking cessation after diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status. *Chest*. 2006; 130: 1784-1790.

222. Temel JS, Greer JA, Admane S, et al. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: results of a randomized study of early palliative care. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 2319-2326.
 223. Čufer T *Onkologija*. 2000;
 224. Rodrigues G, Videtic GM, Sur R, et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Pract Rad Oncol*. 2011; 1: 60-71.
 225. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative Radiotherapy for Bone Metastases: An ASTRO Evidence – Based Guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 79(4): 965-976.
 226. Fairchild A, Harris K, Barnes E, et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4001-4011.
 227. Stevens R, Macbeth F, Toy E, et al. Palliative radiotherapy regimens for patients with thoracic symptoms from non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 1: Cd002143.
 228. Ma JT, Zheng JH, Han CB, et al. Meta-analysis comparing higher and lower dose radiotherapy for palliation in locally advanced lung cancer. *Cancer Sci*. 2014; 105: 1015-1022.
- Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom
- 106
229. Macbeth FR, Bolger JJ, Hopwood P, et al. Randomized trial of palliative two-fraction versus more intensive 13-fraction radiotherapy for patients with inoperable non-small cell lung cancer and good performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1996; 8: 167-175.
 230. Janssen S, Kaesmann L, Schild SE, et al. Impact of the Radiation Dose and Completion of Palliative Radiotherapy on Survival in Patients Treated for Locally Advanced Lung Cancer. *Anticancer Res*. 2016; 36: 1825-1828.
 231. Louie AV, Rodrigues G, Cheung P, et al. A review of palliative radiotherapy for lung cancer and lung metastases. *J Radiat Oncol*. 2012; 1: 221-226.
 232. Falk SJ, Girling DJ, White RJ, et al. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial. *BMJ*. 2002; 325: 465.
 233. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006; 12: 6243s-6249s.
 234. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017; 7: 4-12.
 235. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 1423-1436.
 236. Fairchild A. Palliative radiotherapy for bone metastases from lung cancer: Evidence-based medicine? *World J Clin Oncol*. 2014; 5: 845-857.
 237. Shi AA, Digumarthy SR, Temel JS, et al. Does initial staging or tumor histology better identify asymptomatic brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? *J Thorac Oncol*. 2006; 1:205- 210.
 238. Tsakonas G, De Petris L, Ekman S. Management of brain metastasized non-small cell lung cancer (NSCLC) - From local treatment to new systemic therapies. *Cancer Treat Rev*. 2017; 54: 122-131.
 239. Stanic K, Zwitter M, Hitij NT, et al. Brain metastases in lung adenocarcinoma: impact of EGFR mutation status on incidence and survival. *Radiol Oncol*. 2014; 48: 173-183.
 240. Debevc L. Pomen zamejitve bolezni in ocena sposobnosti bolnika za zdravljenje

pljučnega raka. Zdrav Vestn; 2006; 75: 389–399.

241. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist*. 2007; 12: 884-898.

242. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 37: 745-751.

243. Villa S, Weber DC, Moretones C, et al. Validation of the new Graded Prognostic Assessment scale for brain metastases: a multicenter prospective study. *Radiat Oncol*. 2011; 6: 23.

244. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival

Poglavje: Literatura

107

for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 419-425.

245. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol*. 2017; 3: 827-831.

246. Qin H, Wang C, Jiang Y, et al. Patients with single brain metastasis from non-small cell lung cancer equally benefit from stereotactic radiosurgery and surgery: a systematic review. *Med Sci Monit*. 2015; 21: 144-152.

247. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952- 26001 study. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 134-141.

248. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *Jama*. 2006; 295: 2483-2491.

249. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *Jama*. 1998; 280: 1485-1489.

250. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 91: 710-717.

251. Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract radiat oncol*. 2012; 2: 210-225.

252. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol*. 2017; 19: 162-174.

253. Wood DE, Kazerooni E, Baum SL, et al. Lung cancer screening, version 1.2015: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015; 13: 23-34.

254. Nieder C, Norum J, Dalhaug A, et al. Radiotherapy versus best supportive care in patients with brain metastases and adverse prognostic factors. *Clin Exp Metastasis*. 2013; 30: 723-729.

255. Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK. Clinical practice guideline on the optimal radiotherapeutic management of brain metastases. *BMC cancer*. 2005; 5: 34.

256. Rades D, Bohlen G, Dunst J, et al. Comparison of short-course versus long-course whole-brain radiotherapy in the treatment of brain metastases. *Strahlenther Onkol*. 2008; 184: 30-35.

257. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the

Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016; 11: 300-311.

258. Micke P, Faldum A, Metz T, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung
Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom
108

Cancer--what limits limited disease? *Lung Cancer*. 2002; 37: 271-276.

259. Yang CF, Chan DY, Speicher PJ, et al. Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 1057-1064.

260. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1618-1624.

261. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 3054-3060.

262. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 4837-4845.

263. Videtic GM, Belderbos JS, Spring Kong FM, Kepka L, Martel MK, Jeremic B. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: small-cell lung cancer (SCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72: 327-334.

264. Xia B, Chen GY, Cai XW, et al. Is involved-field radiotherapy based on CT safe for patients with limited-stage small-cell lung cancer? *Radiother Oncol*. 2012; 102: 258-262.

265. van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R, et al. Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 77: 329-336.

266. Hu X, Bao Y, Zhang L, et al. Omitting elective nodal irradiation and irradiating postinduction versus preinduction chemotherapy tumor extent for limited-stage small cell lung cancer: interim analysis of a prospective randomized noninferiority trial. *Cancer*. 2012; 118: 278-287.

267. Colaco R, Sheikh H, Lorigan P, et al. Omitting elective nodal irradiation during thoracic irradiation in limited-stage small cell lung cancer--evidence from a phase II trial. *Lung Cancer*. 2012; 76: 72-77.

268. Liengswangwong V, Bonner JA, Shaw EG, et al. Limited-stage small-cell lung cancer: patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. *J Clin Oncol*. 1994; 12: 496-502.

269. Turrisi AT, 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999; 340: 265-271.

270. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once- daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 59: 943-951.

271. Choi NC, Herndon JE, 2nd, Rosenman J, et al. Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation

schedules with concurrent chemotherapy for limited-

Poglavje: Literatura

109

-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 3528- 3536.

272. Miller KL, Marks LB, Sibley GS, et al. Routine use of approximately 60 Gy once-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Int J*

Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 56: 355-359.

273. Roof KS, Fidias P, Lynch TJ, et al. Radiation dose escalation in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 57: 701-708.

274. Bogart JA, Herndon JE, 2nd, Lyss AP, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 59: 460-468.

275. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18: 1116-1125.

276. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1999; 341: 476-484.

277. Arriagada R, Le Chevalier T, Riviere A, et al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. *Ann Oncol*. 2002; 13: 748-754.

278. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357: 664-672.

279. Seto T, Takahashi T, Yamanaka T, et al. Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED- SCLC): Results of a Japanese randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32:7503-7503.

280. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 467-474.

281. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81: 77-84.

282. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 78-84.

283. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy
Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom

110

in Extensive- Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2220-2229.

284. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of

small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer*. 2000; 83: 8-15.

285. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2000; 30: 23-36.

286. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 1692-1698.

287. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 4665-4672.

288. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 658-667.

289. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 2092-2099.

290. Yee D, Butts C, Reiman A, et al. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2012; 102: 234-238.

291. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 36-42.

292. Slotman BJ, van Tinteren H. Which patients with extensive stage small-cell lung cancer should and should not receive thoracic radiotherapy? *Transl Lung Cancer Res*. 2015; 4: 292-294.

293. Son CH, Jimenez R, Niemierko A, et al. Outcomes after whole brain reirradiation in patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82: e167-172.

294. Sadikov E, Bezjak A, Yi QL, et al. Value of whole brain re-irradiation for brain metastases--single centre experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007; 19: 532-538.

295. Wegner RE, Olson AC, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases from small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81: e21-27.

296. Hui D, De La Cruz M, Mori M, et al. Concepts and definitions for "supportive care," "best supportive care," "palliative care," and "hospice care" in the published literature, dictionaries, and textbooks. *Support Care Cancer*. 2013; 21: 659-685.

297. Radbruch L, Payne S, Bercovitch M, et al. White paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe part 1--recommendations from the Euro-Poglavje: Literatura

111

pean Association for Palliative Care. *Eur J Palliat Care*. 2009; 16: 278-289.

298. Radbruch L, Payne S, Bercovitch M, et al. White paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe part 2--recommendations from the European Association for Palliative Care. *Eur J Palliat Care*. 2010; 17: 22-33.

299. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(8): 733-42.

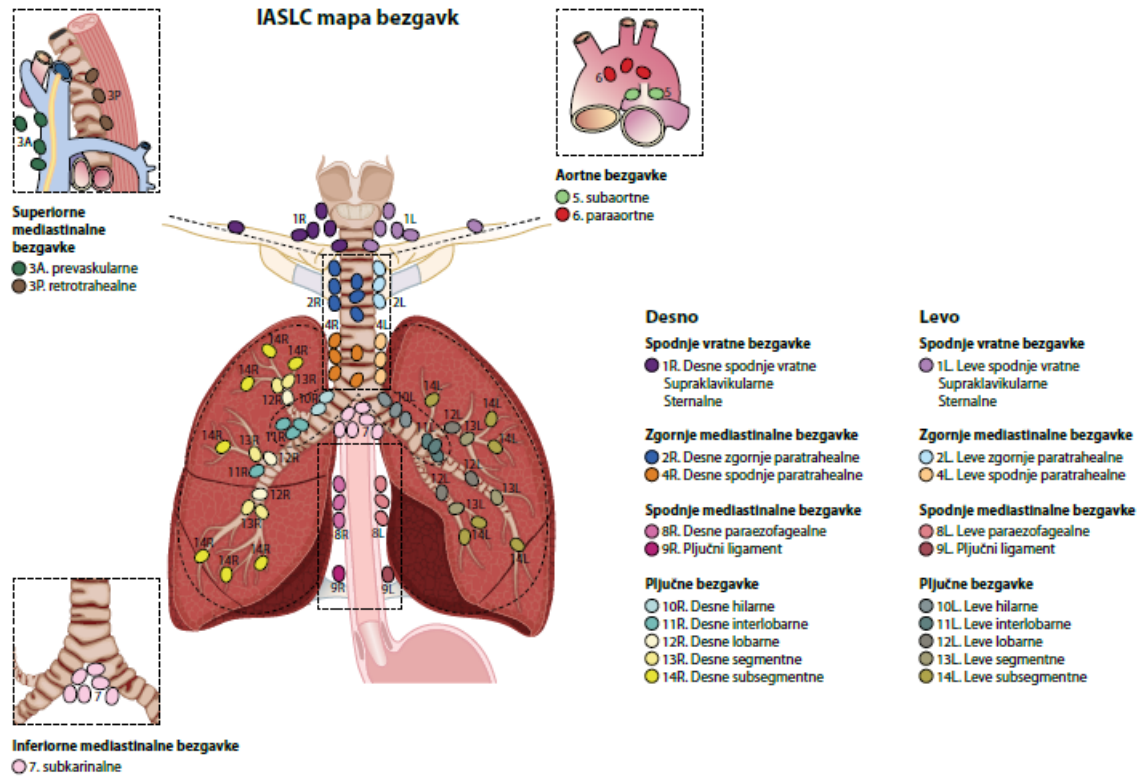
300. Temel JS, Greer JA, El-Jawahri A et al. Effects of early integrated palliative care in

- patients with lung and GI cancer: a randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 834–841.
301. Schrijvers D, Cherny NI on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines on palliative care: advanced care planning. *Ann Oncol*. 2014; 25 (suppl_3): iii138-iii142.
302. Gaertner J, Frechen S, Sladek M, et. Palliative care consultation service and palliative care unit: why do we need both? *Oncologist*. 2012; 17(3): 428–435.
303. Ost DE, Ernst A, Grosu HB, et al. Therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction: success rates and impact on dyspnea and quality of life. *Chest*. 2015; 147: 1282-1298.
304. Razi SS, Lebovics RS, Schwartz G, et al. Timely airway stenting improves survival in patients with malignant central airway obstruction. *Ann Thorac Surg*. 2010; 90: 1088-1093.
305. Guibert N, Mazieres J, Marquette CH, et al. Integration of interventional bronchoscopy in the management of lung cancer. *Eur Respir Rev*. 2015; 24: 378-391.
306. Murgu SD, Egressy K, Laxmanan B, et al. Central Airway Obstruction: Benign Strictures, Tracheobronchomalacia, and Malignancy-related Obstruction. *Chest*. 2016; 150: 426-441.
307. Herth FJ, Eberhardt R. Airway stent: what is new and what should be discarded. *Curr Opin Pulm Med*. 2016; 22: 252-256.
308. Grabczak EM, Krenke R, Zielinska-Krawczyk M, et al. Pleural manometry in patients with pleural diseases - the usefulness in clinical practice. *Respir Med*. 2018; 145: 230-236.
309. Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016:CD010529.
310. Bertolaccini L, Viti A, Paiano S, et al. Indwelling Pleural Catheters: A Clinical Option in Trapped Lung. *Thorac Surg Clin*. 2017; 27: 47-55.
311. Cordovilla R, Bollo de Miguel E, Nunez Ares A, et al. Diagnosis and Treatment of Hemoptysis. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52: 368-377.
312. Panda A, Bhalla AS, Goyal A. Bronchial artery embolization in hemoptysis: a systematic review. *Diagn Interv Radiol*. 2017; 23: 307-317.
313. Sakr L, Dutau H. Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. *Respiration*. 2010; 80: 38-58.
314. Chen YY, Huang TW, Chang H, et al. Optimal delivery of follow-up care following pulmonary lobectomy for lung cancer. *Lung Cancer (Auckl)*. 2016; 7: 29-34.
315. Mollberg NM, Ferguson MK. Postoperative surveillance for non-small cell lung cancer resected with curative intent: developing a patient-centered approach. *Ann Thorac Surg*. 2013; 95: 1112-1121.
316. Lou F, Huang J, Sima CS, et al. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 145: 75-81; discussion 81-72.
317. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, et al. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143: e437S-e454S.
318. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017; 284: 228-243.

319. Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax*. 2017; 72: 48-56.
320. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2385-2394.
321. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1963-1971.
322. Novello S, Mazieres J, Oh IJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol*. 2018; 29: 1409-1416.
323. Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 1236-1244
324. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al; for the IMpower010 investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398:1344-1357
325. TECENTRIQ (atezolizumab), Summary of Product Characteristics. June 2022.

VII ПРИЛОЗИ

Priloga 1. IASLC-mapa bezgavk



Прилог 1 Стадиум и TNM на рак на бели дробови

T/M	Поткатегорија	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T1a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Прилог 3 Цитолошки и хистолошки протокол на наодот

Цитопатологија и мали биопсии

1. Го наведуваме местото на земање на примерок и видот на зафатот (начин на примарно земање примероци).
2. Хистотлошката типизација ја следи новата терминологија за мали биопсии и цитолошки примероци WHO класификација 2015.⁶⁶ Јасно мора да биде изразена сигурноста на дијагнозата (на пр. несомнено, поверојатно, можно ...)
3. Мора да бидат наведени извршените дополнителни методи (на пр. имунохистектомија) со резултатите.
4. Ако е извршено тестирање на предиктивните биомаркери, резултатите ги наведуваме и ги интерпретираме.

Хируршки примероци

1. Положба на туморот. Ја наведуваме оддалеченоста на туморот од најблиската ресекциска површина:
 - Кај централни тумори е важна оддалеченоста на туморот од местото на раздвојување на душникот (главната карина) и од ресекциската површина на бронхијата.
 - Кај периферни тумори и поголеми централни тумори е важна оддалеченоста од висцералната плевра.
 - Во случај на клинеста/рабна ресекција и сегментектомија ја наведуваме оддалеченоста на туморот од паренхимската ресекциска површина.

Ако туморот опфаќа повеќе од еден резен, го наведуваме тоа.

2. Големина на туморот е неговиот најголем дијаметар, којшто го мериме во мм. Големината на туморот ја определуваме во фиксиран примерок. При микроскопски преглед ја земаме предвид големината на инвазивниот дел од туморот и евентуалното интраалвеоларно ширење на туморот и соодветно ја коригираме големината на туморот нагоре. Во случај на нејасности при мерењето на големината на туморот поради различни причини се советуваме со радиолог.
3. Ателектаза и/или опструктивен пневмонит се чести промени дистално во белите дробови кај централните тумори. Обемот на споменатите промени го бележиме.
4. Хистолошката типизација ја следи WHO класификацијата 2015 на белодробните тумори.
⁶⁶ За дијагноза на сквамозен карцином е задолжително присуство на кератин, орожнување и/или меѓуклеточни врски. Кај аденокарциномот мора да биде убедливо изразена жлездена морфолошка диференцијација (примерок на раст: лепидичен, ацијарен, папиларен, микропапиларен, крибриформен, солоден со муцинска продукција: >5 клетки со интрацитоплазматски клетки со интрацитоплазматски вакуоли во две последователни полиња на високо зголемување). Кај аденокарциномите задолжително ги наведуваме сите морфолошки примерози на раст во 5-процентни делови. Внимаваме на присуството и на обемот на инвазијата кај лепидичен примерок на раст. За дијагноза на невроендокрините тумори ни е потребен имунохистохемиски доказ за невроендокрин фенотип.

5. Односот кон висцералната плевра е прогностички важен. Висцерална плевра прерасната со тумор или зафатена плевра значат повисок T.
6. Локална инвазија во соседните анатомски структури мора да биде наведена (париетална плевра, граден сид, големи крвни садови, перикард, меидјастинално мрсно ткиво).
7. Сателитски туморски нодули (T3) се туморски депозити во ист резен како и примарниот тумор и се оддалечени од него повеќе од 5 мм. Туморските депозити со иста морфологија во друг резен на иста страна (T4) или во другото белодробно крило (M1a) се сметаат за метастази. Во случај на синхрони тумори го определуваме TNM стадиумот за секој одделно.
8. Во случај на неодајуватно лекување во ресецираниот примерок на туморот треба да се определи делот на зачуваниот витален тумор. Кон тоа мора да биде соодветно приспособено земањето на примерок од туморот. TNM стадиумот на крајот на наодот го изразуваме со ур. Во случај на целосен одговор (нема зачуван витален тумор во ресектатот) стадиумот е урT0.
9. Ширењето на туморот во лимфните јазли определува N стадиум. Наведувањето на зафатената жожа на лимфни јазли е поважно од бројот на лимфните јазли, зафатени со туморот. Со тумор непосредно зафатен лимфен јазол (вообичаено интрапулмонална) се смета за позитивна. Ако со неморфолошки методи (вообичаено имунохистохемиски) докажеме изолирани туморски клетки или групи на туморски клетки <0.2 мм, стадиумот е N0.
10. Ресекциските површини ги вклучуваат бронхијата и хранопроводот и крвниот сад и во случај на дополнителни ресекции уште и паренхимот на белите дробови, сидот на градниот кош и медијастинумот.
11. Ако во примерок на ресециран тумор извршиме тестирања на предиктивни биомаркери (на пр. EGFR, ALK, ROS1 ...), резултатот го наведуваме во наодот.
12. Го земаме предвид SNOMED кодирањето и важечката TNM класификација.
13. Препорачани, но незадолжителни податоци во наодот се следните, коишто научно се многу слабо поткрепени или за нив нема општа согласност, единствено мислење:
 - Диференцијација на карицномот, односно хистолошко градирање за сквамозен карцином.
 - Перинервална и васкуларна инвазија.
 - Големина на туморот во сите димензии.
 - За N1 лимфните јазли одделно наведување дали станува збор за директна инфилтрација со туморот или метастази.
 - Ширење на туморот преку обвивката на лимфните јазли.
 - Присуство на оштетувања на белите дробови, предизвикани од азбест, коешто е ризичен фактор за настанување на карцином на белите дробови и може да има правни последици.

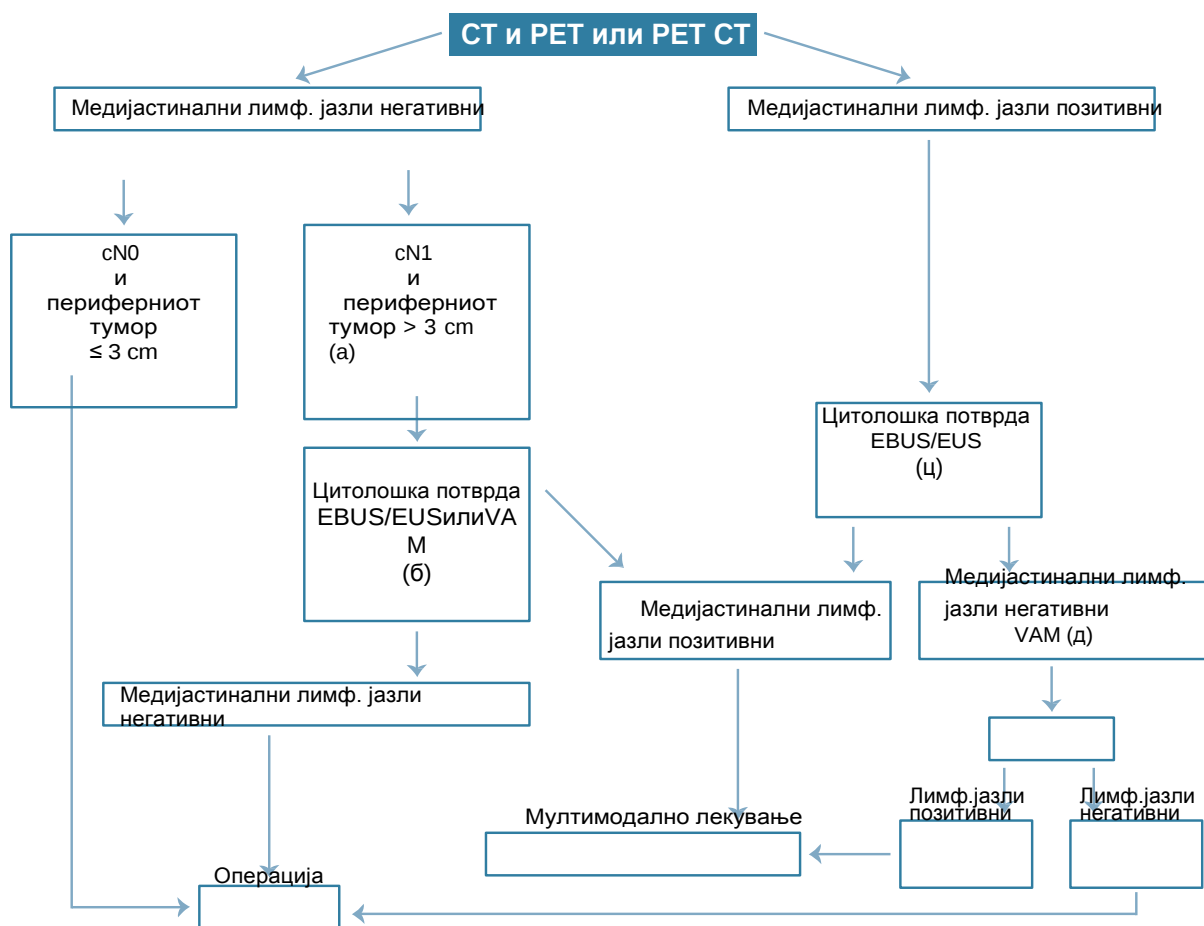
- Ако во плевралниот лават, којшто ќе го добиеме при операцијата, докажеме карциномски клетки, ресекцијата може да се означи како R1.

Прилог 4 Скала на клиничката ефикасност на системско лекување кај дисеминиран рак на белите дробови (приспособено според ESMO – MCBS)^{205, 320–323}

Шема на лекување	Истражување	Контрола	Придобивка (разлика или среден PFS)	Степен според MCBS
pembrolizumab (PD-L1 ≥ 50 %)	KEYNOTE 024 ¹⁶⁵	платина двојник	OS 15,8 m	5
pembrolizumab + platina – pemetrexed	KEYNOTE 189 ¹⁶⁶	платина-pemetrexed	OS 3,0 m	4
pembrolizumab (PD-L1 ≥ 1 %)	KEYNOTE-010 ¹⁷⁸	docetaxsel	OS 1,9 m	5
nivolumab	CheckMate 017 ¹⁷⁶	docetaxsel	OS 3,2 m	5
nivolumab	CheckMate 057 ¹⁷⁵	docetaxsel	OS 2,8 m	5
atezolizumab	OAK ¹⁷⁷	docetaxsel	OS 4,2 m	5
pemetrexed-cisplatin	Scagliotti JCO 2008 ¹⁷²	gemcitabin-cisplatin	OS 1,4 m	4
erlotinib	Optimal/ CTONG0802 ¹⁹¹	karboplatin-gemcitabin	PFS 8,5 m	4
	Eurtac ¹⁹¹	платина двојник	PFS 4,5 m	4
gefitinib	IPASS ¹⁹¹	karboplatin-paklitaxsel	PFS 3,3 m	4
afatinib	LuxLung 3 ¹⁹¹	pemetrexed-cisplatin	PFS 4,2 m	4
osimertinib	AURA3 ¹⁹⁶	pemetrexed-platina	PFS 5,7 m	4
osimertinib	FLAURA ¹⁹⁵	gefitinib ali erlotinib	PFS 8,7 m	4
krizotinib	PROFILE 1014 ¹⁹⁷	pemetrexed-cisplatin	PFS 3,9 m	4
	PROFILE 1007 ³¹³	pemetrexed или docetaxsel	PFS 4,7 m	4
krizotinib	PROFILE 1001 ³¹⁴	без	среден PFS 19,2 m	3
dabrafenib trametinib	Planchard ²¹⁴	без	среден PFS 10,9	2
ceritinib	ASCEND 5 ²⁰⁴	pemetrexed или docetaxsel	PFS 3,8 m	4
	ASCEND 4198	платинс двојник	PFS 8,5 m	4
alektinib	ALUR ³¹⁵	pemetrexed ali docetaxsel	PFS 8,2 m	4
	ALEX ²⁰¹	krizotinib	PFS 15,3 m	4
Палијативно лекување –хемотерапија	Temel NEJM 2020 ²²²	хемотерапија	OS 2,7 m	4
Bevacizumab – erlotinib	JO25567 ³¹⁶	erlotinib	PFS 6,3 m	3
bevacizumab – karbo-platin – paklitaxsel	Sandler NEJM 2006 ¹⁸⁵	karboplatin-paklitaxsel	OS 2,0 m	2
nintedanib – docetaxsel	LUME-Lung1 ¹⁸⁸	docetaxsel	OS 2,0m	2

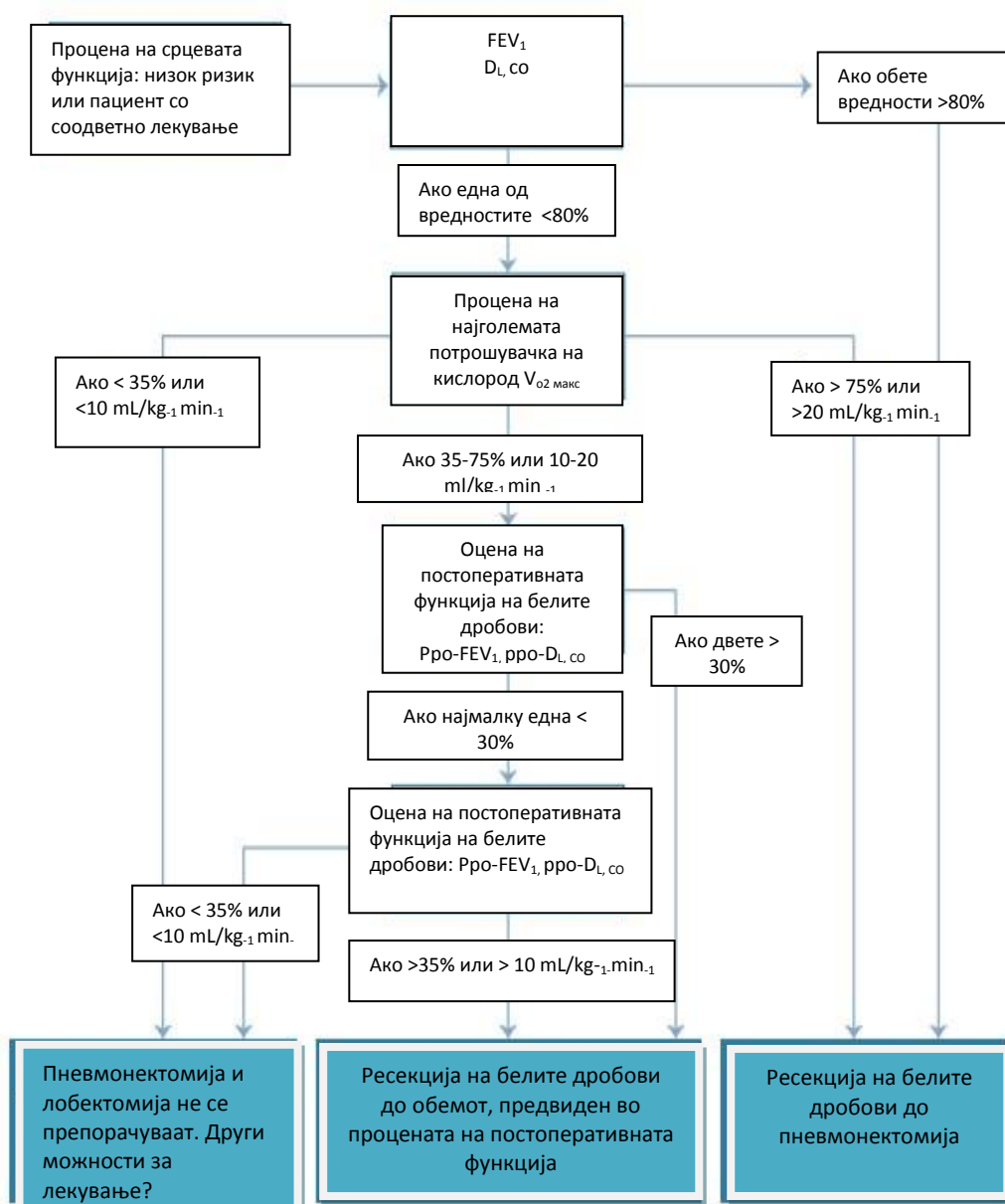
VIII АЛГОРИТМИ

1.Алгоритам за дијагностика на локорегионални лимфни јазли кај пациенти со неметастански неситноклеточен рак на белите дробови

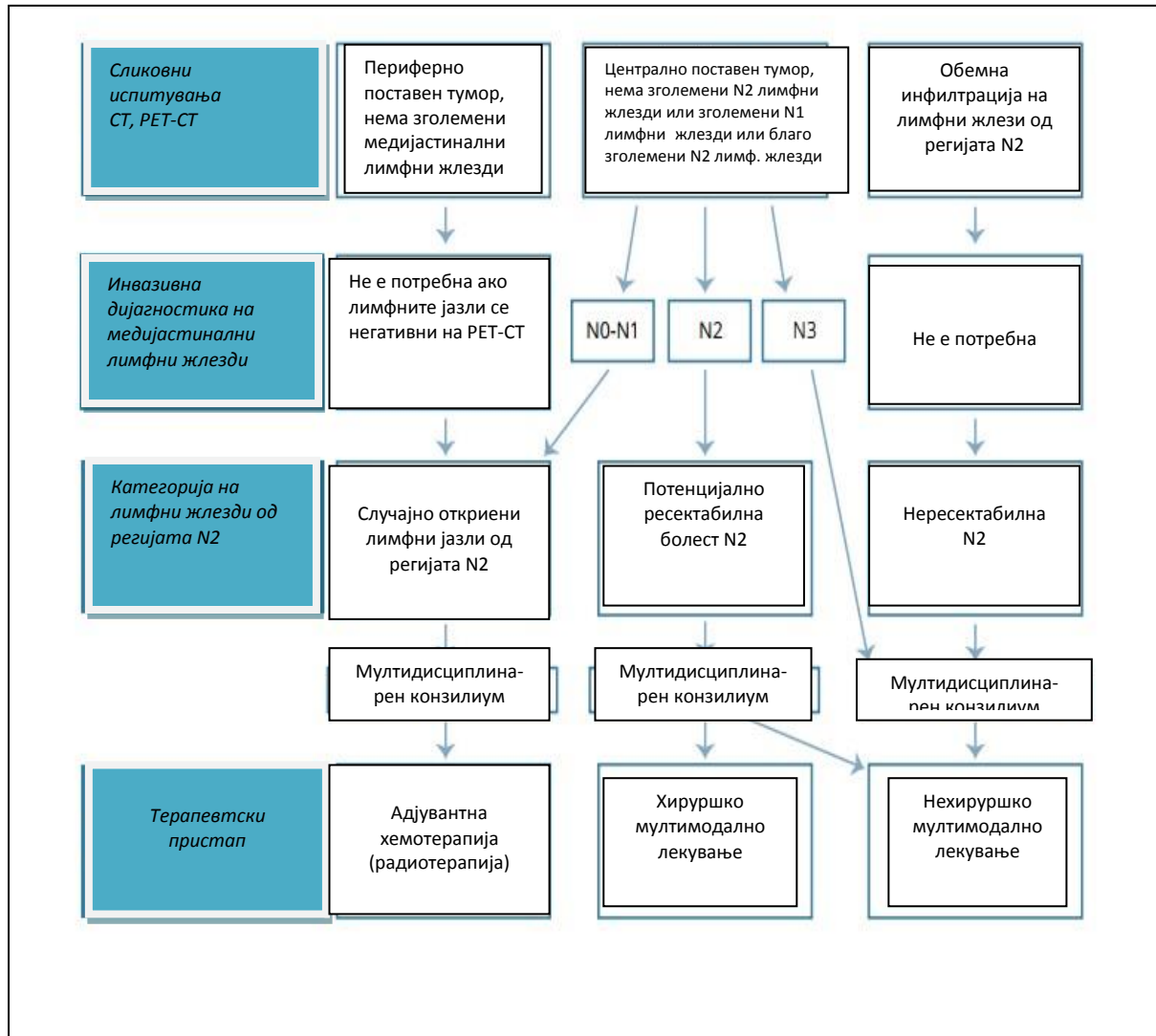


- а): кај тумори > 3 cm (пред сè кај аденокарциноми со висока метаболна активност) е потребна инвазивна дијагностика
- б): зависно од локалното стручно знаење, да се почитуваат минималните барања за определување на стадиумот
- ц): ендоскопските техники се минимално инвазивни и се првиот избор, ако има можност
за EBUS/ EUS тенкоиглена аспирација
- д): поради високата прогностичка предиктивна вредност по ^{18}F -FDG PET CT-позитивни или по CT-зголемени медијастинални имфни јазли во случај на негативен наод со EBUS/EUS се препорачува видео асистирана медијастиноскопија(VAM)

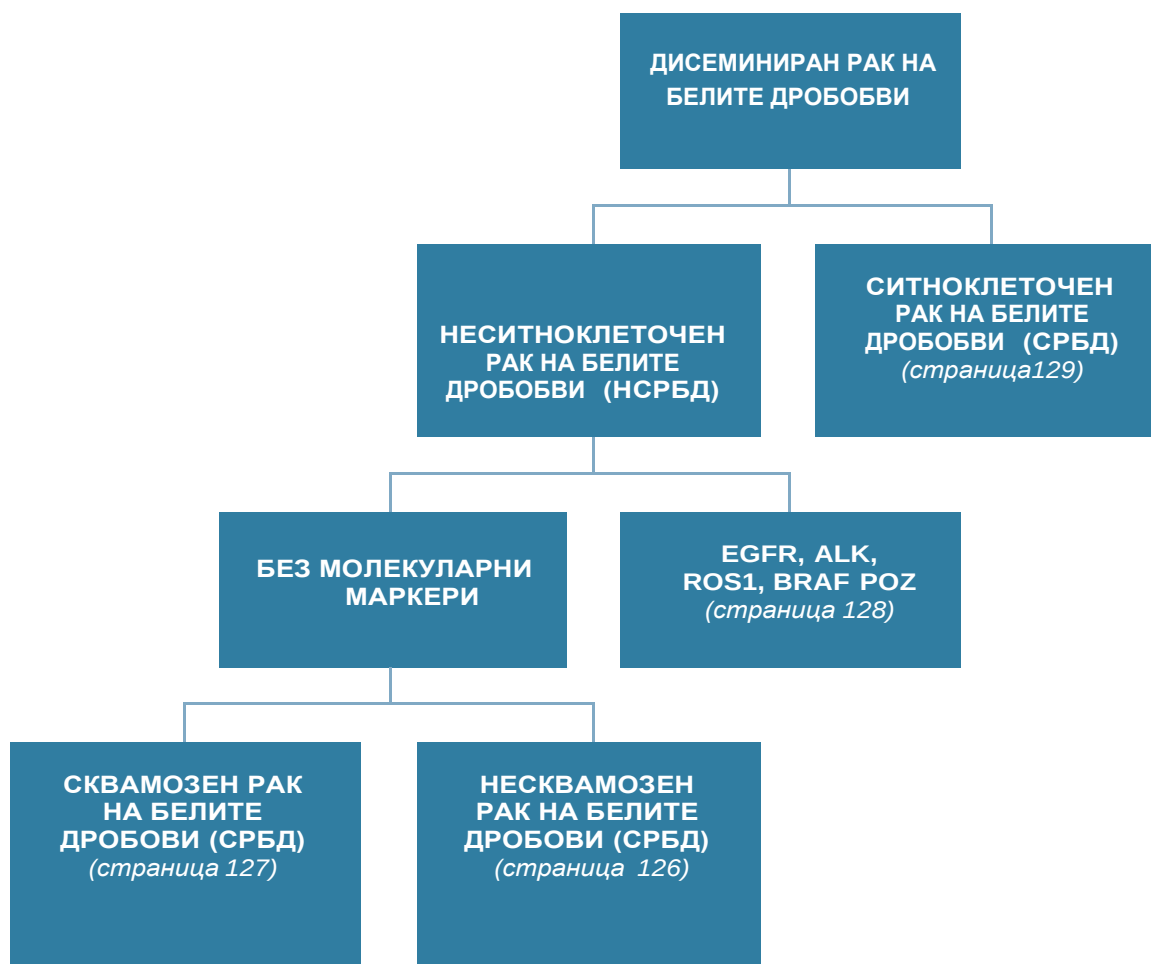
2. Алгоритам за процена на кардиореспираторната резерва пред ресекција кај пациенти со белодробен тумор⁵⁸



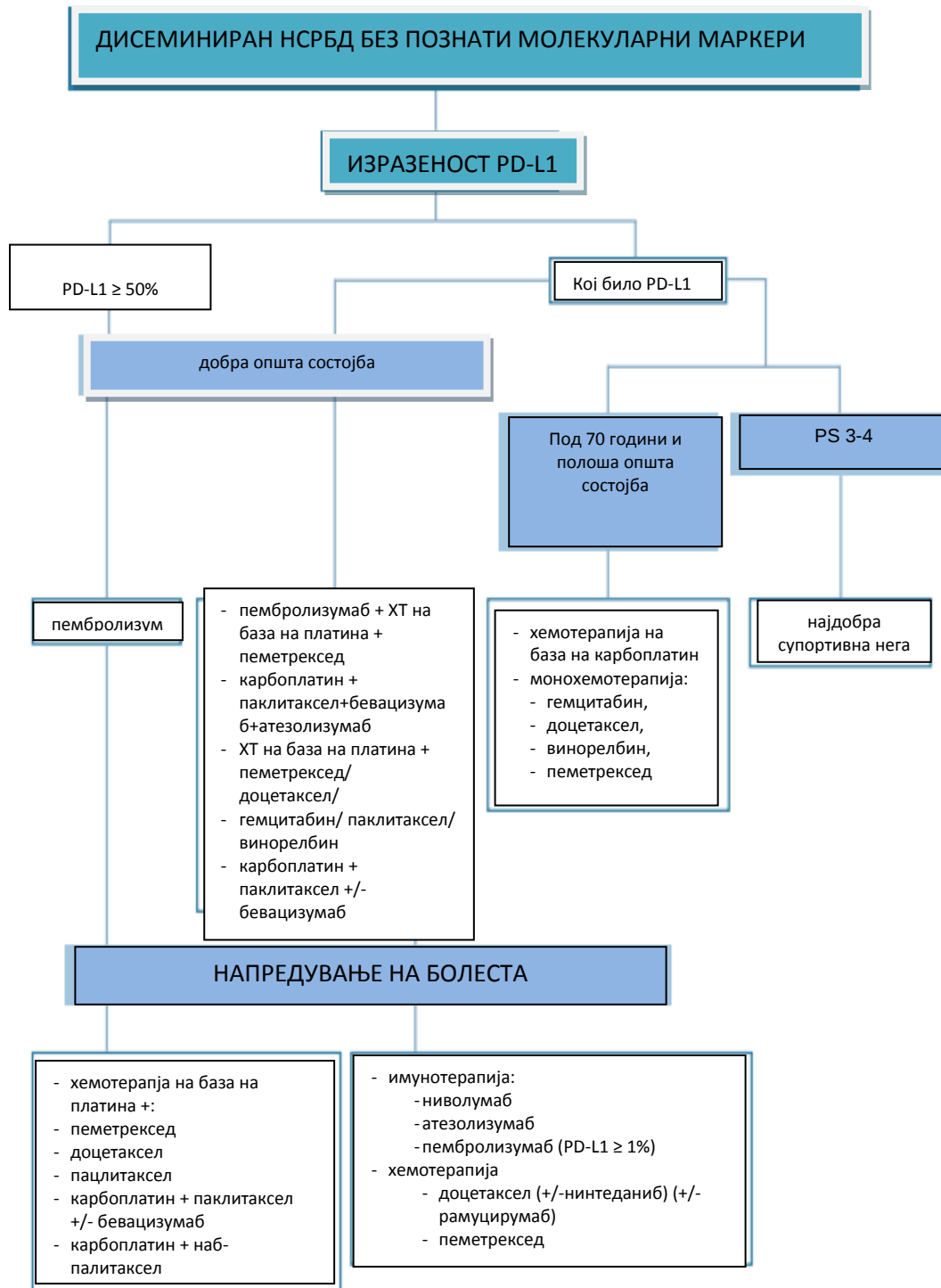
3.Алгоритам за третман на пациенти со локално напреднат неместаатски неситноклеточен рак на белите дробови



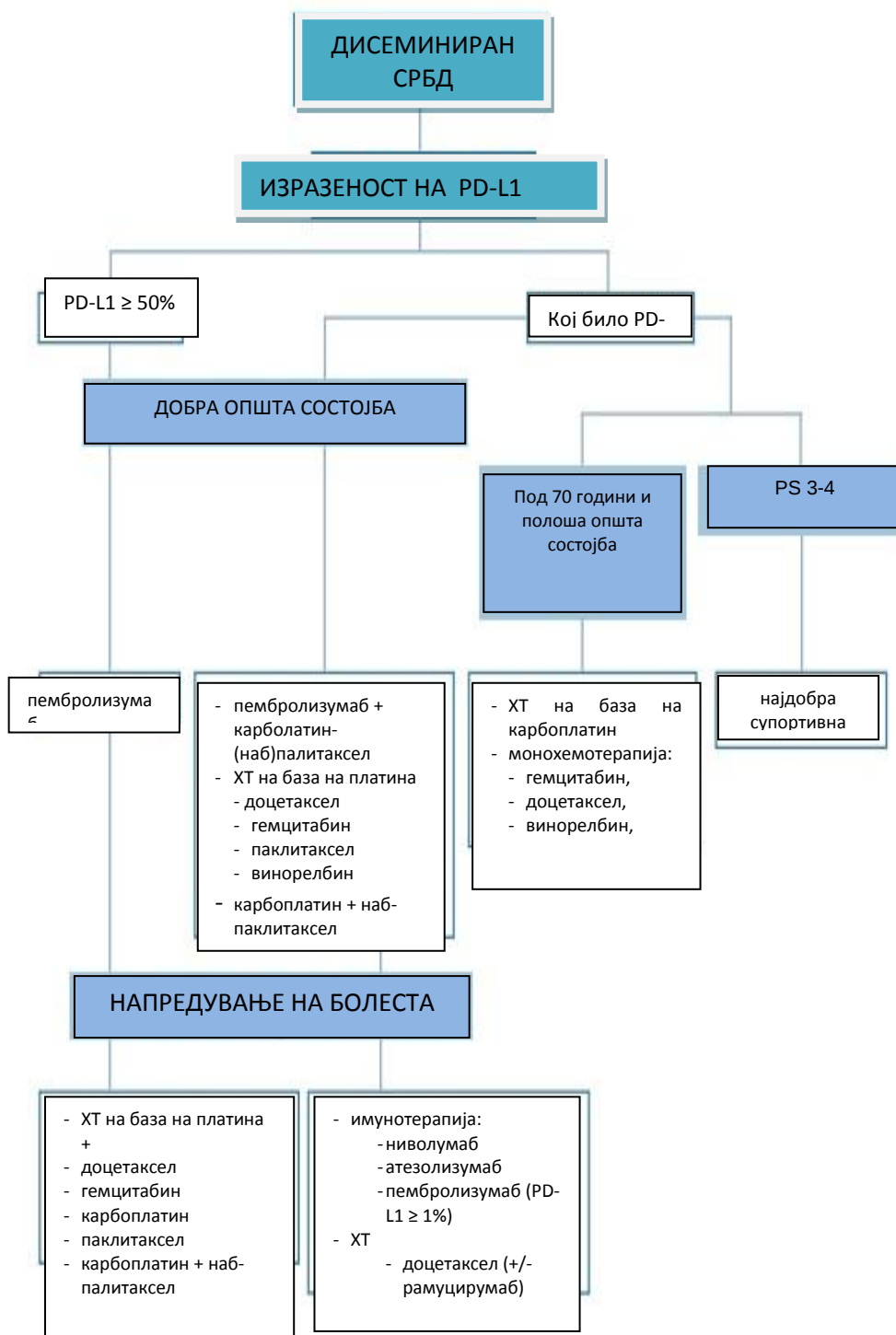
4.Алгоритам за системско лекување на дисеминиран рак на белите дробови



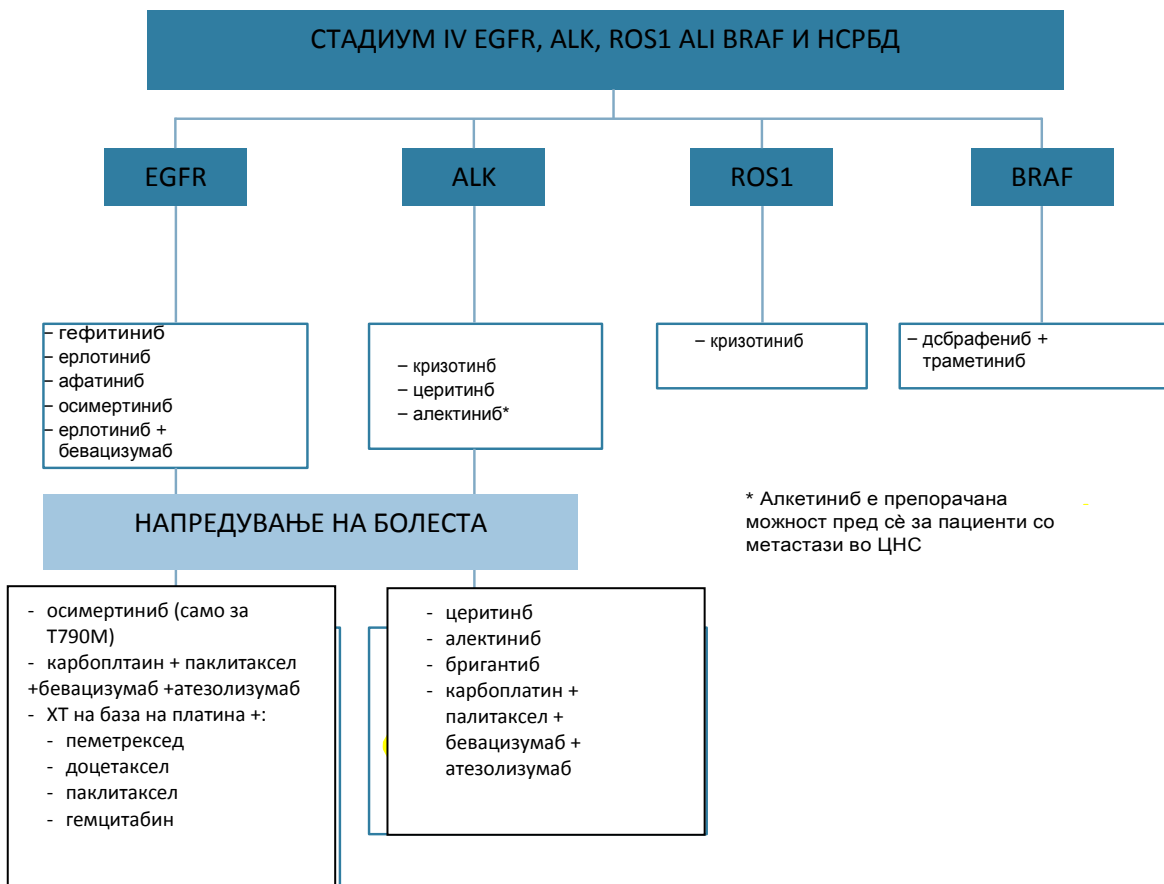
5. Алгоритам за системско лекување на дисеминиран несквамозен рак на белите дробови без познати молекуларни маркери



6. Алгоритам за системско лекување на дисеминиран сквамозен рак на белите дробови



7. лгоритам за систематско лекување на дисеминиран неситноклеточен рак на белите дробови позитивен на EGFR, ALK, ROS1 и BRAF



8. Алгоритам за лекување на ситноклеточен рак на белите дробови

