

# **РАК ЛЕГЕНІ**

**Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах**

**2014**

### Мультидисциплінарна робоча група

- Седаков І.Є. Головний лікар Донецького обласного протипухлинного центру, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України – координатор груп спеціальності «Онкологія», д.мед.н., професор
- Ліщишина О.М. Директор Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст.н.с.
- Ганул В.Л. Науковий керівник відділення пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку МОЗ України, д.мед.н., професор, член.-кор. НАН і НАМН України
- Ганул А.В. Провідний науковий співробітник відділення пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку МОЗ України, к.мед.н.
- Зінчук Ю.Д. Головний лікар Новозар'ївської амбулаторії загальної практики – сімейної медицини Старобешівського району Донецької області
- Калабуха І.А. Завідувач відділення торакальної хірургії Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, д.мед.н., професор
- Колеснік О.П. Завідувач відділення торакальної хірургії Запорізького обласного клінічно-онкологічного диспансеру, доцент кафедри онкології Запорізького державного медичного університету, к.мед.н.
- Ковальчук І.В. Головний лікар Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, головний позаштатний спеціаліст Департаменту ОЗ ЛОДА з клінічної онкології
- Кузнецова Л.Н. Заступник Генерального директора з організаційно-методичної роботи ККЛПЗ «Донецький обласний протипухлинний центр»
- Курій І.І. Завідувач консультативної клініки Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, головний онколог міського управління охорони здоров'я м.Львів
- Малюга В.Д. Головний лікар Калинівської амбулаторії загальної практики – сімейної медицини Васильківського району Київської області
- Матюха Л.Ф. Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України – координатор груп спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина», завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, д.мед.н., професор
- Осинський Д.С. Заступник головного лікаря Київського міського клінічного онкологічного центру, головний позаштатний спеціаліст з

онкології Головного управління охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації, к.мед.н.

- Парамонов В.В. Головний лікар Черкаського обласного онкологічного диспансеру
- Смоланка І.І. Завідувач відділення пухлин грудної залози і її реконструктивної хірургії Національного інституту раку МОЗ України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Онкохірургія», д.мед.н., професор
- Ткаченко М.М. Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України – координатор груп спеціальності «Радіологія», завідувач кафедри радіології та радіаційної медицини, д.мед.н., професор
- Топчій Т.В. Професор кафедри радіології та радіаційної медицини НМУ ім. О.О.Богомольця, д.мед.н., професор
- Фещенко Ю.І. Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Пульмонологія та фтизіатрія», директор Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, д.мед.н., професор, академік НАМН України
- Шевченко А.І. Завідувач кафедри онкології Запорізького державного медичного університету, д.мед.н., професор

#### **За методичної підтримки та експертизи**

- Горох Є.Л. Начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.техн.н
- Шилкіна О.О. Начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій в сфері охорони здоров'я Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»
- Мельник Є.О. Начальник відділу доказової медицини Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»
- Рубцова Є.І. Провідний фахівець відділу методичного забезпечення новітніх технологій в сфері охорони здоров'я Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»

Державний експертний центр МОЗ України є членом

**Guidelines International Network**  
(Міжнародна мережа настанов)



**ADAPTE (Франція)**  
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



### Рецензенти

- |                |  |
|----------------|--|
| Захаричев В.Д. | Професор кафедри онкології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, д.мед.н., професор                       |
| Фецич Т.Г.     | Завідувач кафедри онкології і радіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.мед.н., професор |

**Перегляд та оновлення настанови – квітень 2017 рік.**

## **ЗМІСТ**

### **Список скорочень**

### **Синтез настанови**

### **Ключові пріоритети**

### **Ключові наукові рекомендації**

### **Методологія**

### **Алгоритми**

#### **1. Епідеміологія**

- 1.1. Вступ
- 1.2. Поширеність захворювання
- 1.3. Мінливість, пов'язана зі статтю
- 1.4. Гістологічні підтипи
- 1.5. Соціально-економічний статут (СЕС)
- 1.6. Етнічні коливання
- 1.7. Стадія і загальний стан пацієнта
- 1.8. Отримане лікування
- 1.9. Вживаність
- 1.10. Послуги, доступні в трастах NHS в Англії та Уельсі
- 1.11. Медична сестра-спеціаліст з раку легені

#### **2. Доступ до послуг та направлення до фахівців**

- 2.1. Важливість ранньої діагностики
- 2.2. Скринінг на рак легені
- 2.3. Направлення та показання до рентгенографії грудної клітки

#### **3. Комунікація**

#### **4. Постановка діагнозу та визначення стадії захворювання**

- 4.1. Вступ
- 4.2. Послідовність дослідження
- 4.3. Ефективність діагностичних досліджень
- 4.4. Організаційні фактори, що мають відношення до діагностики та визначення стадії

#### **5. Радикальна терапія НДКРЛ**

- 5.1. Відбір пацієнтів з НДКРЛ для радикальної терапії
- 5.2. Легенева реабілітація
- 5.3. Варіанти радикальної терапії з пацієнтів з НДКРЛ
- 5.4. Променева терапія
- 5.5. Комбіноване лікування НДКРЛ
- 5.6. Профілактичне опромінення головного мозку (РСІ ) при НДКРЛ

#### **6. Хіміотерапія при НДКРЛ**

#### **7. Лікування дрібноклітинного раку легені (ДКРЛ)**

- 7.1. Визначення стадії ДКРЛ
- 7.2. Оцінка пацієнтів з ДКРЛ

- 7.3. Лікування першої лінії у пацієнтів з обмеженими стадіями ДКРЛ (що відповідає T1-4, N0-3, M0)
- 7.4. Хірургічне лікування пацієнтів з ДКРЛ
- 7.5. Лікування першої лінії для екстенсивних стадій ДКРЛ (що відповідає T1-4, N0-3, M1 a/b)
- 7.6. Лікування другої лінії у пацієнтів з ДКРЛ, які мали рецидив після первинного лікування

## **8. Паліативні втручання, підтримуюча та паліативна терапія**

- 8.1. Загальні симптоми раку легені
- 8.2. Паліативна променева терапія
- 8.3. Лікування ендобронхіальної обструкції
- 8.4. Інші види лікування з паліативною метою
- 8.5. Лікування метастазів у головному мозку
- 8.6. Компресія спинного мозку
- 8.7. Гіперкальціємія, болі в кістках і патологічні переломи
- 8.8. Інші симптоми: втрата ваги, втрата апетиту, утруднене ковтання, втома і депресія

## **9. Подальше спостереження і перспективи пацієнтів**

- 9.1. Перспективи пацієнтів

### **Додатки**

- 1. Опитувальник з оцінки потреб, надісланий до ЛНВ в Уельсі та до керівників закладів з раку легені в Англії
- 2. Підсумок 7-го видання системи TNM у порівнянні з 6-им виданням
- 3. Питання для патогістологів, враховуючи оновлення настанови з раку легені NICE
- 4. Економічна модель для порівняння різних методів діагностичних досліджень для визначення стадії ураження середостіння у хворих на недрібноклітинний рак легені
- 5. Шкала ECOG / Карновського
- 6. Шкали рівнів доведеності і градації рекомендацій
- 7. Глосарій
- 8. Обсяг настанови
- 9. Перелік тем, розкритих у розділах
- 10. Особи та організації, які беруть участь у розробці настанови

## Список скорочень

АПК	Аргоноплазмова коагуляція
ВР	Відносний ризик
ГРН	Група з розробки настанови
ДКРЛ	Дрібноклітинний рак легені
ДІ	Довірчий інтервал
ЕБУЗД	Ендобронхіальне ультразвукове дослідження
ЕББТ	Ендобронхіальна брахітерапія
ЕУЗД	Ендоскопічне ультразвукове дослідження
ЗБТ	Задньообокова торакотомія
ЗГТ	Замісна гормональна терапія
ЗО	Зовнішнє опромінення
ІТК	Інгібітори тирозинкінази
КТ	Комп'ютерна томографія
ЛФ	Локальна форма
МДК	Мультидисциплінарна команда
МДКТ	Спіральна мультидетекторна комп'ютерна томографія
МІП	Максимально інтенсивна проекція
МОТ	М'язова органозберігаюча торакотомія
МРТ	Магнітно-резонансна томографія
НДКРЛ	Недрібноклітинний рак легені
НДКТ	Низькодозова комп'ютерна томографія
ОВПВ	Обструкція верхньої порожнистої вени
ОЗОЛ	Операції зі зменшення об'єму легень
ОФВ1	Об'єм форсованого видиху за 1 сек
ОФЕКТ	Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія
ПЕТ	Позитрон-емісійна томографія
ПРМЛВ	Повний розтин медіастінальних лімфатичних вузлів
ПТВМ	Променева терапія всього мозку
ПФ	Поширена форма
РКД	Рандомізоване клінічне дослідження
СЕС	Соціально-економічний статус
СО	Систематичний огляд
СОТ	Стереотаксичне опромінення тіла
СРХ	Стереотаксична радіохірургія
ТАБ	Трансторакальна аспіраційна біопсія
ТБПБ	Трансbronхіальна пункційна біопсія
ТПБ	Тонкоголчата пункційна біопсія
ТО	Технологія оцінки
УЗД	Ультразвукове дослідження
ФДГ	Фтордезоксиглюкоза
ФДТ	Фотодинамічна терапія
ФЖЕЛ	Форсована життєва ємність легень
АССР	American College of Chest Physicians, Американський коледж пульмонологів
АІС	Adenocarcinoma in situ, Аденокарцінома in situ
АJCC	American Joint Committee on Cancer, Американський об'єднаний комітет з питань раку
ASC	Active supportive care, Активна підтримуюча терапія
BSC	Best supportive care, Належна підтримуюча терапія
BTS	British Thoracic Society, Британське торакальне товариство
CAD	Computer-aided diagnosis, Комп'ютерна програма діагностики
CANISC	Cancer Network Information System Сумru, Інформаційна онкологічна мережа

	Уельсу
CG	Clinical guideline, Клінічна настанова
CHART	Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy, Тривала гіперфракціонована прискорена променева терапія
CPET	Cardiopulmonary exercise test, Серцево-легеневий навантажувальний тест
DLCO	Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, Дифузійна здатність легень щодо оксиду вуглецю
DoH	Department of Health, Департамент охорони здоров'я
DSMB	Data Safety Monitoring Board, Рада з моніторингу даних безпеки
DVH	Dose-volume histogram, Гістограма доза-об'єм
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal growth factor receptor, Рецептор епідермального фактору росту
EMA	European Medicines Agency, Європейське агентство лікарських засобів
ESMO	European Society for medical oncology, Європейське товариство медичної онкології
FTE	Full time equivalent, Еквівалент повної зайнятості
G-CSF	Granulocyte colony-stimulatin factor, Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
GGO	Ground glass opacities, Затемнення типу матового скла
GGN	Ground glass nodule, Лімфовузол по типу матового скла
GRP	Guideline Review Panel, Панель для оцінки рекомендацій
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, Гранулоцитарний макрофагальний колонієстимулюючий фактор
HRQL	Health-related quality of life, Якість життя, пов'язана зі здоров'ям
HTA	Health Technology Assessment, Оцінка технологій в сфері охорони здоров'я
IASLS	International Association for the Study of Lung Cancer, Міжнародна асоціація по вивченню раку легень
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio, Коефіцієнт ефективності додаткових витрат
ICHP	Intensified chemotherapy with hematopoietic progenitors, Інтенсивна хіміотерапія з стовбуровими гемопоетичними клітинами
I-ELCAP	International Early Lung Cancer Action Program, Міжнародна програма ранньої діагностики раку легень
IMRT	Intensity-modulated radiotherapy, Інтенсивна модульована променева терапія
JCCO	Joint Council for Clinical Oncology, Об'єднана рада з клінічної онкології
MIA	Minimally invasive adenocarcinoma, Мінімально інвазивна карцинома
NAEDI	National Awareness and Early Diagnosis Initiative, Національна ініціатива з поінформованості і ранньої діагностики
NCCAC	National Collaborating Centre for Acute Care, Національний центр співпраці у сфері невідкладного лікування
NCC-C	National Collaborating Centre for Cancer, Національний центр співпраці з раку
NCCN	National Comprehensive Cancer Network, Загальна національна онкологічна мережа, США
NCIN	National Cancer Intelligence Network, Національна онкологічна інформаційна мережа
NICE	National Institute for Health and Care Excellence, Національний інститут здоров'я та досконалості медичної допомоги, Великобританія
NHS	National Health Service, Національна служба здоров'я
NIHR	National Institute for Health Research, Національний інститут досліджень в сфері охорони здоров'я
NLCA	National Lung Cancer Audit, Національний аудит з раку легень
NLST	National Lung Screening Trial, Національне дослідження скринінгу на рак легені



ONS	Office for National Statistics, Національна служба статистики
OR	Odds ratio, Відношення шансів
PCI	Prophylactic Cranial Irradiation, Профілактичне опромінення головного мозку
PCT	Primary Care Trusts, Підрозділи первинної допомоги
PTV	Planned target volume, Запланований об'єм мішені
QALY	Quality-adjusted life year, Якість життя з поправкою на рік
RFA	Radio frequency ablation, Радіочастотна абляція
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Настанови шотландської міжуніверситетської мережі
TLCO	Transfer factor for carbon monoxide, Фактор переносу оксиду вуглецю
UICC	Union for International Cancer Control, Міжнародний союз по боротьбі з раком
VALSG	Veterans' Administration Lung Study Group
VATS	Video-assisted thoracic surgery, Торакоскопія під контролем відео
VR	Volume rendered, Об'ємне зображення
WAG	Welsh Assembly Government, Валлійська урядова асамблея

## Синтез настанови

Дана клінічна настанова має рекомендаційний характер і є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови **NICE CG 121. The diagnosis and treatment of lung cancer (updated). Full guideline. April 2011.** Вона оновлює та замінює клінічну настанову NICE 24 (опубліковану у лютому 2005 року).

Нові та оновлені рекомендації стосовно поширеності, діагнозу та визначення стадії, відбору пацієнтів з недрібноклітинним раком легені (НДКРЛ) для радикальної терапії, вибору хірургічної техніки, припинення паління, комбінованого лікування НДКРЛ, лікування дрібноклітинного раку легені (ДКРЛ), лікування ендобронхіальної обструкції, лікування метастазів головного мозку та подальший нагляд і перспективи пацієнта.

Рекомендації позначені як **[2005]**, **[2011]** чи **[Нове 2011]**:

**[2005]** означає, що доказова база не оновлювалася й не переглядалася з 2005 року.

**[2011]** означає, що доказова база переглядалася, але до рекомендації не були внесені зміни.

**[Нове 2011]** означає, що доказова база переглядалася, а рекомендація була оновлена або додана.

Вміст інших розділів не був оновлений після публікації першого видання настанови. Зверніть увагу, що це є частковим оновленням існуючої настанови, з поєднанням нових та старих розділів. Існують відмінності між стилями формулювання рекомендацій 2005 та 2011 років. Це пов'язано зі зміною стилю формулювання рекомендацій NICE порівняно з 2005 роком.

Окремі положення цієї настанови адаптовані з наступних інформаційних джерел:

**SIGN 80. Management of patients with lung cancer. February 2005.**

**NCCN Lung Cancer Screening 2012.**

**The ESMO Clinical Practice Guidelines 2013**

Настанови, засновані на доказах, використані при розробці медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги хворим на рак легені, можуть бути застосовані при наданні первинної, вторинної та високоспеціалізованої медичної допомоги, а також при удосконаленні регіональних стандартів та інших нормативних документів.

Дану клінічну настанову пропонується розглядати як інформаційне джерело для вибору діагностичної та лікувальної тактики при лікуванні пацієнтів на рак легені Певні відхилення можливі, але вони мають бути обґрунтовані відповідним чином – консиліумом фахівців на чолі з керівником відділення.

## Ключові пріоритети

1. Громадськість повинна бути краще інформована про симптоми і ознаки, характерні для раку легені, через скоординовану кампанію з підвищення поінформованості населення. **[2005]**
2. Упевніться, що спеціально навчена медична сестра з раку легені завжди наявна на усіх стадіях лікування для підтримки пацієнтів та тих, хто за ними доглядають. **[нове 2011]**
3. Виберіть дослідження, які дають найбільш повну інформацію про діагноз і визначення стадії захворювання з мінімальним ризиком для пацієнта. Подумайте, перш ніж виконувати тест, який дає змогу лише встановити діагноз раку легені, в той час як інформація про стадію захворювання також необхідна для визначення тактики лікування. **[нове 2011]**
4. Запропонуйте ПЕТ-КТ (позитрон-емісійну томографію - комп'ютерну томографію), трансбронхіальну пункційну біопсію (ТБПБ) під ендобронхіальним УЗ контролем, чи тонкогочату пункційну біопсію (ТПБ) під ендоскопічним УЗ контролем або ТБПБ без УЗ контролю, як початковий діагностичний тест для пацієнтів з середньою вірогідністю злякисного ураження середостіння (лімфатичні вузли 10 - 20 мм максимальна коротка вісь на КТ), які потенційно підходять для радикальної терапії. **[нове 2011]**
5. Запропонуйте пацієнтам з НДКРЛ, до яких може бути застосоване радикальне лікування, лобектомію (відкриту чи торакаоскопічну) як основний варіант лікування. У випадку пацієнтів з граничною придатністю та меншими пухлинами (T1a-b, N0, M0 за системою TNM див. Додаток 3), розгляньте можливість паренхіматозних органозберігаючих операцій на легенях (сегментектомія або клиновидна резекція) при можливості досягти повної резекції. **[Нове 2011]**
6. Радикальна променева терапія показана пацієнтам з НДКРЛ I, II або III стадії, які мають задовільний загальний стан (ВООЗ 0, 1 див. Додаток 5) і чиє захворювання може піддаватися лікуванню променевою терапією без зайвого ризику пошкодження нормальних тканин<sup>1</sup>. **[2005]**
7. Упевніться, що усі пацієнти, які потенційно підходять для комбінованого лікування (хірургічне втручання, променева терапія та хіміотерапія у будь-якій комбінації) оглянуті торакальним онкологом та торакальним хірургом. **[2005]**
8. Забезпечте огляд пацієнта з ДКРЛ торакальним онкологом впродовж одного тижня з моменту прийняття рішення про початок лікування. **[Нове 2011]**
9. Кожна онкологічна мережа повинна забезпечити швидкий доступ до команди, здатної провести інтервенційне ендобронхіальне лікування. **[Нове 2011]**
10. Призначте усім пацієнтам зустріч зі спеціалістом щодо подальшого нагляду впродовж 6-ти тижнів з моменту припинення лікування аби обговорити поточний догляд. В подальшому запропонуйте регулярні зустрічі замість того, аби сподіватися, що пацієнт сам звернеться, коли з'являться симптоми. **[Нове 2011]**

<sup>1</sup> Група з розробки настанови (ГРН) усвідомлює, що технології радіотерапії удосконалилися порівняно з 2005 роком, і центри залюбки запропонують дані технології (стереотаксична променева терапія та 4-D планування) пацієнтам. Дані технології мають переваги у зменшенні ризику пошкодження нормальних тканин (відносно використання оцінок типу V20).

## **Ключові наукові рекомендації**

**1. Подальші дослідження повинні бути переведені у фактори, що прогнозують успішний результат лікування. Дослідження повинні включати в себе параметри відповідності та функціональну візуалізацію.**

Незважаючи на численні дослідження прогностичних факторів, щодо позитивних наслідків радикального лікування, все ще не ясно, як це стосується пацієнтів з граничною придатністю. Для того, щоб оцінка придатності пацієнта була надійною, послідовною й осмисленою, місце навантажувального тестування, тестування функції легень і функціональної візуалізації повинні бути чітко визначені належним чином структурованими дослідженнями.

**2. Необхідно розглянути можливість залучення пацієнтів з однією невеликою зоною ураження N2 для дослідження з хірургічним втручанням з або без комплексного лікування. Результати повинні включати в себе смертність і 5-річну виживаність.**

Декілька рандомізованих клінічних досліджень (РКД), що були оцінені в цій настанові, показали, що хірургічне втручання в рамках комплексного лікування не погіршує прогноз у пацієнтів з ураженням N2. Однак, ці дослідження не проводять відмінності між пацієнтами, чий стан може покращитися після хірургічного втручання (обмежена кількість задіяних вузлів і/або одна уражена ділянка), і пацієнтами з більш розширеною зоною ураження і потенційно менш сприятливою природою (багато вузлів задіяні і/або кілька зон ураження). Подальші дослідження необхідні для встановлення ролі хірургії в цій різномірній групі.

**3. Дослідження повинні проводитися на користь легеневої реабілітації, оптимізації фармакотерапії та розширення програм з відновлення до і після операції. Результати повинні включати смертність, виживаність, легеневі ускладнення, оцінки функції легень та якості життя (в тому числі оцінка EQ-5D).**

Існує ряд доказів, що легенева реабілітація, оптимізація фармакотерапії і розширена програма відновлення є ефективними для пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання з різних причин, але не для пацієнтів, які перенесли операцію з приводу раку легені. Задовільний функціональний стан до хірургічного втручання і здатність пацієнта до відновлення після операції є ключовими факторами успіху лікування раку легені. Повинна бути оцінена ефективність заходів щодо поліпшення цих чинників.

**4. Дослідження мають бути розглянуті стосовно ескалації дозування в радикальній променевої терапії, включаючи стереотаксичне опромінення тіла (СОТ). Результати повинні включати в себе смертність, легеневі ускладнення, оцінки функції легень та якості життя (в тому числі оцінка EQ-5D).**

В області технологічного забезпечення променевої терапії відбулися технологічні досягнення, які дозволили променевої терапії більш точно доставатися пухлини і, отже, бути менш шкідливою для нормальних тканин. Це дозволило розробити нові режими, в тому числі СОТ, які не були оцінені адекватно стосовно їх ефективності та токсичності.

**5. Рандомізовані контрольовані дослідження повинні бути проведені, щоб перевірити вагомість методів променевої діагностики та інших заходів у сфері контролю за реакцією і рецидивом захворювання.**

Пацієнти з раком легені мають високий рівень рецидивів, навіть якщо отримали радикальне лікування. Невідомо, чи методи променевої діагностики та інші заходи в рамках подальшого нагляду можуть поліпшити результати з раннього виявлення рецидиву. Тому жодні тверді рекомендації не можуть бути зроблені щодо їх планування та використання. Це питання має бути адресоване через правильно плановані клінічні дослідження.

## Методологія

### Вступ

Даний розділ визначає методи, використані для створення рекомендацій для клінічної практики, які представлені у наступних розділах даної оновленої настанови. Ці методи відповідають вимогам, встановленим Національним інститутом здоров'я та досконалості медичної допомоги (NICE) в методиці «The Guideline Development Process – Information for National Collaborating Centres and Guideline Development Groups» (доступна за адресою [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

### Оновлення клінічної настанови NICE

Настанова 2005 року була розроблена National Collaborating Centre for Acute Care (NCCAC) з використанням методики, рекомендованої NICE в той час. Настанови, розроблені NICE, друкуються з урахуванням того, що вони будуть оновлені, коли необхідно.

У березні 2007 року NICE звернувся до National Collaborating Centre for Cancer (NCC-C) для здійснення перегляду стосовно потреби та обсягу оновлення оригінальної настанови з раку легені відповідно до процесу розробки настанови, визначеним у «NICE guidelines manual» 2007 року видання (NICE 2007). Критерії рішення про оновлення настанови визначені у посібнику з розробки настанов і потребують пошуку нової доказової бази, використовуючи версії оригінальних пошукових стратегій, та пошуку поглядів медичних спеціалістів та пацієнтів для визначення будь-якої зміни у практиці або додаткових друкованих вагомих доказів. Детальна методологія, використана NCC-C та групою з розробки настанови (ГРН) під час оновлення настанови з раку легені, представлена у даному розділі.

Дана настанова включає і оновлення тем, що містилися у настанові 2005 року, і нові теми, визначені експертною групою та партнерами. В результаті рекомендації в настанові будуть мати один з наступних виглядів:

- Рекомендації з оригінальної настанови 2005 року, які не були оновлені, відмічені як **[2005]**.
- Рекомендації з настанови 2005 року, які були оновлені, але не були змінені, відмічені як **[2011]**.
- Рекомендації з настанови 2005 року, які були оновлені і переглянуті, відмічені як **[Нове 2011]**.
- Рекомендації з нових тем також відмічені як **[Нове 2011]**.

### Що таке клінічна настанова?

Настанова – це рекомендації з лікування людей в конкретних клінічних умовах та обставинах, від профілактики і самопомоги до первинної, вторинної медичної допомоги та більш спеціалізованих закладів. Клінічна настанова NICE базується на найкращих доступних доказах клінічної та економічної ефективності, та розроблена з метою допомоги медичним працівникам та пацієнтам робити свідомий вибір щодо належної медичної допомоги. Хоча настанови надають допомогу спеціалістам охорони здоров'я, вони не можуть замінити їх знань і навичок. Клінічні настанови, розроблені NICE, призначені для Національної служби здоров'я (NHS) Великобританії, Уельса та Північної Ірландії.

National Collaborating Centres є незалежними від уряду та охоплюють співробітництво між різноманітними академічними інститутами, професійними медичними закладами та відповідними органами, що опікуються пацієнтами. У березні 2007 року NICE звернувся з питанням до NCC-C, чи потрібно оновлювати настанову 2005 року. NCC-C був офіційно

запрошений для оновлення теми «Діагностика та лікування раку легені» у жовтні 2007 року як частина сімнадцятої хвилі робочої програми NICE. Проте, процес розробки настанови офіційно розпочався у лютому 2009 року, коли з'явилися достатні можливості в NCC-S.

### **Для кого призначена настанова?**

Ця настанова не включає рекомендації, які охоплюють кожну деталь діагнозу та лікування раку легені. Замість цього в настанові спробували зосередитися на тих областях клінічної практики, які є (I), добре відомими, а відповідно, не дискусійними чи сумнівними; (II), де є ідентифіковані практичні зміни; (III), де є відсутність доказів високої якості; або (IV), де настанова NICE, вірогідно, буде мати великий вплив. Більше деталей того, яким чином це було досягнуто, представлено далі в розділі “Розробка проблем, які базуються на клінічних доказах”.

Ця настанова має відношення до всіх медичних працівників, які контактують з пацієнтами з раком легені, а також до пацієнтів та їх опікунів. Також очікується, що настанова буде мати значення там, де буде задіяна в клінічному управлінні як для первинного, так і вторинного рівня медичної допомоги, для забезпечення гарантій, що відповідні заходи щодо адекватного надання медичних послуг цій групі пацієнтів впроваджуються на місцях.

### **Урегульовані положення настанови**

Наступні завдання були отримані в якості сімнадцятої хвилі робочої програми NICE: «Оновити клінічну настанову 24 (CG 24) з діагностики та лікування раку легені».

### **Участь партнерів**

Ключем до розвитку всіх посібників NICE є відповідні медичні організації та організації пацієнтів/опікунів, які реєструються як партнери. Деталі цього процесу можуть бути знайдені на веб-сайті NICE, або в документі “NICE guidelines manual” (NICE 2009). Коротко кажучи, їх вклад полягає в коментуванні положень проекту посібника, наданні відповідних доказів та коментуванні робочої версії посібника до закінчення консультативного періоду.

## **Процес створення настанови – хто розробляє настанову?**

### **Короткий огляд**

Створення цієї настанови базується на методах, які в загальних рисах окреслені в документі “NICE guidelines manual”. Команда медичних працівників, юристів та технічних експертів, відома як ГРН, за підтримки співробітників NCC-S, взялася за створення цього клінічного посібника. Основні кроки в процесі розробки настанови перераховані та обговорені нижче:

- рішення стосовно потреби та обсягу оновлення
- використовуючи урегульовані положення, проведені узагальнення, які відображаються змістом посібника
- створення групи розробки настанови
- розробка клінічних питань
- систематичний пошук доказів
- критична оцінка доказів
- приєднання клініко-економічних доказів
- очищення та синтез доказів та написання рекомендацій
- прийняття рекомендацій
- структурування та написання посібника
- оновлення посібника.

### **Рішення стосовно того, чи оновлювати настанову 2005 року**

NCC-C зібрали експертну наглядову групу, яка включала медичних фахівців, пацієнтів та їх опекунів, аби оцінити чи потребує настанова 2005 року оновлення.

Членам групи було запропоновано визначити, які з рекомендацій, що містяться в клінічній настанові потребують оновлення і дати коротке пояснення щодо причин для цього. Членам також було запропоновано представити список нових ключових клінічних питань, які повинні бути розглянуті. Група експертів також обговорила будь-які відповідні нові дані, визначені в пошуку літератури NCC-C. Повний звіт про роботу експертної групи був відправлений в NICE в липні 2007 року і був обговорений виконавчою радою у вересні 2007 року. Грунтуючись на цій інформації, NICE офіційно запросив NCC-C, щоб провести повне оновлення настанови з раку легені 2005 року в жовтні 2007 року.

### **Рамки настанови**

Рамки настанови були підготовлені головою ГРН та провідним клініцистом і співробітниками NCC-C відповідно до процесів, встановлених в документі «NICE guidelines manual» (NICE, 2007). Рекомендації експертів консультативної групи були ретельно розглянуті і надалі включені в сферу, де це необхідно. Мета визначення рамок полягала в наступному:

- визначити цілі та обсяг настанови, щоб робота залишалася в межах пріоритетів, погоджених NICE і NCC-C і компетенції, встановленої Департаментом охорони здоров'я
- інформувати фахівців і громадськість про очікуваний зміст настанови
- забезпечити огляд контингенту населення та медичних установ, які настанова буде включати в себе або виключати
- визначити ключові клінічні питання, які будуть розглянуті у настанові
- повідомити про розвиток клінічних питань та стратегії пошуку.

Рамки настанови були темою чотирьохтижневих консультацій із зацікавленими сторонами відповідно до методики, встановленої NICE в «guidelines manual» (NICE, 2007). Повні рамки настанови представлені у Додатку 8. Під час консультацій рамки настанови були розміщені на веб-сайті NICE ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)). Зареєстровані організації та зацікавлені сторони могли залишити коментарі у NICE Guideline Review Panel (GRP). Більш детальна інформація про GRP також може бути знайдена на сайті NICE. NCC-C і NICE розглянули рамки настанови у світлі отриманих зауважень, рамки були переглянуті GRP, підписані NICE і розміщені на веб-сайті NICE.

### **Група розробників настанови (ГРН)**

ГРН з раку легені була прийнята на роботу у відповідності до існуючого NICE протоколу, як викладено в документі “NICE guidelines manual” (2007). Першим кроком було призначення керівника та провідного клініциста. Для обох посад були розміщені рекламні об'яви. Кандидатам до того, як запропонувати посаду, було неофіційно організовано інтерв'ю. Директор NCC-C, керівник ГРН та провідний клініцист склали список спеціалістів, які мають бути представлені в ГРН. Запити щодо призначень були відіслані в головні зацікавлені організації та організації пацієнтів/благодійні заклади (див. Додаток 10.2). Окремі члени ГРН були відібрані директором NCC-C, керівником ГРН та провідним клініцистом на основі їх анкетних даних. Методика створення посібника була підтримана співробітниками NCC-C, які забезпечували пошук літератури щодо клінічних та економічних даних в сфері охорони здоров'я, розгляд та представлення доказів ГРН, методичне забезпечення та сприяння складанню посібника. На початку розробки посібника всі інтереси членів ГРН були зареєстровані в стандартній деклараційній формі, яка охоплювала консультування, оплату праці, пакети акцій, стипендії або іншу підтримку від галузей охорони здоров'я. На всіх



подальших засіданнях ГРН члени групи виявляли нові конфлікти інтересів, які завжди реєструвалися (див. Додаток 10.1).

Члени ГРН, які розробляли настанову 2005 року, вказані у Додатку 10.1.

### **Засідання групи розробників настанови**

За період з 12 лютого 2009 року по 24 червня 2010 року було проведено сім засідань ГРН. Під час кожного засідання ГРН (яке проходило впродовж однієї або двох діб), члени групи розглядали клінічні питання, а також клінічні і економічні дані, оцінювали їх та формулювали рекомендації. Зазвичай на кожному засіданні проблеми, пов'язані з взаємовідносинами між пацієнтом/опікуном та послугами медичних служб обговорювалися як обов'язкова частина порядку денного.

Організатори проекту від НСС-С розділили робоче навантаження в ГРН, розподіляючи специфічні клінічні питання, що відносяться до їх області клінічної практики, в малі підгрупи ГРН, щоб спростити та прискорити процес створення настанови. Ці групи розглядали дані, як їх розглядає дослідник, та синтезували їх в рекомендації проекту до його представлення в ГРН в цілому. Засідання з кожного клінічного питання очолював один із членів ГРН, який є експертом в клінічній області (зазвичай один з медичних працівників). Підгрупи ГРН часто допомагали удосконалити клінічні питання та клінічні визначення варіантів лікування. Вони також допомагали команді НСС-С у складанні розділів настанови, що відносяться до їх специфічних тем.

### **Представники пацієнта/опікуна**

Особи з безпосереднім досвідом в обслуговуванні щодо раку легені надали інтегральні потреби користувачів ГРН, актуальні при створенні настанови. ГРН включала трьох представників пацієнта/опікуна. Вони як повноцінні члени ГРН посприяли написанню клінічних питань, надали допомогу в забезпеченні даних, які відповідають їх поглядам та потребам, висуваючи на перший план вразливі теми та термінологію, яка має відношення до посібника, та привертаючи увагу ГРН до дослідження проблеми "послуга-користувач".

### **Розробка питань, які базуються на клінічних доказах**

#### **Обґрунтування**

Клінічна настанова повинна бути направлена на зміни в клінічній практиці, повинна уникати участі побудованого на доказах підручника та не повинна надавати рекомендації за темами, де клінічна практика вже узгоджена. Тому перелік основних рекомендацій був розроблений у тих сферах, які були дискусійними або сумнівними, де були ідентифіковані практичні зміни або де настанова NICE, вірогідно, матиме найвагоміший вплив.

#### **Метод**

Для кожного розділу ГРН сформулювала клінічні питання. Для клінічних питань щодо медичного втручання використовували схему PICO. Такий структурований підхід розподіляє кожне питання на чотири компоненти: пацієнти (досліджувана сукупність - P), втручання (проведене - I), порівняння (інші головні варіанти лікування - C) та результати (визначення ефективності втручання - O). Там де доречно, клінічні питання були удосконалені, як тільки доказ було знайдено, а там де необхідно, були поставлені додаткові питання. Заключний список клінічних питань представлений в Додатку 9.

#### **Огляд клінічної літератури**

##### *Попередній збір даних*

Попередній збір даних для надрукованих настанов, систематичних оглядів, економічних обґрунтувань та поточних досліджень був здійснений на наступних веб-сайтах та базах даних: National Library for Health (NLH) Guidelines Finder (now NHS Evidence), National Guidelines

Clearinghouse, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluations Database (NHSEED), дані Департаменту охорони здоров'я, Medline та Embase.

Для виявлення будь-яких відповідних настанов (місцевих, національних або міжнародних), створених іншими групами або закладами, на початковому етапі розробки були проведені перші пошуки в рамках визначених тем.

#### *Пошук доказів*

Для відповіді на кожне питання, інформаційний спеціаліст від NCC-C розробляв стратегію пошуку з метою ідентифікації доречного оприлюдненого доказу та клінічної і економічної ефективності. Ключові слова та умови пошуку були узгоджені у співробітництві з ГРН. У разі необхідності економіст з питань охорони здоров'я шукав додаткові статті для виявлення більш деталізованої інформації, наприклад відносно моделювання (див. розділ “Включення доказів з економічних питань в охороні здоров'я”).

Для тих клінічних тем, які були оновлені з настанови 2005 року, пошук здійснювався лише з метою визначення доказової бази, надрукованої після грудня 2003 року, аби забезпечити, щоб жодні вагомні докази не були під сумнівом. Жодних обмежень у даті не було застосовано до пошуку, здійсненого для нових тем настанови 2011 року.

Роботи, які були опубліковані або прийняті до друку в рівноцінних журналах, розглядали як доказ. У разі необхідності використовували стратегію пошукових фільтрів для виявлення, наприклад, систематичні огляди (СО) та рандомізовані контрольовані дослідження (РКД). При проведенні пошуку будь-яких мовних обмежень не було, однак статті на іноземних мовах до розгляду не приймалися (за виключенням питань особливого значення).

В літературний пошук були включені такі бази даних:

- The Cochrane Library
- Medline and Premedline 1950 onwards
- Excerpta Medica (Embase) 1980 onwards
- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (Cinahl) 1982 onwards
- Allied & Complementary Medicine (AMED) 1985 onwards
- British Nursing Index (BNI) 1985 onwards
- Psycinfo 1806 onwards
- Web of Science [specifically Science Citation Index Expanded]
- (SCI-EXPANDED) 1899 onwards and Social Sciences Citation Index (SSCI) 1956 onwards
- Biomed Central 1997 onwards.

З цього списку інформаційний спеціаліст старанно розглянув та видалив всі невідповідні матеріали, базуючись на заголовку або рефераті, перш ніж перейти до дослідника. Всі статті, які залишилися, потім були збережені в адміністраторі посилань електронної бібліотеки.

Пошуки були поновлені та повторно розпочаті за 6-8 тижнів до консультації із зацікавленими закладами, що, таким чином, гарантувало, що останні відповідні оприлюднені докази включені в базу даних. Будь-який доказ, опублікований після цієї дати, включений не був. Для подальших поновлень цієї настанови, 1 серпня 2010 року повинно вважатися вихідною датою для пошуку нових доказів.

Інші деталі пошукових стратегій, включаючи використання методологічних фільтрів, представлені в огляді доказів, що супроводжують дану настанову.

## **Критична експертиза**

З бази даних, отриманої в результаті літературного пошуку, один з незалежних дослідників продивився назви та реферати кожної статті по кожному питанню. Крім того, для всіх досліджень, які розглядали як відповідні, або таких, де назва та реферат не давали повної інформації для прийняття рішення, були замовлені повні публікації. Дані щодо вибірок, втручання, порівняльного аналізу та кінцевих результатів терапії (PICO), одержані з усіх відповідних перевірених досліджень з особливих питань, були зареєстровані в таблицях доказів та супутньому резюме доказів, підготованому для ГРН (див. Огляд доказів). ГРН ретельно розглянула усі докази відносно їх точності та завершеності.

Всі процедури були повністю узгоджені з методологією від NICE, яка детально розглянута в документі “NICE guidelines manual” (NICE 2007). В цілому будь-яких формальних контактів з авторами не встановлювали; однак в окремих випадках, у разі необхідності, для роз’яснення певних деталей таке відбувалося.

## **Оцінка потреб**

В рамках процесу розробки керівництва NCC-C запросили спеціаліста-реєстратора, з підтримкою ГРН, аби провести оцінку потреб (див. Додаток 10.3). Оцінка потреб має на меті опис меж хвороби та поточний стан надання послуг пацієнтам з раком легень в Англії та Уельсі. Оцінка ефективності заходів не входить в оцінку потреб і була проведена окремо дослідниками NCC-C як частина процесу розробки настанови.

Інформація, що міститься в документі з оцінки потреб, була представлена ГРН. Більша частина інформації була представлена на ранніх стадіях розробки настанови, інша інформація була включена для задоволення зростаючих інформаційних потреб ГРН в ході розробки настанови.

## **Включення економічного аналізу в сфері охорони здоров’я**

Мета надання економічної інформації в посібнику полягала в тому, щоб повідомляти ГРН відносно потенціальних економічних проблем, які стосуються раку легень. Важливо дослідити, чи має медичне обслуговування клінічну та економічну ефективність, аби максимізувати отримані вигоди з наявних ресурсів.

Допомога ГРН з боку економіста з галузі охорони здоров’я полягала в ідентифікації пріоритетних тем в межах настанови, які могли б бути корисними після економічної оцінки, у вивченні доступних економічних доказів та, у разі необхідності, проведення економічного аналізу. Подальші деталі щодо економічних пріоритетів наведені у повному огляді доказів.

Для оцінки рентабельності кожної пріоритетної теми, проводився всебічний систематичний огляд економічної літератури. Стратегія пошуку була розроблена, щоб знайти прикладне дослідження оцінки вартості та ефективності витрат на будь-які теми, пов’язані з раком легень. Економіст сфери охорони здоров’я переглянув уривки, і були замовлені відповідні документи для оцінки. Там, де було визнано, що на економічне питання можна відповісти за допомогою огляду існуючої літератури, воно було представлено поряд з оглядом клінічних даних. В іншому випадку, відповідні документи були використані для інформування про планування незалежного моделювання. Дослідження, які не будуть містити корисну інформацію для прийняття рішень в настанові, не було критично оцінено.

Опубліковані економічні докази були одержані з багатьох джерел:

- Medline 1966 onwards
- Embase 1980 onwards
- NHS Economic Evaluations Database (NHS EED)
- EconLit 1969 onwards.

### Економічне моделювання

В доповнення до огляду відповідних клінічних доказів ГРН зобов'язана була визначити, наскільки необхідно досліджувати економічну ефективність кожного з окремих клінічних питань. Після того як клінічні питання були визначені, ГРН схвалила, яким темам надано “економічний пріоритет” для моделювання. Ці “економічні пріоритети” були відібрані у повній відповідності до “NICE guidelines manual” (2007) на основі таких критеріїв, як:

#### *Повна відповідність темі*

- *Кількість пацієнтів, які зазнали впливу втручань*: втручанням, які впливають на відносно більшу кількість пацієнтів, був наданий економічний пріоритет вищий ніж ті, що впливають на меншу кількість пацієнтів.
- *Користь для здоров'я пацієнта*: втручанням, що, як вважали, мали потенційно значний вплив як на виживаність, так і на якість життя, було надано вищий економічний пріоритет.
- *Витрати на 1 пацієнта*: втручанням з потенційно високою фінансовою (витрати/збереження) причетністю було надано високий пріоритет порівняно з втручаннями з очікувано меншою фінансовою причетністю.
- *Вірогідність змін в клінічній практиці*: пріоритет було надано темам, що, як передбачалось, мали обумовити значні зміни в існуючій клінічній практиці.

#### *Невизначеність*

- *Високий рівень існуючої невизначеності*: вищий економічний пріоритет було надано таким клінічним питанням, для яких подальший економічний аналіз, як передбачалось, мав зменшити поточну невизначеність щодо економічної ефективності. Низький пріоритет було надано тим клінічним питанням, які поточна література вважала однозначно “привабливими” або “непривабливими” з точки зору коефіцієнта економічної ефективності, який розцінювався як загальний для всієї системи охорони здоров'я у Великобританії.
- *Вірогідність зниження невизначеності з подальшим дослідженням (проблеми реалістичності)*: у разі, коли було недостатньо доказів щодо клінічної ефективності втручання, вважали, що проведення економічного аналізу є недоцільним.

Як тільки економічно пріоритетні клінічні питання були відібрані, було проведено техніко-економічну оцінку, щоб визначити потенційну цінність проведення незалежного моделювання для кожної економічно пріоритетної теми. Ця оцінка була включена в «економічний план» (див. Огляд доказів). Після ретельного розгляду ГРН було вирішено, що повний економічний аналіз буде проводитися тільки для одного клінічного питання. Рішення було засноване на розмірі й масштабі теми і часу й ресурсів, наявних у розпорядженні економіста сфери охорони здоров'я та НСС-С.

Для тих клінічних питань, де економічна модель була обов'язковою, інформаційний фахівець проводив додаткові літературні пошуки з метою одержання додаткових даних, необхідних для моделювання. Припущення та наміри моделей були пояснені та узгоджені членами ГРН під час зустрічей, на яких також були обґрунтовані наступні перегляди.

Клінічні питання відібрані для моделювання в цьому посібнику базувались на тому, що в той час, вважали вірогідним, що ці рекомендації можуть значною мірою змінити клінічну практику в NHS та мати важливі наслідки для використання ресурсів. Деталі моделі представлені в огляді доказів та Додатку 4.

Під час процесу моделювання дотримувались таких основних принципів:

- керівник ГРН та провідний клініцист і інші члени ГРН, які сформували підгрупу з теми, радилися під час побудови та інтерпретації моделі
- припущення моделі були правдоподібні і були зареєстровані повністю і прозоро

- модель заснована на найкращих наявних фактичних даних з відповідних систематичних оглядів або національних даних аудиту
- підраховували витрати відносно перспектив медичного обслуговування
- результати були обговорені та протестовані з використанням аналізу чутливості
- обмеження моделі були визначені та обговорені.

### **Посилання на технологію оцінки NICE**

Після публікації Настанови з раку легені NICE у 2005 році декілька нових систематичних терапій були зареєстровані ЕМЕА для використання пацієнтами з НДКРЛ. NICE надрукував декілька технологій оцінок (ТО), які мають відношення до оновлення настанови, включаючи ТО для пеметрекседу, гефітинібу та ерлотинібу. Посилання на ці ТО та їх рекомендації були додані до відповідних розділів оновленої настанови. NICE планував ввести в експлуатацію окрему настанову, яка б оновлювала хіміотерапію для НДКРЛ, але ця настанова тепер не буде розроблятися. Для хіміотерапії НДКРЛ існує цілий ряд ТО з директивами, що фінансуються в даний час, кілька запланованих ТО в програмі і кілька ТО, які вимагають оновлення. Це обмежувало можливості запропонованої настанови і тому було вирішено не оновлювати поточні рекомендації з хіміотерапії НДКРЛ.

NHS доручив огляд терапії першої лінії при НДКРЛ в рамках програми NIHR HTA, яка повинна бути опублікована в 2011 році.

### **Прийняття рекомендацій**

Для кожного клінічного питання ГРН було пред'явлено резюме клінічних доказів і там, де доречно, економічні докази, одержані з розглянутих та проаналізованих досліджень. На основі цієї інформації ГРН була спроможна створити рекомендації настанови. Зв'язок між доказом та точкою зору ГРН для кожної підготовленої рекомендації детально розглянуто в уточненні, яке її супроводжує.

### **Уточнення**

Оскільки на сьогодні клінічний посібник форматується, має місце певна обмеженість щодо надання пояснень, як та чому ГРН зробила специфічну рекомендацію з доказів клінічної та економічної ефективності. Для того, щоб зробити цей процес більш прозорим читачу, NCC-S відчула потребу в точному, легко зрозумілому та послідовному способі висловлення причин для створення кожної рекомендації.

Шлях, який ми для цього обрали - це письмове "уточнення", яке супроводжує кожен рекомендацію та зазвичай буде охоплювати:

- силу доказів щодо переваг та шкоди втручання, яке розглядається
- ступінь погодженості в межах ГРН
- витрати та економічну ефективність (формально обчислені клініко-економічною командою).

Там, де доказ був слабким або недостатнім, ГРН схвалила заключні рекомендації через неформальну згоду. Невдовзі до консультативного етапу ГРН були відібрані десять ключових пріоритетів та п'ять ключових дослідницьких рекомендацій для виконання. Крім того, були узгоджені алгоритми для пацієнтів. Для уникнення хибного уявлення, що рекомендації з високою категорією мають більш високий пріоритет для виконання, NICE більше не призначає рекомендаціям категорій.

## **Консультація та затвердження настанови**

Проект настанови був підготовлений співробітниками NCC-C в партнерстві з керівником ГРН та провідним клініцистом. Потім проект був обговорений та узгоджений з ГРН, а надалі відправлений NICE для консультації з зацікавленими сторонами.

Зареєстровані зацікавлені партнери (див. Додаток 10.2) мали можливість прокоментувати проект настанови, і він був відправлений на веб-сайт NICE в період між 4 жовтня та 29 листопада 2010 року відповідно до методології NICE (NICE 2009). GRP також розглянула настанову та пересвідчилася у залученні зацікавлених сторін до консультаційної роботи.

### **Процес перевірки перед публікацією**

Після консультацій із зацікавленими сторонами і подальшого перегляду, проект був переданий на попередню перевірку перед публікацією (NICE 2009). Перевірка перед публікацією надає зареєстрованим зацікавленим сторонам можливість висловити будь-які зауваження з приводу фактичних помилок і неточностей, які можуть існувати в переглянутій настанові після консультацій. Під час попередньої перевірки повна версія настанови була розміщена на сайті NICE впродовж 15 робочих днів, разом з таблицею консультацій настанови, що містила зауваження, отримані під час консультацій із зацікавленими сторонами та відповіді від NCC-C і ГРН. Всім зацікавленим сторонам було запропоновано представити фактичні помилки з використанням стандартної анкети. NICE, NCC та голова ГРН і провідний клініцист розглянули зафіксовані неточності і відповіли тільки на ті, які були пов'язані з фактичними помилками. Список всіх виправлених помилок і переглянута настанова були представлені в NICE, і переглянуті рекомендації були потім підписані виконавчою радою. Список зареєстрованих помилок перевірки перед публікацією та відповіді від NCC-C були згодом опубліковані на сайті NICE.

Остаточний документ був потім представлений в NICE для оприлюднення на своєму сайті. Інші версії настанови (див. нижче) також були обговорені та схвалені ГРН і опубліковані в той же час.

### **Інші версії настанови**

Повна версія настанови є доступною для безкоштовного завантаження на веб-сайті NICE ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)) та веб-сайті NCC-C ([www.wales.nhs.uk/nccc](http://www.wales.nhs.uk/nccc)).

NICE також представляє три інші версії оновленої настанови щодо раку легені, які є доступними на веб-сайті NICE:

- Настанова NICE, яка є найстислішою версією цієї настанови, вміщує ключові пріоритети, ключові рекомендації щодо проведення досліджень та всі інші рекомендації

Стислі рекомендації (QRG), які резюмують головні рекомендації, представлені в посібнику NICE. Для отримання друкованих копій зверніться до видавництва NICE за адресою [publications@nice.org.uk](mailto:publications@nice.org.uk).

- Тлумачення настанови NICE (UNG), яке інтерпретує настанову без використання спеціальної термінології. Цей документ створено, головним чином, для пацієнтів з виявленим раком легені або підозрою на нього, але може бути також корисним для членів їх родини, адвокатів або тих, хто доглядає за пацієнтами з раком легені. Для отримання друкованих копій зверніться до видавництва NICE за адресою [publications@nice.org.uk](mailto:publications@nice.org.uk).

### **Оновлення настанови**

Літературні пошуки відносно всіх клінічних питань були повторно проведені ГРН в кінці процесу створення посібника, що дало змогу розглянути всі відповідні роботи, опубліковані до 1-го серпня 2010 р. При подальших оновленнях настанови будуть розглядатися дані, одержані після цієї дати.

Через три роки після опублікування настанови NICE здійснить перегляд настанови, аби визначить, чи потребує настанова оновлення, і передасть National Collaborating Centre зробити цю роботу.

### **Фінансування**

NICE уповноважило National Collaborating Centre for Cancer на створення цього посібника. Аналіз економічної ефективності був здійснений Лондонською школою гігієни та тропічної медицини і профінансований NCC-C.

### **Правове застереження**

ГРН сподівається, що медичні працівники будуть використовувати клінічну доцільність, знання та компетентність, вирішуючи, наскільки ці рекомендації є адекватними для їх впровадження. Рекомендації, процитовані в цьому посібнику, є керівним принципом і, можуть бути недоречними для використання в будь-яких ситуаціях. Рішення прислухатися до будь-якої рекомендації, процитованої тут, повинно бути прийнято практикуючим лікарем орієнтовно на пацієнта, його умов і побажань та клінічної експертизи.

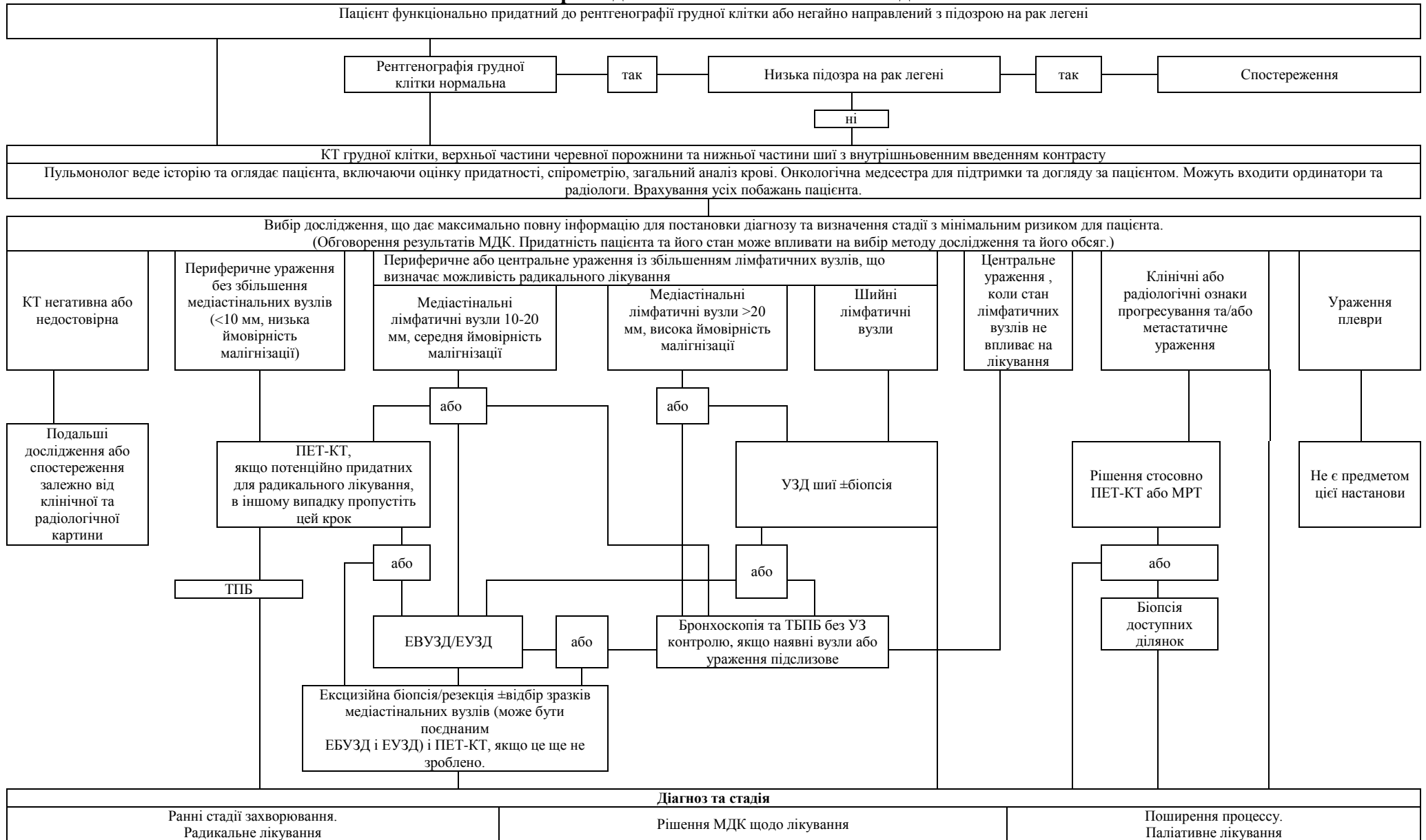
NCC-C не несе відповідальності за збитки, які можуть виникнути при використанні або невикористанні цієї настанови та літератури, яка використовувалась для його підтримки.

### **Бібліографія**

National Institute for Health and Clinical Excellence (2007) The guidelines manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.

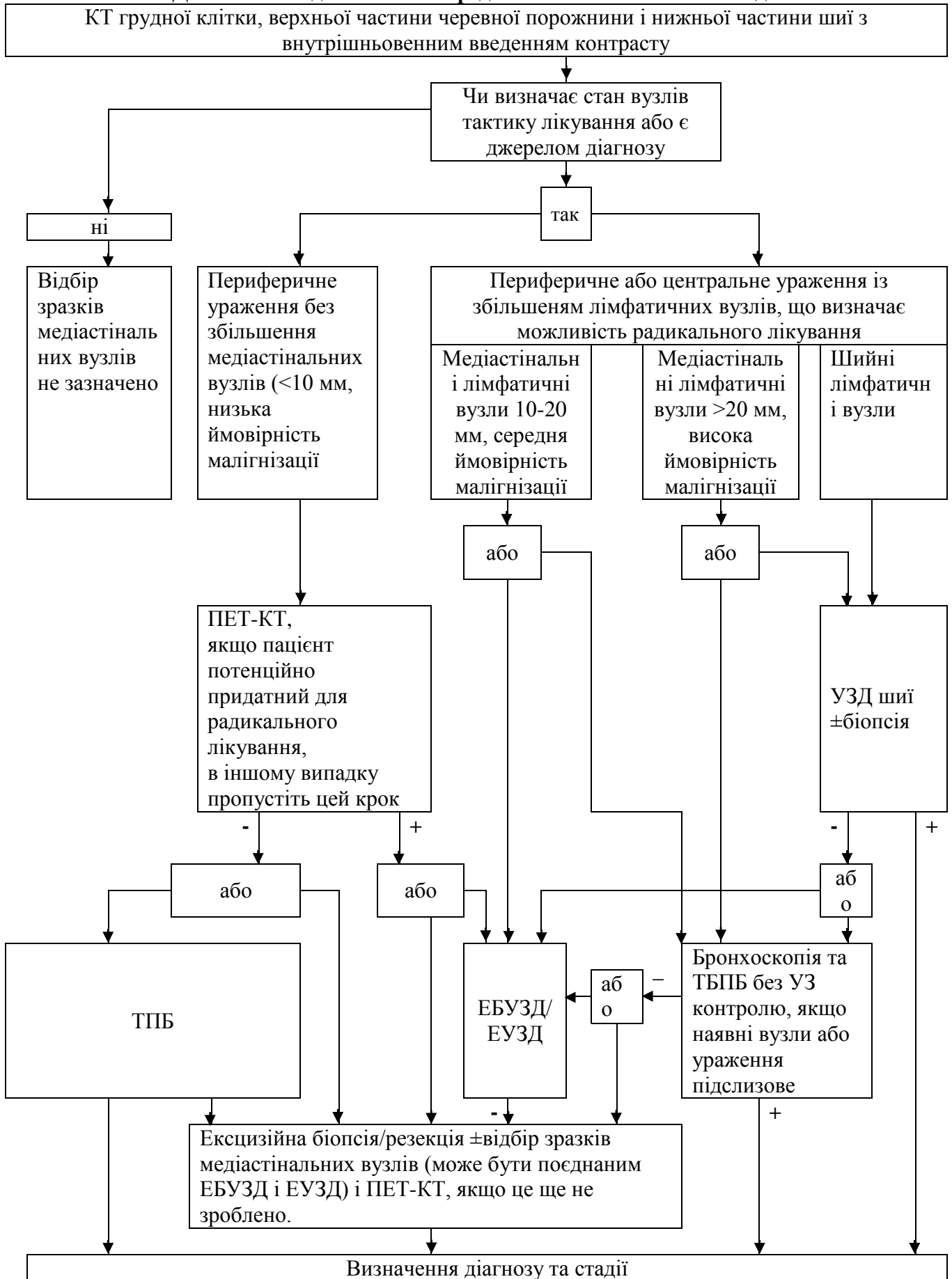
National Institute for Health and Clinical Excellence (2009) The guidelines manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.

### Алгоритм діагностики та визначення стадії





**Деталізована діагностика середостіння та визначення стадії**



### Клінічний маршрут визначення придатності



# 1. Епідеміологія

## 1.1. Вступ

У наступному розділі наводиться коротка інформація про повну оцінку потреб, яка була проведена в рамках перегляду доказової бази для цієї настанови. Вона включає в себе інформацію про епідеміологію раку легені на регіональному, національному та міжнародному рівнях. Це оновлення настанови не є всеосяжним оглядом всіх аспектів лікування раку легені, а обмежене пріоритетними питаннями, які можуть допомогти поліпшити загальний рівень і доступність медичної допомоги. Таким чином, мета цього розділу – надати контекстну інформацію до настанови, описати тяжкість захворювання і оцінити, чи існують зміни в лікуванні і результаті для пацієнтів з раком легені в Англії та Уельсі. Ми повинні проілюструвати необхідність вдосконалення діагностичних процедур та процесу визначення стадії, а також оптимізувати відбір раціональної терапії для пацієнтів з метою підвищення виживаності та якості життя; в той же час, приділити увагу важливій проблемі усвідомленого вибору пацієнта.

З моменту публікації Настанови NICE з діагностики та лікування раку легені 2005 року (CG 24 NICE, 2005) був започаткований Національний аудит раку легень (NLCA) і підрахунки неухильно зростали впродовж останніх п'яти років. Вважається, що аудит зібрав інформацію про 85% випадків захворювання раком легень в Англії і Уельсі в 2008 році (NLCA, 2009). Це найбільша сучасна, нерестраційна, клінічна база даних хворих на рак легені в Європі, яка включає більше ніж 100.000 пацієнтів в цілому. Це не обов'язковий масив даних клінічних та соціально-демографічних особливостей, що також містить подробиці отриманого лікування. Масив даних виявився неупередженим та репрезентативним стосовно хворих на рак легені в Англії (Rich et al., 2010). Ці дані були використані в цьому оновленні настанови NICE з раку легень, разом з сучасними даними від Інформаційної онкологічної мережі Уельсу (CANISC), щоб описати поточні демографічні показники осіб з раком легені в Англії та Уельсі; моделі лікування, які вони отримали, та їх виживаність. Інші джерела інформації включають в себе Національну онкологічну інформаційну мережу (NCIN), Національний канцерреєстр, а також Британське товариство торакальної хірургії.

Це оновлення настанови NICE з раку легені включило перегляд декількох розділів оригінальної настанови 2005 році (NICE CG 24, 2005) і надало можливість оцінити прогрес, досягнутий за останні п'ять років, і визначити області, які не виявили покращення. У 2002 році було 29 000 смертей від раку легені, і це була друга найбільш поширена причина смертності, пов'язана з раком у жінок. У 2008 році налічувалося понад 35 000 смертей (Cancer Research UK, 2010), і в даний час це є провідною причиною смертності, пов'язаної з раком у чоловіків та жінок. Було обнадійливе поліпшення впродовж однорічної виживаності в порівнянні з даними, наведеними в настанові 2005 року, хоча зберігаються регіональні відмінності (DoH Cancer Reform Strategy, 2009). Регіональні зміни були також зафіксовані в 5-річній виживаності, але сучасні дані NLCA не будуть доступні до 2011 року. В 2005 році в загальному співвідношенні частка пацієнтів з недрібноклітинним раком легені складала 20%. Поточні дані з NLCA показують падіння цієї частки до близько 11% всіх зареєстрованих випадків раку легені (18% усіх гістологічно підтверджених випадків раку легені). Дані 1986-1994 років (North Yorkshire Cancer Registry Information Services) показали, що 34% пацієнтів не мали гістологічного підтвердження раку легені, і ця цифра несуттєво впала за останні 15 років.

### **Коментар робочої групи:**

*За даними Національного канцер-реєстру захворюваність на рак легені в Україні у 2011 році дорівнювала 38,2 на 100 тис. жіночого населення і 66,9 на 100 тис. чоловічого населення. Щорічно реєструється близько 13000 смертей. Ця патологія посідає перше місце в онкозахворюваності чоловіків у віці від 30 до 74 років. Питома вага хворих на рак легені, які не прожили 1 року з моменту встановлення діагнозу по Україні дорівнює 63,3%. П'ять років після встановлення діагнозу живуть 9,4 % хворих.*

<b>Табл. 1 Загальні показники 2011 року</b>				
Загальна кількість випадків захворювання		17418	14075	3343
Захворюваність (грубий показник)		38.2	66.9	13.6
Захворюваність (стандартизований показник, світовий стандарт)		21.8	45.4	6.6
Захворюваність (стандартизований показник, укр. стандарт 2000 року)		35.7	75.9	10.9
Загальна кількість померлих		13621	11388	2233
Смертність (грубий показник)		29.9	54.1	9.1
Смертність (стандартизований показник, світовий стандарт)		16.9	36.5	4.3
Смертність (стандартизований показник, укр. стандарт 2000 року)		27.9	61.7	7.2
Не прожили 1 року з числа вперше захворілих в 2011 р., %		63.3	65.7	52.8
З числа вперше захворілих – з діагнозом, встановленим посмертно, %		2.8	2.8	2.5
Морфологічно підтверджений діагноз, %		59.5	60.6	55.0
Гістологічно підтверджений діагноз, %		38.6	39.1	36.7
Виявлено хворих на профілактичних оглядах, %		19.7	19.8	19.1
Охоплено спеціальним лікуванням первинних хворих, %		42.5	43.1	40.1
З них отримали:				
- тільки хірургічне лікування, %		16.6	16.2	18.3
- комбіноване або комплексне лікування, %		15.2	15.1	15.9
Захворюваність дитячого населення (0-17 років):	кількість випадків	5	2	3
	показник на 100 000 дитячого населення	0.0	0.0	0.0
Смертність дитячого населення (0-17 років):	кількість померлих	2	2	0
	показник на 100 000 дитячого населення	0.0	0.0	0.0

<b>Табл. 3 Захворюваність і смертність 2012 року</b>	Кількість зареєстрованих випадків ЗН у 2012 р.			Звичайний (грубий) показник захворюваності на 100 тис. населення			Кількість зареєстрованих смертей від ЗН у 2012 р.			Звичайний (грубий) показник смертності на 100 тис. населення		
<b>Україна</b>	<b>16528</b>	<b>13397</b>	<b>3131</b>	<b>36.4</b>	<b>63.9</b>	<b>12.8</b>	<b>13582</b>	<b>11294</b>	<b>2288</b>	<b>29.9</b>	<b>53.8</b>	<b>9.4</b>
АР Крим	768	614	154	39.3	68.6	14.5	494	403	91	25.3	45.0	8.6
Вінницька	542	436	106	33.3	58.3	12.1	428	363	65	26.3	48.6	7.4
Волинська	225	197	28	21.7	40.4	5.1	191	166	25	18.4	34.1	4.6
Дніпропетровська	1426	1175	251	43.0	77.6	13.9	1203	1001	202	36.3	66.1	11.2
Донецька	1696	1390	306	38.6	69.8	12.8	1325	1131	194	30.2	56.8	8.1
Житомирська	325	285	40	25.5	48.3	5.9	298	262	36	23.4	44.4	5.3
Закарпатська	389	335	54	31.2	56.0	8.3	301	254	47	24.1	42.5	7.2
Запорізька	852	659	193	47.6	80.7	19.8	747	611	136	41.7	74.8	14.0
Івано-Франківська	390	333	57	28.3	51.3	7.8	373	327	46	27.1	50.4	6.3
Київська	597	485	112	34.8	61.3	12.1	475	391	84	27.7	49.4	9.1
Кіровоградська	497	416	81	49.9	91.2	15.0	393	333	60	39.5	73.0	11.1
Луганська	813	689	124	35.9	66.5	10.1	779	673	106	34.4	65.0	8.6
Львівська	745	617	128	29.5	51.7	9.6	658	559	99	26.1	46.9	7.5
Миколаївська	571	449	122	48.5	82.6	19.2	398	337	61	33.8	62.0	9.6
Одеська	836	646	190	35.2	58.0	15.0	645	503	142	27.1	45.2	11.2
Полтавська	569	455	114	38.7	67.6	14.3	469	385	84	31.9	57.2	10.6
Рівненська	248	218	30	21.5	39.9	4.9	218	192	26	18.9	35.2	4.3
Сумська	505	392	113	43.9	74.7	18.1	394	330	64	34.3	62.9	10.2
Тернопільська	417	362	55	38.7	72.3	9.6	359	321	38	33.3	64.1	6.6
Харківська	1118	823	295	41.0	65.7	20.0	885	661	224	32.5	52.8	15.2
Херсонська	479	403	76	44.3	80.5	13.1	427	370	57	39.5	73.9	9.8
Хмельницька	521	428	93	39.6	70.3	13.1	394	334	60	29.9	54.8	8.5
Черкаська	434	354	80	34.1	60.9	11.6	384	325	59	30.2	55.9	8.5
Чернівецька	255	211	44	28.3	49.9	9.2	246	197	49	27.3	46.6	10.2
Чернігівська	440	358	82	40.7	73.2	13.9	356	295	61	33.0	60.3	10.3
м. Київ	699	537	162	25.2	42.0	10.9	595	460	135	21.5	36.0	9.0
м. Севастополь	171	130	41	45.1	75.3	19.9	147	110	37	38.8	63.7	17.9

## 1.2. Поширеність захворювання

Захворюваність на рак легені в Англії та Уельсі, як вважається, становить 47,4 на 100 000 населення (Cancer Research UK). Дані ONS показали в цілому 34 897 випадків захворювання в Англії і Уельсі в 2008 році. Це друга найпоширеніша форма раку у чоловіків, після раку простати, і у жінок, після раку молочної залози. Прогноз дуже негативний зі смертністю 40.1/100 000 чоловік. Поширеність відображає цей негативний прогноз у близько 65 000 людей, що живуть з раком легені, в 2008 році (Cancer Research UK, 2010). У настанові NICE з раку легені 2005 року смерть від раку легені, як вважалося, була найпоширенішим видом смерті, пов'язаної з раком у чоловіків, та другою найбільш поширеною причиною смерті у жінок. Проте, рак легені з того часу став найпоширенішою причиною смертності, пов'язаної з раком, у обох статей. Порівняння в рамках Європейського Союзу показує, що захворюваність у чоловіків схожа для більшої частини країн Західної Європи і нижча, ніж у більшості країн Східної Європи. Захворюваність у жінок є одною з найвищих в Європейському Союзі (рис. 1.1).

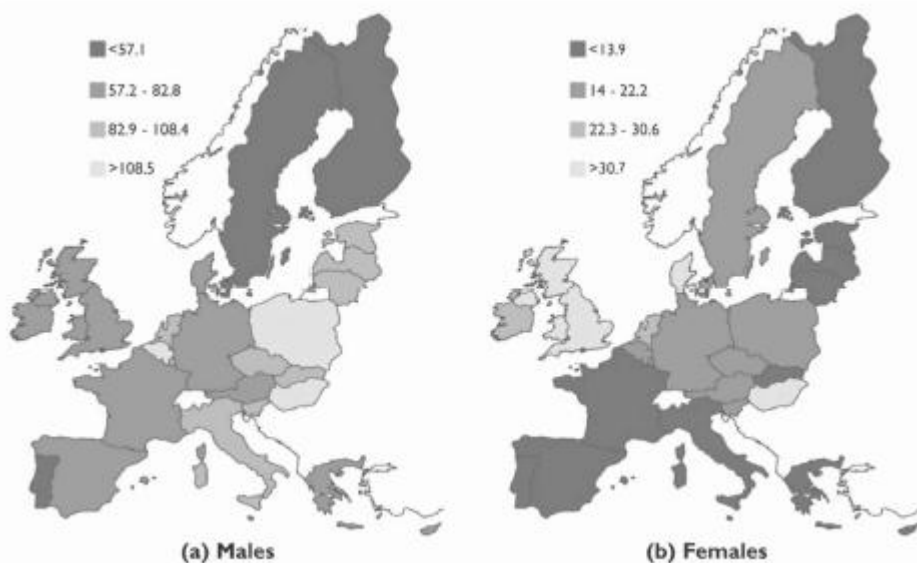


Рис. 1.1. Стандартизовані за віком показники захворюваності (на 100 000 чоловік), в Європейському Союзі (2000); Надається з дозволу Cancer Research UK.

## 1.3. Мінливість, пов'язана зі статтю

Більшість людей з раком легені - чоловіки, і це майже напевно є прямим відображенням того, що більшість курців теж чоловіки. Проте, частка чоловіків, які палять, знизилася на 26% з середини 1970-х років (ONS, 2008.2010) і було аналогічне зниження частки жінок, які палять, за той же період часу (рис. 1.2). Як відомо, існує двадцятирічний проміжок часу між палінням та виникненням раку легені і тому зміни в статевій структурі паління є передвісником змін у статевому співвідношенні серед пацієнтів з раком легені (рис. 1.2) (Cancer Research UK, 2010). Поширеність паління серед молодих жінок досягнула піку лише в 1990-х роках, і тому захворюваність на рак легені серед жінок старшого віку тільки нещодавно стабілізувалася (рис. 1.2). Співвідношення чоловіки/жінки склало  $> 6:1$  в 1973 році в порівнянні з  $1,5:1$  в 2008 р. (1).

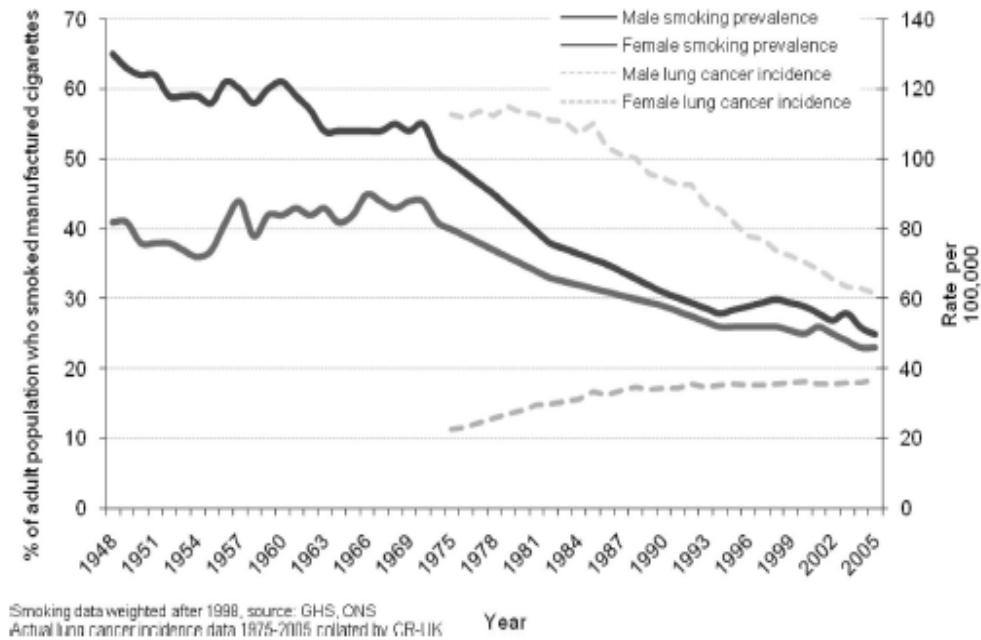


Рис. 1.2. Показники паління і поширеність раку легені в Англії та Уельсі 1975-2005. (Надається з дозволу Cancer Research UK)

Існують також докази від NLCA, що жінки мають кращу виживаність, ніж чоловіки, зі скоригованим коефіцієнтом відношення ризиків 0,89,  $p < 0,001$  (95% довірчий інтервал, 0,88,0,91) (Rich et al., 2010). Цей результат показує, що жінки з раком легені мають на 11% менше шансів померти, ніж чоловіки, і це спостереження було відмічене і серед інших груп населення (Bouchardy et al., 1999; Thomas et al., 2005).

#### 1.4. Гістологічні підтипи

Отримання гістологічного діагнозу пухлини легень, як правило, необхідне для забезпечення найбільш оптимального режиму лікування. Якщо таргетна терапія не є обов'язковою, дуже важливо аби зразки та їх аналіз були достатніми для ідентифікації гістологічних підтипів і специфічних мутацій, які безпосередньо визначають придатність для специфічного лікування.

Існують докази від NLCA, що значна частина пацієнтів діагностується на підставі лише клінічного обстеження та радіологічних досліджень, без гістологічного обстеження. Частка пацієнтів, для яких це було актуально, складає 23% в Англії і 32% в Уельсі (2006-08); це відображає деякі поліпшення даних з Англії з 1986-94 - 34% (Aesculapius Medical Press, 2001). Відомо, що деякі пацієнти не потребують гістологічного діагнозу, якщо вони або занадто хворі для активного лікування, або рішення приступити до радикальної операції було прийнято до гістологічного підтвердження, але для більшості гістологія повинна бути підтверджена. Не можливо сказати напевне, яким має бути гістологічне підтвердження, але ГРН погодилася з рекомендацією Департаменту охорони здоров'я, що це має бути близько 80%. NLCA показує, що це не так у трастах NHS в Англії з середнім показником гістологічного підтвердження на рівні 63% (ймовірне відхилення 47, 72%) (Rich et al., 2010).

Поширеність різних гістологічних типів змінилася з часом, що, як вважають, пов'язане з тимчасовими змінами в поширеності паління, а також використанням фільтрів і низьким вмістом смол у цигарках. ДКРЛ, як вважається, найбільш тісно пов'язаних з історією паління, а частка всіх випадків ДКРЛ знизилася з 20 до 10% (Stephens & Johnson, 2000). У 1950 році співвідношення аденокарциноми: плоскоклітинного раку було 1:1,8, а в 1994 році було

відзначене як 1:1,3 (11). Це збільшення поширеності аденокарциноми було помічено в обох статях і всіх етнічних групах.

Дані NLCA продемонстрували сучасні результати по різноманітним гістологічним типам, хоча ці дані відсутні в 40% англійських і 32% валлійських когортах.

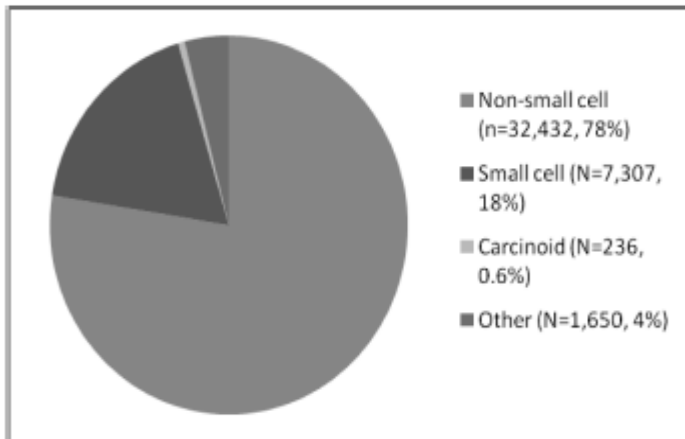


Рис.1.3 Гістологічні типи патологічно доведеного первинного раку легені, NLCA (Англія та Уельс), 2006-08

NLCA містить дані щодо підгруп хворих на недрібноклітинний рак легені, в якому підкреслюється збільшення поширеності аденокарциноми, а також велика частка пацієнтів, у яких точний гістологічний підтип відсутній, Недрібноклітинний “Без додаткових уточнень” (NOS).

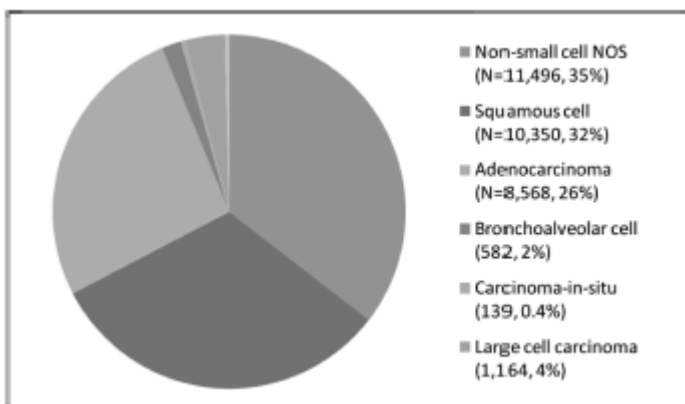


Рис.1.4 Підтипи НДКРЛ, (N=32,432). NLCA (Англія та Уельс), 2006-08

## 1.5. Соціально-економічний статут (СЕС)

У ряді опублікованих робіт було вказано, що спостерігається збільшення захворюваності на рак легені у людей з низьким соціально-економічним статусом, у найменш заможній групі (Mackbenbach et al., 2004; Pugh et al., 1991; Pollock & Vickers, 1997). Історично це розходження було пов'язано з підвищеними показниками паління в найменш заможних групах (Pugh et al., 1991), і є свідчення, що гістологічні підтипи залежать від СЕС, що відображає мінливий вплив паління на конкретні гістологічні підтипи (Bennett et al., 2008). Тим не менше, інші фактори будуть включені, у тому числі харчування, характер зайнятості (ручний проти професійного) і освіта (Mackbenbach et al., 2004; Mao et al., 2001; Schwartz et al., 2003).

Відмінності існують також між людьми з різним СЕС з точки зору доступу до послуг охорони здоров'я та поведінки, направленої на збереження здоров'я (Raine et al., 2010). Crawford et al. (2009) виявили, що в осіб з найбільш неблагополучних груп було менше шансів

отримати гістологічний діагноз. Shack et al. (2008) відзначили, що градієнт захворюваності на рак легені у соціально-економічних групах в Англії був більш вираженим у Північно-Східному, Північно-Західному регіонах і регіонах Йоркшир і Хамбер. Дані NCIN ілюструють зміну вікового стандартизованого показника захворюваності більш ніж в два рази у чоловіків і жінок між найбільш і найменш заможними верствами (рис.5).

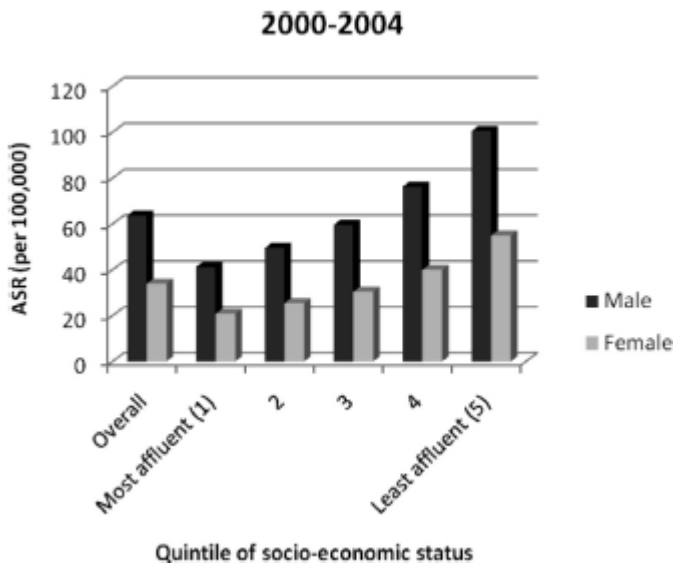


Рис.1.5 Віковий стандартизований показник захворюваності (на 100 000 чол.) через квінтілі соціо-економічного статусу (надано з дозволу NCIN).

Так як існує збільшення захворюваності на рак легені в найменш заможних соціальних групах, є свідчення, що ці люди звертаються за медичною допомогою на більш пізніх стадіях захворювання (Schwartz et al., 2003; Kogevinas et al., 1991) і демонструють зниження використання резекції раку легень (Raine et al., 2010; Crawford et al., 2009; Pollock et al., 1998). Дані з Hospital Episode Statistics (HES) між 1992-95 свідчать, що наявне скорочення на 40% використання хірургічного втручання між найменш заможними порівняно з найбільш заможною групою хворих на рак легені (без урахування OR 0,58, 95% довірчий інтервал 0,48, 0,70). Однак ця цифра може вводити в оману, тому що вона не узгоджена з віком, статтю, загальним станом або стадією. Сучасні дані (2005-2008) з NLCA не виявили відмінностей у використанні хірургічного втручання при виявленому НДКРЛ, на основі соціально-економічного статусу, зі скоригованим OR 1,11 (95% довірчий інтервал 0,96, 1,27) (Rich et al., 2010). Jack et al. (2006) повідомили про нижчий показник використання хіміотерапії у хворих в Південно-Східному регіоні з найменш заможної групи (Jack et al., 2006), що було відтворено з використанням сучасних даних NLCA (Rich et al., 2010). Проте, ні в одному дослідженні соціальна деривація не була пов'язана з низькою виживаністю (Rich та ін, 2010; Jack et al., 2006). Дані NLCA не виявили зміни у використанні променевої терапії для всієї групи пацієнтів з раком легені, заснованої на соціально-економічному статусі (Rich et al., 2010).

## 1.6. Етнічні коливання

Існує свідчення коливання в захворюваності на рак легені серед етнічних груп в Англії та Уельсі, які пов'язані з демографічними особливостями, соціально-економічним статусом і палінням. Чорні групи населення та етнічні меншини, мають більш високі, ніж в середньому, показники паління і, швидше за все, будуть з неблагополучних районів зі зростанням безробіття і низьким рівнем освіти (Harding et al., 2009; DoH, 2007). Дані з США показали, що афро-американці, швидше за все, звертаються до медичної допомоги з пізньою стадією захворювання на рак легені, ніж кавказці, що пов'язане з соціально-економічним статусом, а не безпосередньо з національністю. У порівняльній расі особи мали незалежний фактор ризику для більш пізньої



стадії раку молочної залози і простати при зверненні за медичною допомогою (Schwartz et al., 2003). В Англії та Уельсі, збільшення відносної смертності було виявлено у мігрантів з раком легені з Ямайки (Harding et al., 2009). Відмінності існують і в плані доступу до медичного обслуговування, такому як допомога у припиненні паління та скринінг, між етнічними групами, причому «білі» британці більш ймовірно придуть через два тижні на призначення, ніж люди з групи етнічних меншин (DoH, 2007). Існує також доказ того, що особи з групи етнічних меншин недостатньо представлені в дослідженні раку (DoH, 2007).

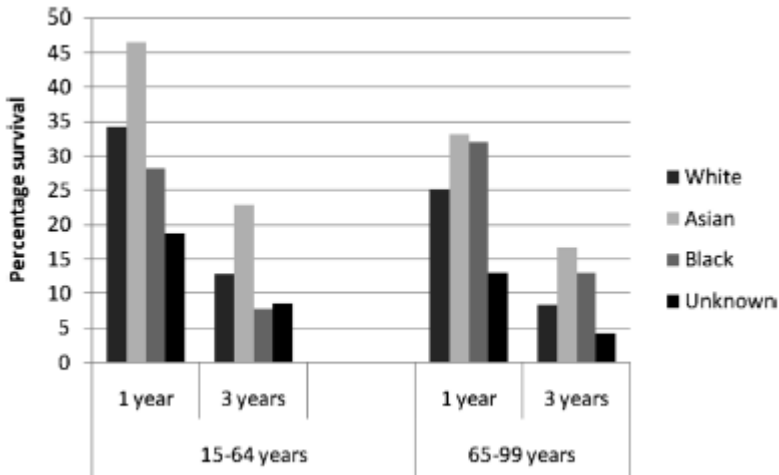


Рис.1.6 Коливання у віковій стандартизованій відносній виживаності чоловіків через 1 і 3 роки в основних етнічних групах Англії та Уельса (надано з дозволу NCIN).

Азіати з раком легені мають значно вищий відсоток виживаності через 1 і 3 роки у порівнянні з білими пацієнтами, незалежно від віку. Не було жодних істотних відмінностей у відносній виживаності між етнічними групами через 1 або 3 роки. Подібні результати були отримані для жінок і для чоловіків.

Враховуючи потенційні культурні та мовні бар'єри для фізичних осіб з групи етнічних меншин, які потребують доступу до послуг онкологічних центрів в NHS, дуже важливо прикласти всі зусилля, щоб гарантувати, що кожна ланка маршруту пацієнта була зрозуміла і зручна.

## 1.7. Стадія і загальний стан пацієнта

Стадія раку легені на момент постановки діагнозу вкрай важлива з точки зору визначення того, які пацієнти мають потенційно виліковну хворобу, а які ні. Стадія також є важливим фактором, що визначає прогноз. Рутинне використання КТ грудної клітки та верхньої частини живота, а також ПЕТ-КТ підвищили точність постановки діагнозу. Нещодавно, Міжнародна асоціація з вивчення раку легені (IASLC) підготувала переглянуту систему постановки діагнозу TNM, яка була прийнята в Міжнародному союзі по боротьбі з раком (UICC). Планується зібрати більш точні дані постановки і пов'язати це з прогнозом для отримання ще більш точної системи постановки діагнозу. Інформація про стадію захворювання при зверненні за медичною допомогою не зібрана Cancer Registries, але збирається в NLCA і CANISC, хоча ці дані є неповними. Дані постановки відсутні в 46% англійських і 30% валлійських пацієнтів в цілому, і в 27% і 17% англійських і валлійських хворих з підтвердженим НДКРЛ відповідно.

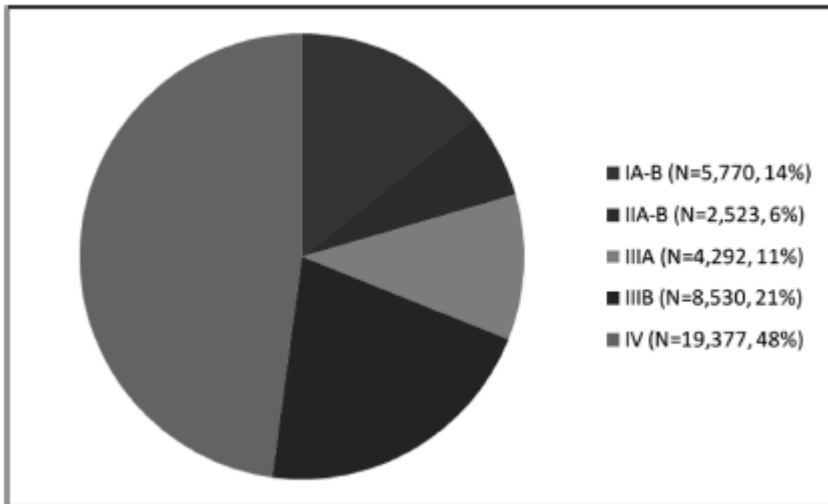


Рис.1.7 Стадія при зверненні за медичною допомогою у тих пацієнтів, стадія яких зареєстрована (N=40,492), NLCA (Англія та Уельс), 2006-08

Таблиця 1. показує, що в Англії та Уельсі значна частина кожної вікової групи звертається за медичною допомогою з пізніми стадіями захворювання. Значна частина людей, які є економічно активними і, більш імовірно, мають на утриманні дітей, звертатимуться за медичною допомогою на пізній стадії. Пізні звернення за медичною допомогою в молодшій віковій групі буде багатофакторним, але може відображати страх і невігластво з боку молодих людей, а також відсутність клінічних підозр медичних працівників.

Таблиця 1

**Частота IV стадії захворювання, основана на вікових групах в Англії та Уельсі, 2006-08.**  
Дані надані NLCA і CANISC

Вікові групи	N	%*	%* якщо стадія зареєстрована
20-40	95	27	58
41-50	615	27	51
51-60	2807	29	52
61-70	5682	27	48
71-80	6711	26	47
> 80	3397	24	45

\* відсоток кожної вікової групи з IV стадією захворювання

Дані також збираються в NLCA і CANISC стосовно загального стану на момент постановки діагнозу, хоча ці дані відсутні в 38% англійських і 23% валлійських когорт. Рисунок 1.8 показує, що з віком так само збільшується частка хворих з загальним станом 3 або 4 на момент постановки діагнозу. Це буде мати наслідки на вибір варіанту лікування, доступного пацієнтам похилого віку.

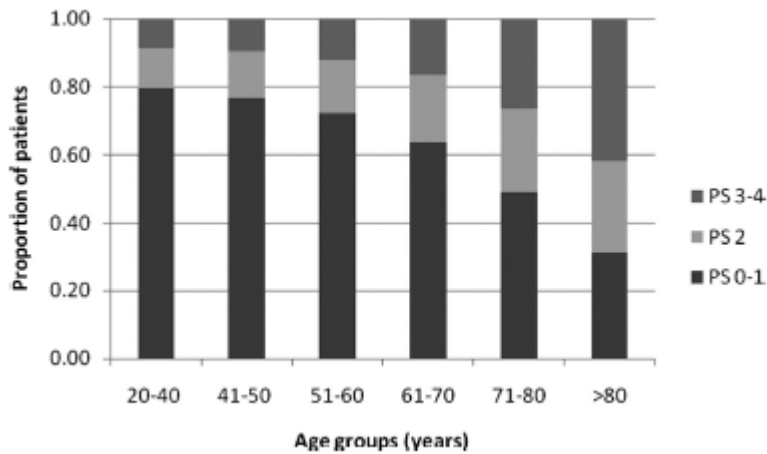


Рис.1.8 Коливання загального стану пацієнта на момент постановки діагнозу за віковими групами пацієнтів (N=49,897), NLCA (Англія та Уельс), 2006-08

Інформація про супутні захворювання не є надійною в NLCA, і тому продовжується робота, аби зв'язати набір даних LUCADA з іншими базами даних, такими як Hospital Episode Statistics (HES), для того, щоб оцінити потенційний вплив на пацієнта супутніх захворювань і критерії оцінки розвитку раку легені.

## 1.8. Отримане лікування

Дані NCLA (всього для цього аналізу - 67 730 записів) показують, що в цілому 13,5% хворих зареєстровані як такі, що отримують радикальну терапію, 52,2% - лікування з паліативною метою і 17,7% - тільки підтримуючу терапію. У 16,3% не було зазначено жодного лікування або дані були відсутні.

Хірургічне втручання залишається основою радикальної терапії для НДКРЛ. Дані NLCA по Англії повідомляють, що загальний рівень резекції становить 11%, який в підгрупі хворих з підтвердженим НДКРЛ піднімається до 14%. Дані по Уельсу показують, що показник резекції становить 6% в цілому, піднімаючись до 9% у хворих з підтвердженим НДКРЛ. У цій підгрупі використання хірургічного втручання варіюється в залежності від вікової групи пацієнтів, як показано на малюнку 1.9.

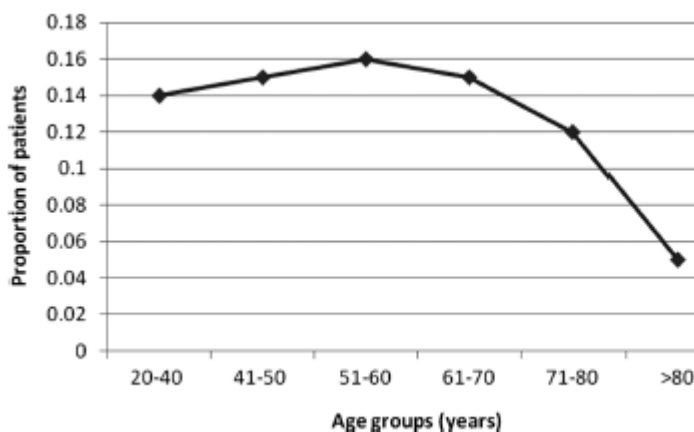


Рис.1.9 Частка пацієнтів з встановленим діагнозом ДКРЛ, які отримують лікування в Англії та Уельсі, відносно віку (N=3,998). Дані надані NLCA і CANISC (2006-08)

Показник резекції у пацієнтів із підтвердженим НДКРЛ знижується у віці старше 70 років, і є свідченням того, що навіть з поправкою на стадію і загальний стан, ті, кому за 75 років, значно рідше потребують хірургічного втручання, ніж у віці до 65 років (Rich et al., 2010; Peake et al., 2003; Jones et al., 2008). Відомо, що з віком так само збільшується рівень супутніх

захворювань (Khan et al., 2010), проте важливо, щоб лікування пацієнтів планувалося на основі їх клінічного стану, у тому числі супутніх захворювань і загального стану тощо, а не лише з врахуванням віку.

Останні опубліковані дані на основі кодів операцій, зареєстровані в HES, не відображають збільшення показника резекції раку легені в Англії та Уельсі в період між 1999 і 2006 роках (Raine et al., 2010). У зв'язку з тим, що хірургічна резекція є основним компонентом радикальної терапії, це прикро вражає і вказує на очевидні відмінності в практиці між іншими країнами Європи і Північної Америки (показник резекції 17% і 21% відповідно) (Дослідження виживаності з раком у Великобританії, 2010).

Є дані про кількість і тип резекції, що виконується у хірургічних центрах по всій Великобританії та Ірландії, і вони наведені нижче (рис. 1.10 і 1.11). Ці дані показують, що існують значні відмінності у кількості резекцій, що виконуються в різних хірургічних центрах, хоча і невідомо, наскільки це відображає відмінності в популяції пацієнтів або хірургічній практиці.

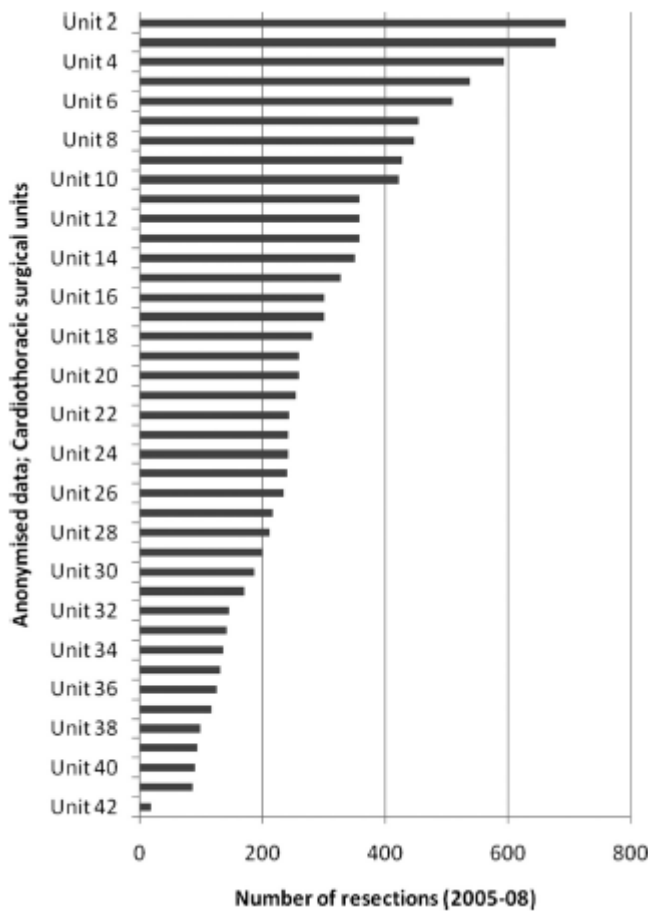


Рис. 1.10 Кількість резекцій первинного раку легені у хірургічних центрах у Великобританії та Ірландії (Дані надані з дозволу Society of Cardiothoracic Surgery - дані за 2005-2008 pp.)

Немає чітких доказів того, що має існувати "оптимальне" число резекцій на один хірургічний центр. Досвід показує, що менша кількість центрів, які виконують більшу кількість резекцій дозволить скоротити рівень післяопераційної смертності та поліпшити виживаність в довгостроковій перспективі. Існують докази із Америки, які описують різницю в більше ніж 5% скоригованого рівня смертності між установами з низьким обсягом і високим обсягом пневмонектомії (Birkmeier et al., 2002), в той час як вплив на скоригований рівень смертності від лобектомії – <2%. Тим не менше, дослідження у Великобританії в 2003 році не виявили такого зв'язку між кількістю лобектомій, здійснених окремим хірургом, та смертності в стаціонарі (Treasure et al., 2003). Слід зазначити, що під час цього дослідження 40% зі 102

хірургів здійснили <24 лобектомій за рік, що є відображенням того факту, що більшість лобектомій проводилися кардіоторакальним, а не чисто торакальним хірургом

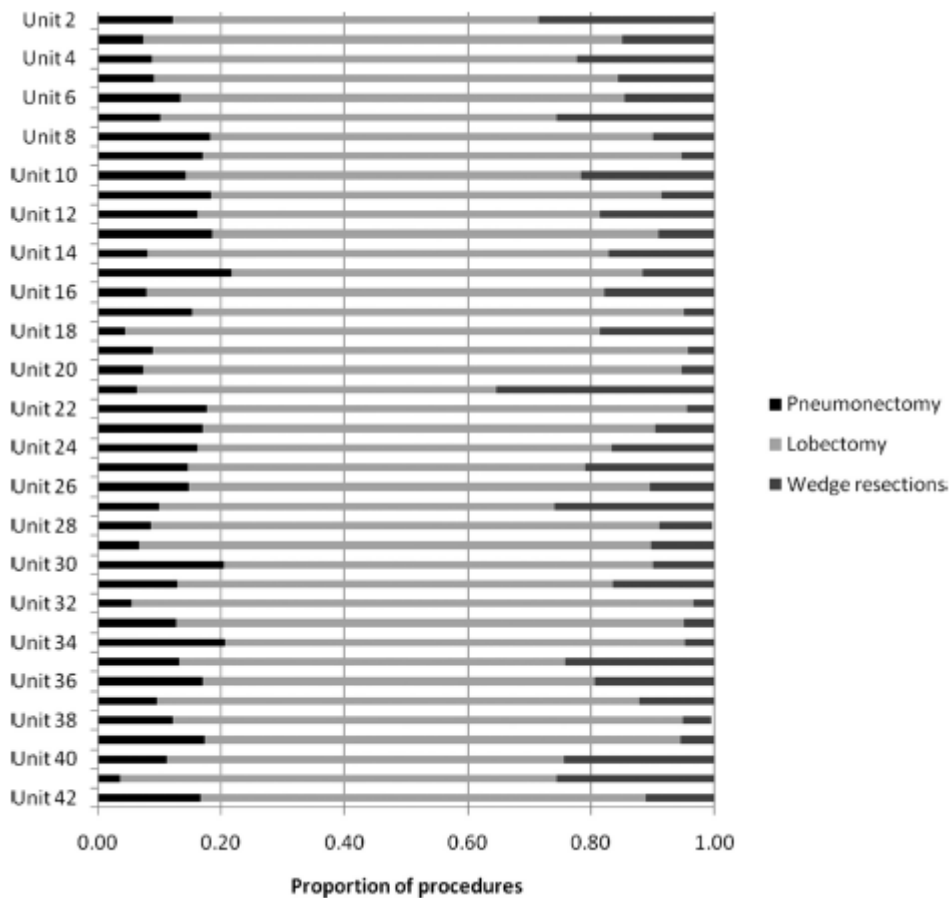


Рис. 1.11 Типи резекцій первинного раку легені у хірургічних центрах Великобританії та Ірландії (Дані надані з дозволу Society of Cardiothoracic Surgery - дані за 2005-2008 рр.)

Існують також докази того, що тип операції, що проводиться для резекції раку легені, відрізняється в різних хірургічних центрах (рис. 1.11). У настанові 2005 року повідомлялося, що процедурою вибору на I або II стадії НДКРЛ повинна бути лобектомія, а не пневмонектомія, і рис 1.11 підтверджує низьку частку прооперованих, які перенесли пневмонектомію. Тільки три хірургічних центри мали > 20% резекцій, зареєстрованих, як пневмонектомія.

Хіміотерапія є основою для лікування дрібноклітинного раку легені, що в ідеалі використовується одночасно з променевою терапією. Загалом 64% англійських і 48% валлійських пацієнтів з підтвердженим дрібноклітинним раком легені отримали хіміотерапію. Тим не менш, докази хіміо-променевої терапії можна знайти тільки в 12% англійських і 28% валлійських пацієнтів з дрібноклітинним раком легені. Існує варіація у використанні хіміотерапії в залежності від віку пацієнта, як показано нижче на рис 1.12.

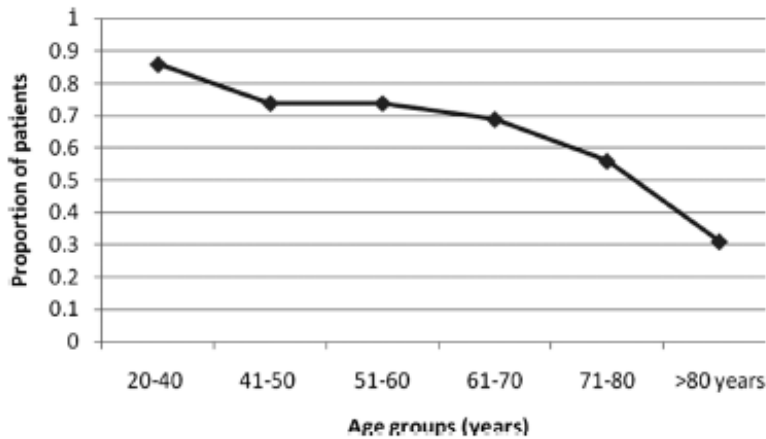


Рис. 1.12 Частка пацієнтів з встановленим діагнозом ДКРЛ, які отримують хіміотерапію в Англії та Уельсі залежно від віку (N=4,530). Дані надані NLCA і CANISC (2006-08)

Річний звіт NLCA 2009 опублікував докази, які продемонстрували зміну частки пацієнтів з дрібноклітинним раком легені, які отримують хіміотерапію, через мережі онкологічних центрів Англії та Уельса (NLCA, 2009) (рис. 1.13).

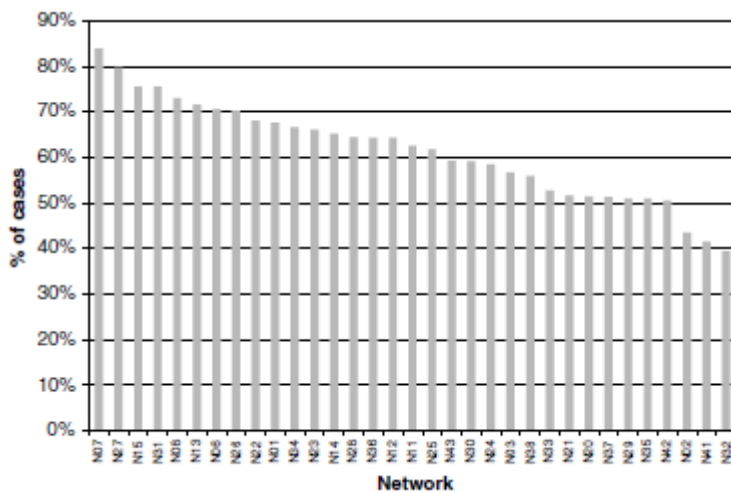


Рис. 1.13 Частка пацієнтів з встановленим діагнозом ДКРЛ, які отримують хіміотерапію через мережі онкологічних центрів (Англія та Уельс). Дані надані NLCA

Променева терапія може бути використана в усіх гістологічних підтипах, з лікувальними та паліативними намірами. Неможливо точно диференціювати мету лікування з даних, що зберігаються в NLCA, і таким чином рис 1.14 ілюструє зміну у використанні променевої терапії з віком для всієї когорти, незалежно від гістології.

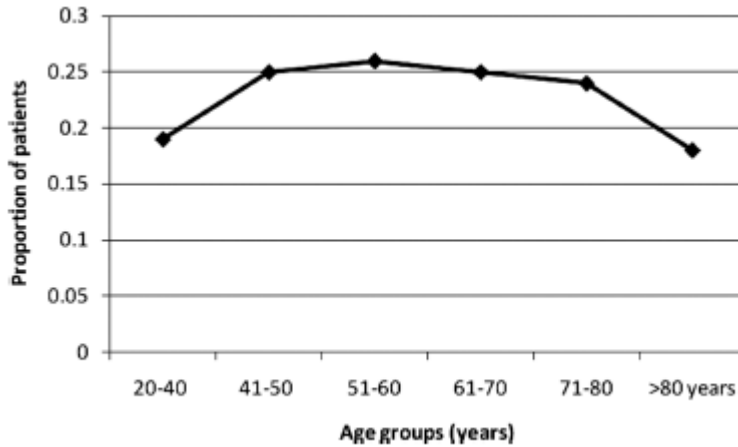


Рис. 1.14 Частка загальної когорти, яка отримує променеву терапію в Англії та Уельсі, залежно від віку (N=73,730). Дані надані NLCA і CANISC (2006-08)

## 1.9. Вживаність

Прогноз раку легенів невтішний, і це є найпоширенішою причиною смертності, пов'язаною з раком в Англії та Уельсі, а також по всьому світу. Медіана виживаності для людей з раком легенів в Англії, становить 203 дні (міжквартильний діапазон від 62 до 545 днів), і це показано нижче на рис 1.15.

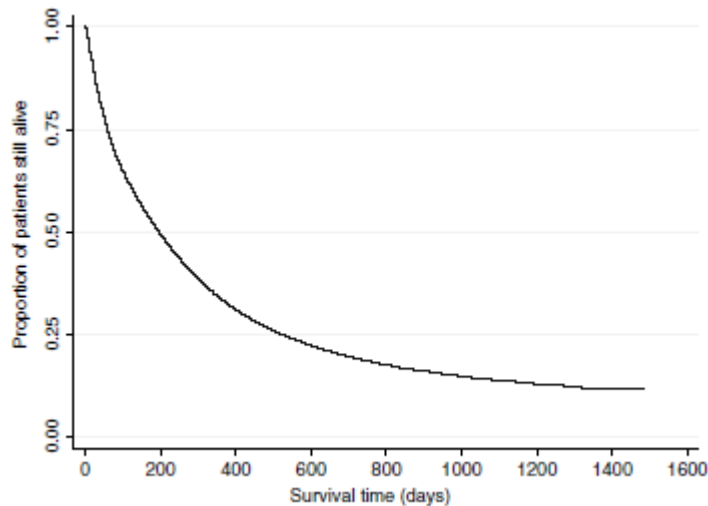


Рис. 1.15 Крива Каплан-Мейєра показує загальний рівень виживаності пацієнтів з раком легені (N=67,730). Дані надані NLCA (2006-08)

Дані з доповіді EUROCORE-4 (Verdecchia et al., 2007) припускають, що існує значна різниця в 5-річній виживаності в країнах Європи, з відносною 5-річною виживаністю в Англії та Уельсі на 8,4% і 10,4% відповідно. Середня 5-річна виживаність для всіх країн в EUROCORE-4 склала 10,9%, а для 13 реєстрів в межах даних American Surveillance Epidemiology and End Result (SEER) склала 15,7%. Показники виживаності були найвищими в Скандинавії, Бельгії та Швейцарії. Було відзначено, що для всіх областей, за винятком Центральної Європи, у тому числі Англії та Уельсу, 5-річна виживаність при раку легені збільшилася в період між 1991 і 2002 роках. Жодного коригування не може бути зроблено стосовно стадії захворювання на момент звернення до лікаря в межах EUROCORE-4, і це може бути важливим обмеженням дослідження.

Нещодавні публікації стосовно порівняння національної виживаності з раком легені в Англії, Швеції та Норвегії надали докази, що високий рівень смертності, який спостерігається в Англії, в першу чергу, викликаний підвищенням смертності впродовж перших трьох місяців

після постановки діагнозу (Holmberg et al., 2010). Порівняння високої смертності між країнами для 1-2 і 2-5 років після постановки діагнозу показало дуже мало відмінностей. Існують докази того, що англійські пацієнти були старше своїх скандинавських колег. Жодні гістологічні дані не були використані в даному дослідженні, але попередні дослідження не показали істотних відмінностей між європейськими країнами (Bennett et al., 2008). Це дослідження було засноване на даних реєстру і не було можливості порівняти ні стадії захворювання, ні супутні захворювання пацієнта, але обидві ці особливості впливають на кількісне співвідношення пацієнтів, що отримували терапію з метою вилікуватися, і загальний рівень виживаності. Таким чином, високий рівень ранньої смерті у людей з діагнозом раку легень в Англії міг бути результатом певних особливостей: пізньої стадії захворювання під час обстеження, незадовільного загального стану та супутніх захворювань, доступу до медичних послуг через лікуючого лікаря, а не безпосередньо закладів вторинної медичної допомоги, або різного ставлення і показників протиракового лікування.

Відсутність гістологічних даних для великої частини пацієнтів уже була зазначена, що цілком може бути спричинене поганим введенням даних в NLCA. Тим не менше, це може відображати протиріччя серед лікарів щодо забезпечення проведення гістологічного дослідження у пацієнтів, які не є кандидатами для активного лікування. Тому цікаво відзначити, що криві виживаності для цих двох підгруп хворих, з і без гістологічного дослідження, показують ранню розбіжність із злиттям пізніше (рис. 1.16). Медіана виживаності для пацієнтів з гістологічним діагнозом становить 217 днів (міжквартильний діапазон від 71 до 527 днів), у порівнянні з медіаною виживаності 158 днів (міжквартильний діапазон від 43 до 513 днів) для тих, хто не має зареєстрованої гістології. Аналіз регресії Кокса показує невеликі, але значні переваги для тих пацієнтів з гістологічним діагнозом, у порівнянні з тими, хто його не має (нескориговане відношення ризиків 0,93, 95% довірчий інтервал 0,91, 0,94,  $p < 0,001$ ). Це, незважаючи на ймовірність того, що отримання гістологічного діагнозу подовжує час для діагностики і, отже, скорочує тривалість життя в групі з підтвердженою гістологією. Найбільш вірогідне пояснення цього спостереження в тому, що операбельним пацієнтам більш ймовірно будуть запропоновані хіміотерапія з позитивним результатом виживаності. Забезпечення того, щоб всі NHS підрозділи пропонували однакової кількості пацієнтів активне лікування, що може призвести до істотного поліпшення медіани виживаності, через невелике зниження ранньої смертності.

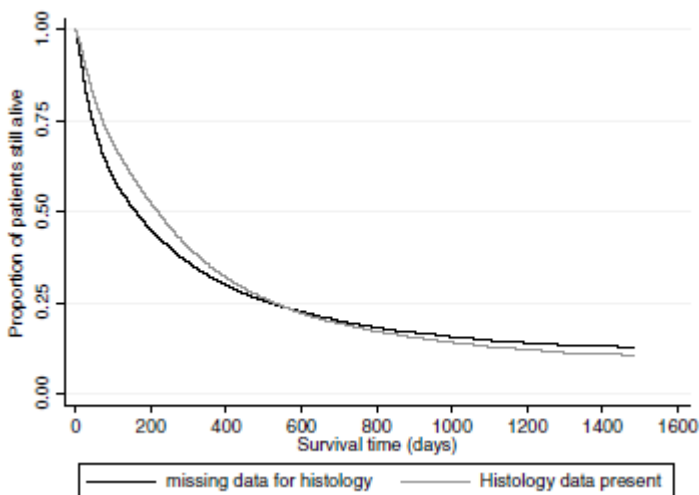


Рис. 1.16 Крива Каплан-Мейєра показує коливання виживаності пацієнтів залежно від того, чи є дані з гістології (Дані лише по Англії, N=67,730)

Можна проілюструвати вплив хірургічного втручання на пацієнтів з діагностованим НДКРЛ, які мали загальний стан 0 або 1, і які мали стадію ІА-ІІВ. Хоча цифри відносно невеликі, N=2753, крива Каплан-Мейєра демонструє різкі зміни спостережуваного результату (рис. 1.17).



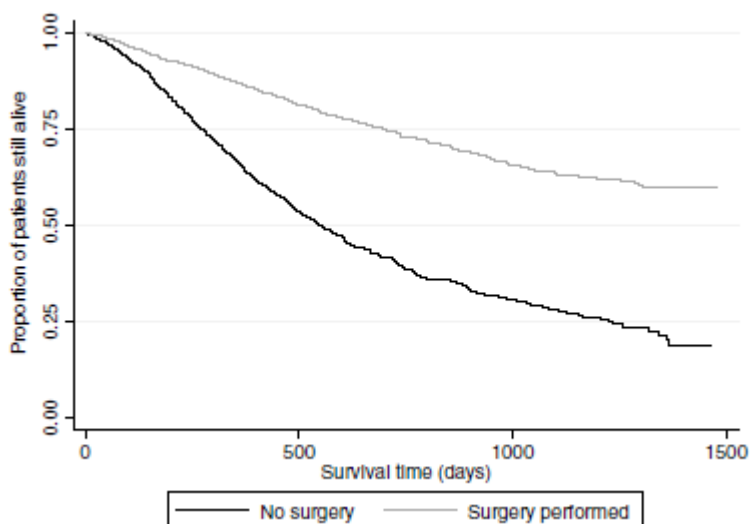


Рис. 1.17 Крива Каплан-Мейера показує спостережуваний результат у підгрупі пацієнтів з діагностованим НДКРЛ стадії ІА-ІІВ і загальний стан 0-1 (Дані лише по Англії, N=2753, з них 1698 зазнали хірургічного втручання, 1055 ні). Дані надані NLCA (2006-08)

Це підкреслює необхідність точно визначати стадію захворювання і оцінювати їх придатність для операції, і при необхідності оптимізувати їх супутні захворювання до операції, з урахуванням того, що поліпшення результатів спостерігається у таких хворих після операції.

### Однорічна виживаність

Було відмічено значне зростання однорічної виживаності пацієнтів з раком легені за останні 10 років. Це може відображати покращення якості послуг з лікування раку в межах Національної служби охорони здоров'я на основі рекомендацій National Cancer Plan (34), Cancer Reform Strategy in England (35) та Designed to Tackle Cancer in Wales Strategic Framework (36). Сучасні дані показують, що 32 % пацієнтів чоловічої статі і 35% хворих жінок доживають до одного року в Англії, і 33% чоловіків і 37% жінок доживають до одного року в Уельсі (рис. 1.18). Ці сучасні дані свідчать про те, що однорічна виживаність в Англії та Уельсі в даний час наближається до 37%, що вважається "хорошою практикою" в публікації EUROCORE-4 (Verdecchia et al., 2007). "Хороша практика" заснована на високій однорічній виживаності країни з 100% реєстрацією в EUROCORE-4.

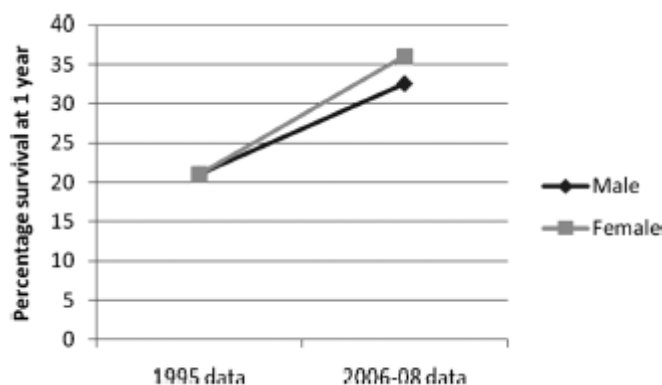


Рис. 1.18 Дані однорічної виживаності по Англії по Уельсу (2006-2008). Дані надані NLCA і CANISC (2006-08)

Тим не менше, підвищення загального відсотку виживаності пацієнтів впродовж року після постановки діагнозу не враховує географічної мінливості, яка була описана між Primary Care Trusts (PCT) в Англії, починаючи з 15,4% до 43,7%. (DoH, 2009), Це явне протиріччя у показниках виживаності залежатиме від особливостей інфраструктури системи охорони здоров'я (зокрема, наявність діагностичного та лікувального устаткування в окремих PCT), але головне, може залежати від підходу, який локальні мультидисциплінарні команди використовують для відбору пацієнтів для активного лікування.

### П'ятирічна виживаність

Частка пацієнтів, які вижили впродовж 5-ти років, тобто «вилікуваних», залишається на низькому рівні, 7% для чоловіків і 9% для жінок. Хоча дані покращилися за останні 40 років, вони залишаються нижчими у порівнянні з європейськими та північноамериканськими країнами (Verdecchia et al., 2007).

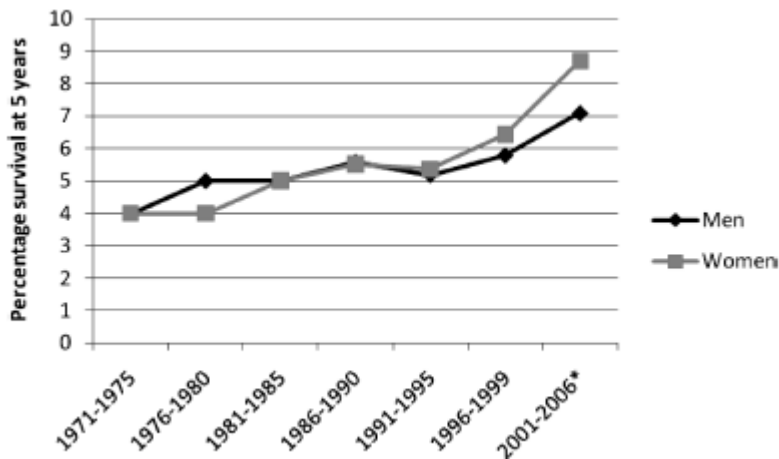


Рис. 1.19 Дані п'ятирічної виживаності в динаміці по часу. Дані надані з дозволу Cancer Research UK

### 1.10. Послуги, доступні в трастах NHS в Англії та Уельсі

В рамках оцінки потреб було поширене онлайн-опитування серед усіх керівників мультидисциплінарних команд з раку легені трастів NHS в Англії і всіх Місцевих рад з питань охорони здоров'я в Уельсі (Додаток 1). Керівники були запрошені для завершення обстеження, яке в першу чергу зосереджене на утворенні мультидисциплінарної команди (МДК), а також на діагностичному та лікувальному устаткуванні, наявному в трастах чи мережі онкологічних центрів. Частка тих, хто відповів, склала 101 (66%) в Англії і 6 (43%) в Уельсі. NHS в Уельсі провело серйозну реорганізацію в жовтні 2009 року з утворенням семи Місцевих рад з питань охорони здоров'я з раніше існуючих Місцевих рад і трастів здоров'я. Кожна нова Місцева рада з питань охорони здоров'я, таким чином, включає в себе кілька МДК.

МДК з раку були рекомендовані в плані NHS в Англії (DoH, 2000) і в доповіді Кемерона в Уельсі [WAG, 2005], і були прийняті у всіх центрах з лікування раку. Мета полягала в тому, щоб надати досвід і знання, аби пацієнти під час обстеження на рак могли бути швидко оцінені і відповідне лікування почалося при першій же можливості. Немає фіксованих критеріїв, за якими медичні дисципліни повинні включатися в МДК, і Національна онкологічна програма експертної оцінки в Англії (яку очолює National Cancer Action Team, NCAT) рекомендувала, щоб усі співробітники, які вважають, що мають відношення до процесу прийняття рішень, брали участь особисто або через відео/телеконференції. Більшість МДК з раку легені будуть включати спеціалістів в області торакальної медицини, рентгенологів, патологів, медсестер-спеціалістів, а також лікарів-онкологів, хірургів і членів команди паліативної допомоги, якщо такі існують. Програма експертної оцінки надає важливу інформацію про чисельність, структуру, функції та якість всіх МДК з раку легені по всій Англії.

У період між 2004 і 2008 роками експертні оцінки надання послуг хворим на рак були проведені в кожній мережі і для кожного центру з лікування раку. Цей процес був змінений впродовж останніх 6-ти років, і зараз відбувається на щорічній основі; він передбачає певну ступінь самооцінки, і існує 32 показника відповідності, за якими оцінюються МДК з раку легені. На даний момент існує 161 МДК з раку легені в межах 157 англійських трастів NHS і 14 МДК в Уельсі.

В Уельсі Валлійська Урядова Асамблея (WAG) започаткувала запровадження національних стандартів з раку в 2005 році, в тому числі раку легені [WAG, 2005], з метою досягнення їх реалізації до березня 2009 року. Національні стандарти з раку надали NHS Уельсу чіткі вимоги до якості, які стали базовими в політиці Валлійської Урядової Асамблеї з 2005 року [WAG, 2005]. Дотримання цих стандартів було визначене за допомогою інформації, наданої трастами NHS в Уельсі, і останніх даних, що були опубліковані в 2009 році<sup>1</sup>.

Дослідження, проведене Групою з розробки настанови NICE, показало, що 90-100% МДК в Англії та Уельсі мали у своєму складі спеціалістів із захворювань дихальних шляхів, торакальних радіологів, патологів, медсестер-спеціалістів та клінічних онкологів. Тим не менше, лише 80% МДК мали онколога і 85% мали торакального хірурга у своєму складі.

З тих англійських та валлійських МДК, які взяли участь в дослідженні, усі тепер мають координатора МДК, 95% мають електронну базу даних і 65% мають адміністратора з даних. Ці цифри свідчать про те, що МДК з раку легені в даний час є важливим компонентом кожного трасту NHS і більшість мають належну допомогу з боку персоналу.

Аналіз, описаний в розділі «Оцінка потреб», використовує тільки он-лайн результати від керівників трастів NHS з раку легені, так як кількість валлійських відповідей не дозволить зробити відповідний статистичний аналіз і вони не зможуть бути об'єднані з англійськими відповідями.

#### **Коментар робочої групи:**

*Зауваження щодо переліку лікарських спеціальностей – більшість з них мають в Україні аналогічні назви, деякі відрізняються, а саме: торакальні терапевти – аналогічно пульмонологи, фармацевти – фахівці з вищою фармацевтичною освітою – провізори, медичні та клінічні онкологи як субспеціальності хіміотерапевти – не виділені, проте наявні радіологи як лікарська спеціальність, як посада в онкологічному підрозділі.*

*Спеціалізоване протиракове лікування хворих на рак легені в Україні здійснюється в спеціалізованих онкологічних онкодиспансерах мультидисциплінарними командами, до складу яких обов'язково входять торакальний хірург, хіміотерапевт, променевий терапевт і рентгенолог. Хворий обов'язково дає інформовану згоду на проведення запропонованого лікування.*

*Бажано вводити до складу мультидисциплінарної команди психолога.*

### **1.11. Медична сестра – спеціаліст з раку легені**

Навантаження на медсестру-спеціаліста з раку легень також було оцінене в дослідженні, і дані показали значні відмінності в кількості нових випадків, що припадають на кожну медсестру на повній ставці (FTE), і кількістю додаткових завдань, які вони повинні виконувати.

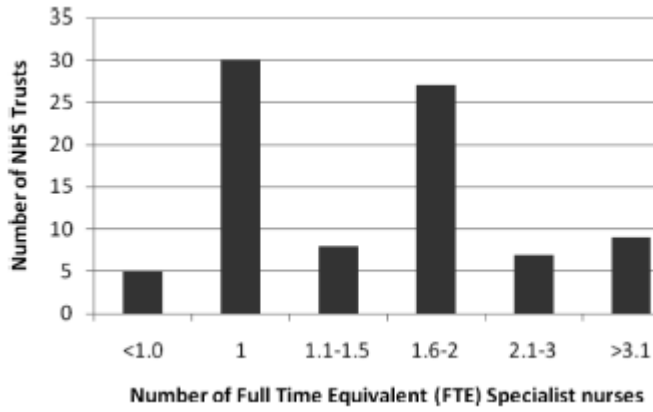


Рис. 1.20 Кількість медсестер-спеціалістів (FTE) у Трастах NHS в Англії

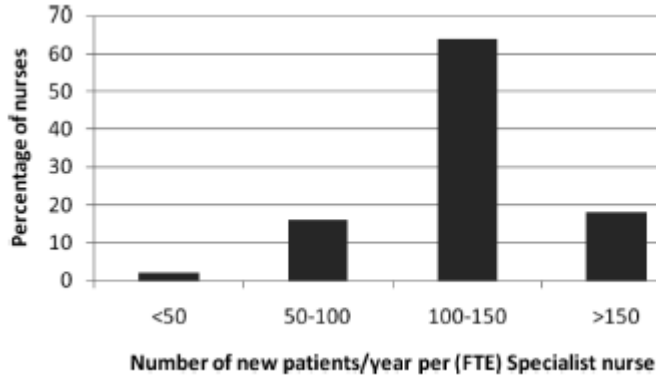


Рис. 1.21 Відмінності у навантаженні медсестер-спеціалістів (FTE) новими пацієнтами (дані лише по Англії).

Обов'язки медсестри-спеціаліста можуть варіюватися і часто пов'язані з недоречними завданнями, що скорочують час, який вони можуть проводити з пацієнтами, їх сім'ями та опікунами. У таблиці нижче наведені деякі із завдань, які виконує медсестра в Англії.

**Обов'язки медсестри-спеціаліста, % медсестер**

Підтримка по телефону 100

Клініки під керівництвом медсестри 44

Групи підтримки 52

Тільки 44% медсестер мають секретарську підтримку, а 57% мають механізм формального прикриття для відпустки через хворобу.

**Доступ до діагностичного обладнання**

Результати дослідження даної настанови NICE з раку легені показують значні відмінності у доступності засобів діагностики в трастах NHS в Англії (рис. 1.22) і на рівні мережі онкологічних центрів (рис. 1.23). Тому деяким пацієнтам необхідно буде долати значні відстані, щоб пройти діагностичні процедури, і для яких може бути затримка більш ніж на 2 тижні (рис. 1.24 і 1.25).

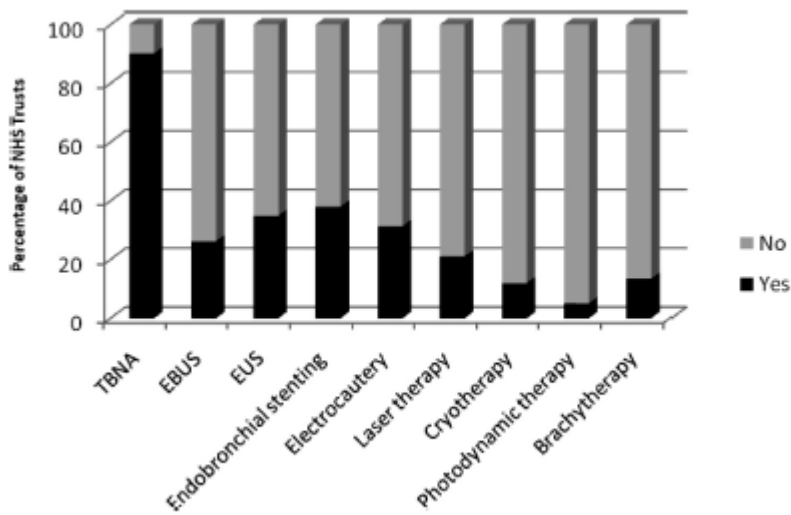


Рис. 1.22 Ендобронхіальне діагностичне обладнання, доступне у трастах NHS (дані дослідження)

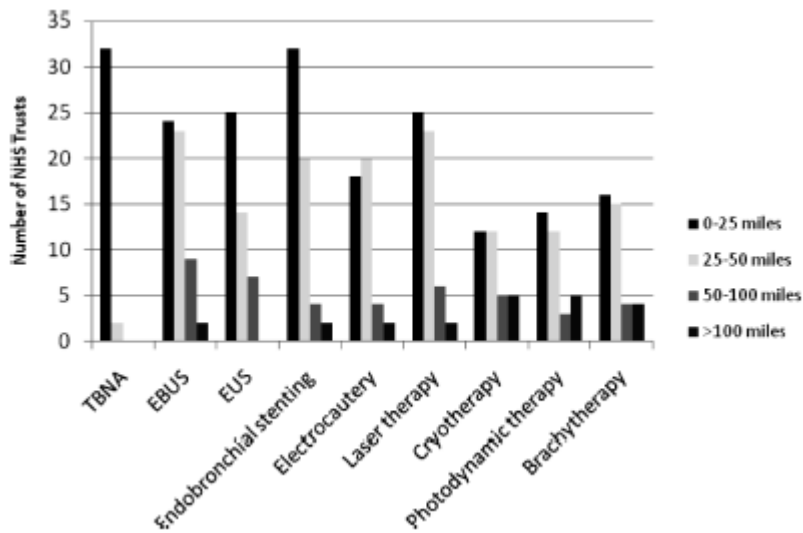


Рис. 1.23 Ендобронхіальне діагностичне і терапевтичне обладнання, доступне в межах мережі онкологічних центрів (дані лише по Англії).

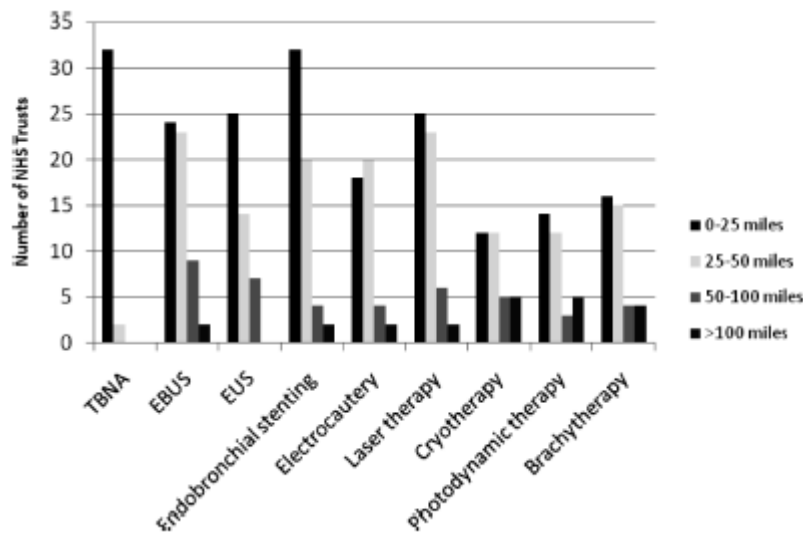


Рис. 1.24 Відстань, яку необхідно подолати для доступу до певних діагностичних і терапевтичних послуг

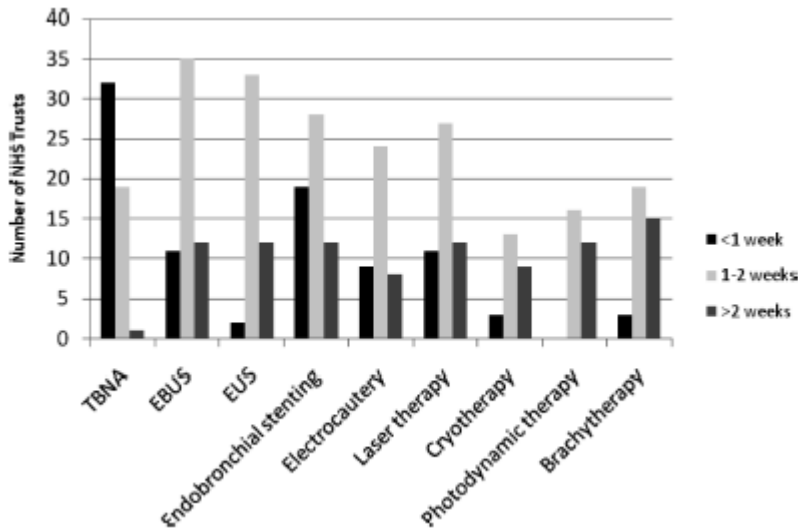


Рис. 1.25 Інтервал між зверненням до лікаря та доступом до певних діагностичних та лікувальних послуг

### ПЕТ-сканування

За останні 15 років велика кількість публікацій підтримала використання ФДГ-ПЕТ для сприяння процесу постановки діагнозу раку легені. Настанова NICE з діагностики та лікування раку легені 2005 (CG 24 NICE, 2005) рекомендувала використовувати дану методику, і наявність ПЕТ-томографів стала майже повсюдною. Тим не менше, ця доступність може бути на рівні мережі онкологічних центрів, а не в окремих трастах NHS (див. рис. 1.26, 1.27 і 1.28).

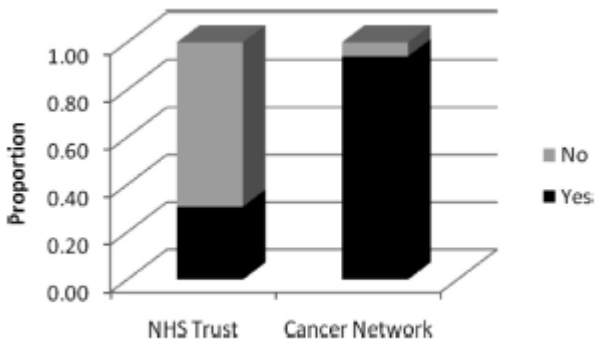


Рис. 1.26 Частка трастів NHS мереж онкологічних центрів з ПЕТ (дані лише по Англії)

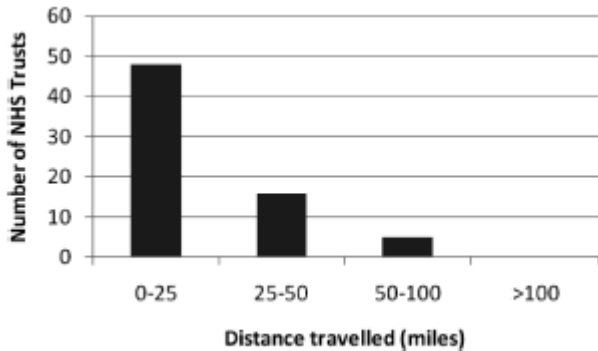


Рис. 1.27 Відстань до найближчого ПЕТ (дані лише по Англії)

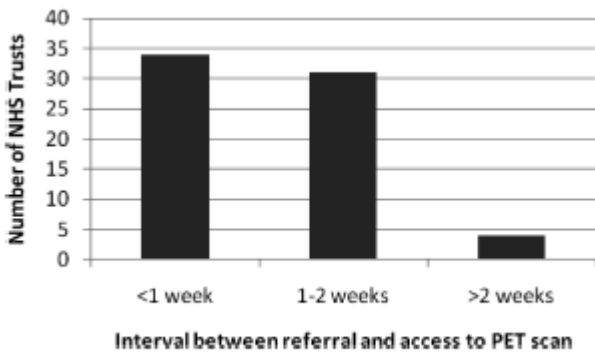


Рис. 1.28 Інтервал між зверненням до лікаря та доступом до ПЕТ

### Доступ до гістологічного дослідження

Важливість рівномірно високого рівня гістологічного підтвердження вже підкреслювалася, але також важливо, щоб не було непотрібних затримок в отриманні гістологічного звіту, так як це призведе до затримки прийняття остаточного діагностичного та терапевтичного рішення МДК. Результати дослідження раку легені показали, що 80% діагностичних проб повертається впродовж 5 днів, тобто впродовж робочого тижня, так що результат доступний для наступного засідання МДК.

### Легенева реабілітація

Був виявлений хороший рівень забезпечення послугами легеневої реабілітації через МДК з раку легені в Англії, які взяли участь у дослідженні, з них 78% трастів NHS мають доступ до цієї послуги і 79% мереж онкологічних центрів (рис. 1.29). 92% трастів NHS повідомили про те, що пацієнту не доведеться долати відстань більше ніж 25 миль, щоб отримати цю послугу, хоча 86% заявили, що будуть затримки більше ніж на 2 тижні, щоб отримати доступ до цієї послуги.

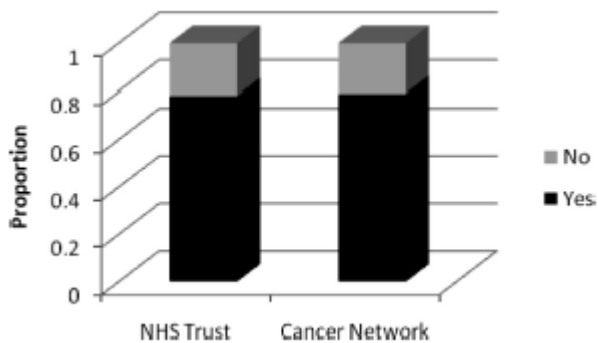


Рис. 1.29 Частка трастів NHS мереж онкологічних центрів з наданням послуг по легеневій реабілітації (дані лише по Англії)

### Доступ до медичних установ

Існує значне коливання кількості медичних установ, доступних в окремих трастах NHS. Серед 157 трастів NHS в Англії є лише 31 кардіоторакальний хірургічний центр і 49 центрів променевої терапії. Рисунок 1.30 ілюструє коливання кількості медичних установ, доступних в окремих трастах NHS, хоча більшість процедур доступні в мережі онкологічних центрів (рис. 1.31). Також цілком можуть існувати потреби долати значні відстані і затримки в отриманні рекомендованого лікування (див. рис. 1.32 і 1.33 нижче).

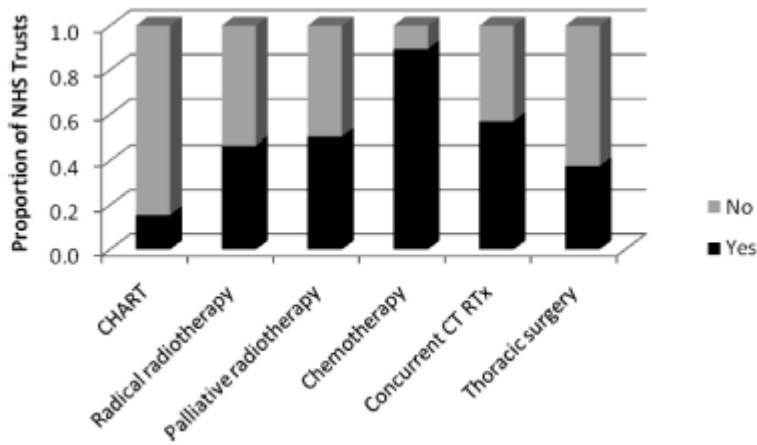


Рис. 1.30 Медичне устаткування, наявне у трастах NHS (дані лише по Англії).

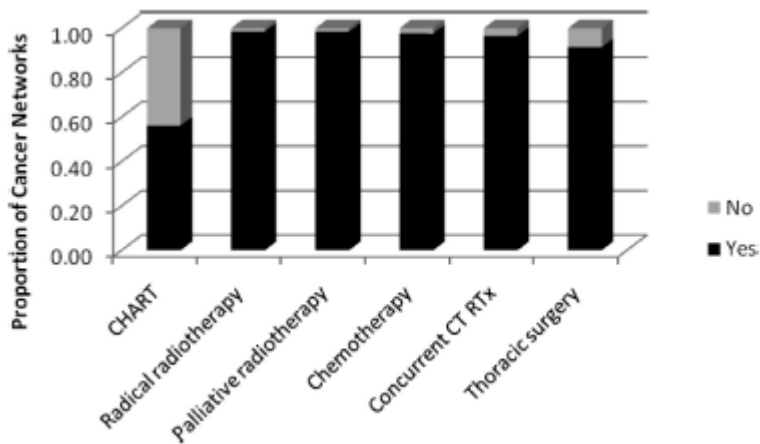


Рис. 1.31 30 Медичне устаткування, наявне у мережі онкологічних центрів (дані лише по Англії).

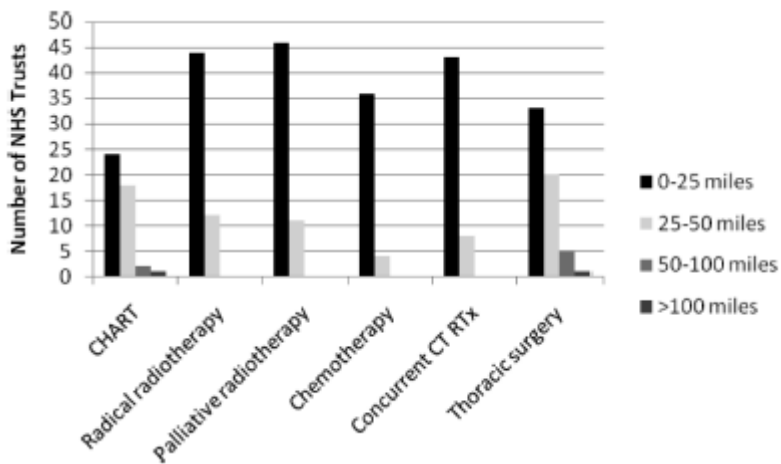


Рис. 1.32 Відстань до найближчого специфічного медичного устаткування (дані лише по Англії).



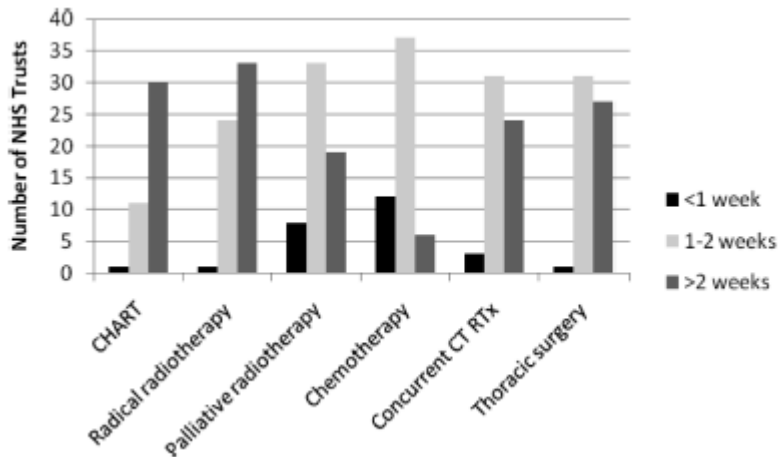


Рис. 1.33 Інтервал між зверненням до лікаря та доступом до специфічного медичного устаткування (дані лише по Англії).

Є декілька публікацій, які показують, що чим довшу відстань повинен долати пацієнт з раком в лікувальний центр, тим менше шансів, що вони пройдуть лікування (Crawford et al., 2009; Jones et al., 2008). Серед пацієнтів з раком легені в Північній Англії скориговане співвідношення шансів для отримання хірургічного втручання, хіміотерапії та променевої терапії склало 0,76 (95% ДІ 0,68, 0,85), 0,70 (95% ДІ 0,63, 0,79) і 0,86(95% ДІ 0,80, 0,91) відповідно, для тих, хто живе далі в порівнянні з тими, хто живе ближче до лікувальних центрів (Jones et al., 2008). Таким чином, у той час як спеціалізовані центри для лікування можуть набиратися досвідом, адже висока пропускна здатність пацієнтів збільшує досвід, ця перевага має бути збалансована з потенційним впливом того, що менша кількість централізованих спеціалізованих центрів може призвести до зниження споживання лікувальних послуг людьми у віддалених районах.

## Посилання

- Aesculapius Medical Press, editor. The effective management of lung cancer. 1 ed 2001.
- Bennett, V. A., Davies, E. A., Jack, R. H., Mak, V., Moller, H. Histological subtype of lung cancer in relation to socio-economic deprivation in South East England. *BMC cancer*. 2008;8:139.
- Beral, V. P. R. UK cancer survival statistics are misleading and make survival look worse than it is. *BMJ*. 2010;341.
- Birkmeyer, J. D., Siewers, A. E., Finlayson, E. V., Stukel, T. A., Lucas, F. L., Batista, I. et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2002 Apr 11;346(15):1128-37.
- Bouchardy, C., Fioretta G., De Perrot M., Obradovic, M., Spiliopoulos, A. Determinants of long term survival after surgery for cancer of the lung: A population-based study. *Cancer*. 1999 Dec 1;86(11):2229-37.
- Cancer Research UK survival data. 2010; Available from: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/lung/survival/index.htm#source14>
- Cancer Research UK. Cancer Stats. 2010; Available from: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/lung/index.htm?script=true#mortality>.
- Crawford, S. M., Sauerzapf, V., Haynes, R., Zhao, H., Forman, D., Jones, A. P. Social and geographical factors affecting access to treatment of lung cancer. *Br J Cancer*. 2009 Sep 15;101(6):897-901.
- Department of Health. Cancer Reform Strategy; Achieving local implementation - second annual report. 2009.
- Department of Health. Cancer Reform Strategy. 2007.
- Department of Health. Cancer Reform Strategy - Equality Impact Assessment. 2007.
- Department of Health. The NHS Cancer Plan. 2000.
- Harding, S., Rosato, M., Teyhan, A. Trends in cancer mortality among migrants in England and Wales, 1979-2003. *Eur J Cancer*. 2009 Aug;45(12):2168-79.
- Holmberg, L., Sandin, F., Bray, F., Richards, M., Spicer, J., Lambe, M. et al. National comparisons of lung cancer survival in England, Norway and Sweden 2001-2004: differences occur early in follow-up. *Thorax*. 2010 May;65(5):436-41.
- Jack, R. H., Gulliford, M. C., Ferguson, J., Moller, H. Explaining inequalities in access to treatment in lung cancer. *J Eval Clin Pract*. 2006 Oct;12(5):573-82.
- Jones, A. P., Haynes, R., Sauerzapf, V., Crawford, S. M., Zhao, H., Forman, D. Travel time to hospital and treatment for breast, colon, rectum, lung, ovary and prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2008 May;44(7):992-9.
- Khan, N. F., Perera, R., Harper, S., Rose, P. W. Adaptation and validation of the Charlson Index for Read/OXMIS coded databases. *BMC Fam Pract*. 2010;11:1.
- Kogevinas, M., Marmot, M. G., Fox, A. J., Goldblatt, P. O. Socioeconomic differences in cancer survival. *J Epidemiol Community Health*. 1991 Sep;45(3):216-9.
- Mackenbach, J. P., Huisman, M., Andersen, O., Bopp, M., Borgan, J. K., Borrell, C. et al. Inequalities in lung cancer mortality by the educational level in 10 European populations. *Eur J Cancer*. 2004 Jan;40(1):126-35.
- Mao, Y., Hu, J., Ugnat, A.M., Semenciw, R., Fincham, S. Socioeconomic status and lung cancer risk in Canada. *Int J Epidemiol*. 2001 Aug;30(4):809-17.
- \*\*\*\*\*
- National Institute for Clinical Excellence. The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. 2005.

- National Lung Cancer Audit. 2009.
- Office of National Statistics. General Lifestyle Survey 2008. Smoking and drinking among adults, 2008.2010.
- Peake, M. D., Thompson, S. Lowe, D. Pearson, M.G. Ageism in the management of lung cancer. *Age Ageing*. 2003 Mar;32(2):171-7.
- Pollock, A. M., Vickers, N. Deprivation and emergency admissions for cancers of colorectum, lung, and breast in south east England: ecological study. *BMJ*. 1998 Jul 25;317(7153):245-52.
- Pollock, A. M., Vickers, N. Breast, lung and colorectal cancer incidence and survival in South Thames Region, 1987-1992: the effect of social deprivation. *J Public Health Med*. 1997 Sep;19(3):288-94.
- Pugh, H., Power, C., Goldblatt, P., Arber, S. Women's lung cancer mortality, socio-economic status and changing smoking patterns. *Soc Sci Med*. 1991;32(10):1105-10.
- Raine, R., Wong, W., Scholes, S., Ashton, C., Obichere, A., Ambler, G. Social variations in access to hospital care for patients with colorectal, breast, and lung cancer between 1999 and 2006: retrospective analysis of hospital episode statistics. *Bmj*. 2010;340:b5479.
- Rich, A. L., Tata, L. J. Stanley, R. A. Free, C. M. Peake, M. D. Baldwin, D. R. et al. Lung cancer in England: Information from the National Lung Cancer Audit (LUCADA). *Lung Cancer*. 2010 Aug 3.
- Schwartz, K. L., Crossley-May, H., Vigneau, F. D., Brown, K., Banerjee, M. Race, socioeconomic status and stage at diagnosis for five common malignancies. *Cancer Causes Control*. 2003 Oct;14(8):761-6.
- Shack, L., Jordan, C., Thomson, C. S., Mak, V., Moller, H. Variation in incidence of breast, lung and cervical cancer and malignant melanoma of skin by socioeconomic group in England. *BMC Cancer*. 2008;8:271.
- Stephens, R. J., Johnson, D. H., Treatment and outcomes for elderly patients with small cell lung cancer. *Drugs Aging*. 2000 Sep;17(3):229-47.
- Thomas, L., Doyle, L. A., Edelman, M. J. Lung cancer in women: emerging differences in epidemiology, biology, and therapy. *Chest*. 2005 Jul;128(1):370-81.
- Treasure, T., Utley, M., Bailey, A. Assessment of whether in-hospital mortality for lobectomy is a useful standard for the quality of lung cancer surgery: retrospective study. *BMJ*. 2003 Jul 12;327(7406):73.
- Verdecchia, A., Francisci, S., Brenner, H., Gatta, G., Micheli, A., Mangone, L. et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol*. 2007 Sep;8(9):784-96.
- Welsh Assembly Government. Designed to Tackle Cancer in Wales Strategic Framework. 2005
- Welsh Assembly Government. National Standards for Lung Cancer Services. 2005
- The Welsh Office. Cancer Services in Wales: A report by the Cancer Services Expert Group. 1996.
- Wynder, E. L., Muscat, J. E. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect*. 1995 Nov;103 Suppl 8:143-8.

## 2. Доступ до послуг та направлення до спеціалістів

### 2.1. Важливість ранньої діагностики

Після проведення консультацій по проекту документа (див. Розділ 1) був досягнутий загальний консенсус між зацікавленими сторонами, щоб не оновлювати жодну тему з розділу «Доступ до послуг і направлення» настанови 2005 року. Тому жодна з рекомендацій і пов'язані з ними клінічні дані в цьому розділі не були оновлені.

NLCA показує, що більша частина пацієнтів має рак легені на пізніх стадіях і з важким функціональним станом, що ускладнює процес лікування. Це може бути частково спричинене відсутністю симптомів на ранніх стадіях раку легені, але може також виникнути в результаті затримки повідомлення пацієнтами про появу нових симптомів. Покращення поінформованості громадськості про те, як розпізнати симптоми, було запропоноване як спосіб змусити людей з підозрою на рак звернутися до лікаря раніше. Благодійні організації, Департамент охорони здоров'я і приватні особи (як правило, в рамках дослідження) започаткували цілу низку заходів щодо підвищення поінформованості. Особливої уваги заслуговують такі, як "Lung Cancer Awareness Month"<sup>1</sup>, пілотні пректи Healthy Communities Collaborative Improvement Partnership і місцеві ініціативи, такі як ранне втручання при раку в рамках проекту Doncaster (EiCiD). Важко оцінити ефективність цих ініціатив, і, хоча ГРН розглядає це як важливий елемент, вони не були включені в рамки оновлення в 2011 році.

Cancer Reform Strategy 2007 року включає в себе рекомендації по ранній діагностиці і обізнаності, а також створює Національну ініціативу з поінформованості і ранньої діагностики (NAEDI). Це є співпрацею публічного сектору / третього сектору між Департаментом охорони здоров'я, National Cancer Action Team і Cancer Research UK. Роль NAEDI полягає в координації і наданні підтримки діяльності та дослідженням, які сприяють ранній діагностиці раку. Рак легень в даний час є пріоритетом в рамках цієї ініціативи.

Діяльність NAEDI організована за наступними напрямками роботи:

- досягнення раннього виявлення захворювання у пацієнтів
- оптимізація клінічної практики і системи
- поліпшення доступу лікаря загальної практики до діагностики
- дослідження, оцінка та моніторинг.

Пізня діагностика раку легені викликає занепокоєння, і очікується, що NAEDI забезпечить покращення за рахунок оцінки заходів із залученням місцевих громад і впевненого керівництва лікарів загальної практики. Більш детальну інформацію можна знайти за адресою: <http://www.ncri.org.uk/default.asp>

<sup>1</sup> The HCCIP ceased operating in January 2010

#### Рекомендація

Громадськість повинна бути краще поінформована про симптоми та ознаки, характерні для раку легені, шляхом координації кампаній з підвищення обізнаності. [2005]

### 2.1. Скринінг на рак легені

Рання діагностика може також бути досягнута шляхом скринінгу. Це було показано в ряді досліджень із застосуванням методів візуалізації, новітньої комп'ютерної томографії (КТ), хоча до цих пір жодне дослідження не продемонструвало загальне зниження смертності в результаті скринінгу. Ця тема також визначалася як важлива, але не пріоритетною для перегляду доказової бази, тим більше, що є багато досліджень, результати яких будуть готові після публікації цієї настанови.

**Коментар робочої групи:**

*Робоча група вважає за доцільне включити до даної настанови фрагмент Клінічної настанови NCCN «Скринінг на рак легені» (NCCN Lung Cancer Screening 2012)*

**NCCN Lung Cancer Screening 2012**

Усі рекомендації категорії 2А, якщо не вказано інше (див. додаток 6).

**Огляд**

Рак легені є провідною причиною смерті, пов'язаної з раком у США і решті світу.<sup>1-4</sup> В 2011 році смертність від раку у США складала 156 900 випадків (85600 серед чоловіків, 71300 серед жінок).<sup>4</sup> 5-річна виживаність при раку легені становить близько 15,6%, зокрема, тому, що більшість пацієнтів з раком легені мають пізні стадії на момент первинної діагностики.<sup>5</sup> (<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>)

Ці факти, в поєднанні з успіхом скринінгу для поліпшення результатів при раку шийки матки, товстої кишки і молочної залози стали стимулом для досліджень з метою розробки ефективного скринінгу на рак легені.<sup>6-7</sup> В ідеалі, ефективний скринінг призведе до більш раннього виявлення раку легені (до того, як пацієнти помітять симптоми, і лікування буде більш ефективним) і знизить смертність.<sup>8</sup>

В даний час більшість випадків раку легені діагностується клінічно, коли пацієнти приходять із симптомами (наприклад, кашель, біль у грудях, втрата ваги); на жаль, пацієнти з такими симптомами, як правило, мають пізню стадію раку легені.

Раннє виявлення раку легені є важливим чинником у зниженні смертності. Виник великий інтерес до розробки інструментів скринінгу для виявлення ранніх стадій раку легені. Останні дані підтримують використання спіральної (гелікоїдальної) низькодозової комп'ютерної томографії (КТ) грудної клітки для виявлення пацієнтів з високим ризиком розвитку раку легені.<sup>8</sup>

(<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/noteworthy-trials/nlst>)

Члени ради NCCN зі скринінгу на рак легені розробили цю нову настанову зі скринінгу в 2011 році на основі наявних доказів.<sup>8</sup> Ця настанова NCCN зі скринінгу на рак легені: 1) описує фактори ризику раку легені, 2) рекомендує критерії відбору осіб з високим ризиком для скринінгу, 3) дає рекомендації з оцінки та подальшого спостереження за вузлами, виявленими під час скринінгу, 4) обговорює точність протоколів низькодозової КТ та методів візуалізації і 5) обговорює користь та ризику скринінгу.

**Скринінг на дрібноклітинний рак легені (НДКРЛ)**

Більшість випадків раку легені (85%) класифікуються як НДКРЛ; дрібноклітинний рак легені зустрічається приблизно у 13-15% пацієнтів (див. настанову NCCN «НДКРЛ і дрібноклітинний рак легені»). Таким чином, настанова NCCN зі скринінгу на рак легені стосується в основному виявлення НДКРЛ. Інші види раку можуть метастазувати в легені (наприклад, рак молочної залози), але є менш поширені типи раку легені або грудної клітки (наприклад, злоякісна мезотеліома плеври, карцинома тимуса).

Скринінг на рак легені може також виявляти інші доброякісні захворювання грудної клітки (наприклад, аневризми аорти, кальцифікація коронарних артерій), а також пухлини або доброякісні захворювання за межами грудної клітки (наприклад, рак нирки, аденома наднирників).

Метою скринінгу є виявлення захворювання на стадії, коли вона не викликає симптомів і коли лікування може бути найбільш успішним. Скринінг приносить користь людині шляхом

збільшення тривалості життя та підвищення якості життя. Рівень хибно-позитивних результатів повинен бути низьким, щоб уникнути непотрібних додаткових тестів. Значній частині населення без захворювань не повинно бути заподіяно шкоди (низький ризик), і скринінг-тест не повинен бути дорогим, щоб бути важким тягарем для системи охорони здоров'я. Таким чином, скринінговий тест повинен: 1) поліпшити результати, 2) бути науково обгрунтованим (наприклад, мати прийнятний рівень чутливості і специфічності) і 3) мати низький рівень ризику, бути репродуктивним, доступним та економічно ефективним.

Мабуть, найважчим аспектом скринінгу на рак легені є вирішення моральних зобов'язань. В рамках клятви Гіппократа лікарі обіцяють, по-перше, "не нашкодити"<sup>9</sup>. Дилема полягає в тому, що, якщо скринінг на рак легені корисний, але лікарі не використовують його, вони не надають пацієнтам ефективну допомогу. Проте, якщо скринінг на рак легені неефективний, то пацієнти можуть постраждати від гіпердіагностики, інвазивних тестів або процедур, а також занепокоєння щодо потенційного діагнозу раку. Дебати з результатів маммографії і скринінгу на рак передміхурової залози можуть дати додаткові відомості зі скринінгу на рак легені, особливо щодо гіпердіагностики (див. наступний розділ "Рандомізовані дослідження").<sup>10</sup>

### **Комп'ютерна томографія (КТ)**

Скринінг на рак легені з застосуванням КТ повинен бути частиною програми медичної допомоги і не повинен проводитися в ізоляції як доступний тест. Враховуючи високий відсоток хибно-позитивних результатів і подальше лікування, яке надається багатьом пацієнтам, ризику та користь скринінгу на рак легені повинні обговорюватися з людиною, перш ніж проводити скринінгову низькодозову КТ.

Рекомендується щоб організації, які здійснюють скринінг на рак легені, використовували мультидисциплінарний підхід, який може включати такі спеціальності, як радіологія, пульмонологія, внутрішні хвороби, торакальна онкологія та торакальна хірургія. Проведення тестів і спостереження за невеликими вузлами обов'язкове і може потребувати створення адміністративних процесів для забезпечення адекватності спостереження.

### **Рандомізовані дослідження**

Смертність від конкретного захворювання (кількість смертей від раку в порівнянні з кількістю осіб, які пройшли скринінг) вважається найважливішим критерієм ефективності скринінгу і єдиним тестом без похибок.<sup>11</sup> Рандомізовані контрольовані дослідження скринінгу мають важливе значення для визначення того, чи скринінг на рак зменшує смертність від захворювання. Нерандомізовані дослідження можуть зазнавати впливу похибок, які можуть викликати помітне збільшення виживаності (наприклад, похибки через затримку, похибки через тривалість часу зсуву). (<http://www.cancer.gov/newscenter/qa/2002/nlstqaQA>)

Якщо рак легені виявляється при скринінгу до появи симптомів, то затримка в діагностиці дорівнює проміжку часу між скринінговим виявленням та часом, коли діагноз проявився іншим чином через симптоми або інші методи візуалізації. Навіть якщо лікування на ранній стадії не мало ніякої користі, виживаність пацієнта, який пройшов скринінг, збільшується просто шляхом додавання часу на підготовку. Тривалість часу відхилення стосується тенденції скринінгового тесту виявляти рак, який потребуватиме більше часу, щоб стати симптоматичним можливо тому, що він повільніше росте або має млявий перебіг. Виживаність (кількість осіб, які є живими після виявлення та лікування захворювання відносно до кількості осіб з діагнозом захворювання) неодноразово повідомлялася, але з цими похибками.<sup>7</sup> Для подальшого обговорення рандомізованих і нерандомізованих досліджень скринінгу див. розділ «Користь від скринінгу на рак легені» в цьому документі.

У 1960-х і 1970-х роках кілька рандомізованих досліджень оцінювали, чи рентгенографія грудної клітки може поліпшити виживаність пацієнтів з раком легені. Багато з цих досліджень мали недоліки в дизайні або силі, і всі вони були негативними<sup>12</sup>. Більш пізні дослідження були

зосереджені на більш чутливому методі спіральної низькодозової КТ на основі досліджень скринінгу на рак легені (див. також розділ «Переваги скринінгу раку легені»). Проте, аналізи деяких досліджень скринінгу на рак легені з використанням низькодозової КТ показують, що гіпердіагностика (тобто діагноз "раку", який ніколи не буде загрозливим для життя) і хибно-позитивні результати скринінгових тестів викликають занепокоєння.<sup>13-15</sup> Таким чином, хоча низькодозова КТ сканування може бути кращим методом скринінгу на рак легені, вона також має свої обмеження (див. розділ «Ризики скринінгу на рак легені»)

Кілька рандомізованих досліджень оцінюють низькодозову КТ скринінгу на рак легені серед груп високого ризику. Два рандомізованих дослідження - це: 1) Національне дослідження скринінгу на рак легені (National Lung Screening Trial (NLST), під егідою Національного інституту раку,<sup>7</sup> і 2), Датсько-бельгійське випробування скринінгу (Dutch-Belgian screening trial), відоме як NELSON.<sup>16</sup> У листопаді 2010 року були повідомлені попередні результати NLST, які показують, що низькодозовий КТ скринінг зменшує смертність від захворювання на рак легені. Результати дослідження NLST нещодавно були опубліковані і показали, що низькодозова КТ дає зниження смертності від раку легені на 20% (95% ДІ 6,8-26,7,  $p = 0,004$ ) і зниження смертності від усіх причин на 7% (95% ДІ 1,2-13,6,  $p = 0,02$ ) в порівнянні лише з рентгеном грудної клітки.<sup>8</sup>

## Особи з високим ризиком

Важливою метою будь-якого протоколу скринінгу на рак легені є виявлення населення, яке належить до групи високого ризику розвитку хвороби. Хоча тютюнопаління є встановленим фактором ризику раку легені, інші екологічні та генетичні фактори також збільшують ризик. У даному розділі розглядаються відомі на даний час фактори ризику розвитку раку легені для виявлення популяції високого ризику, яку необхідно направити на скринінг. Зверніть увагу, що особи з високим ступенем ризику, яким можна рекомендувати скринінг, не мають симптомів, які б свідчили про рак легені (наприклад, кашель, біль у грудях, втрата ваги).

### Тютюнопаління

#### *Активне тютюнопаління*

Паління тютюну є одним з основних змінних факторів ризику у розвитку раку легені, який є причиною 85% всіх смертей від раку легені.<sup>1,6</sup> Про причинний зв'язок між тютюнопалінням і раком легені вперше повідомлялося в 1939 році. З тих пір ризик розвитку раку легені від тютюнопаління був твердо встановлений. В тютюновому димі є більше 4500 сполук, понад 50 з них є відомими канцерогенними речовинами, які підвищують ризик ракових мутацій на клітинному рівні, особливо серед осіб з генетичною схильністю. Існує залежність «доза-відповідь» між палінням і ризиком розвитку раку легені, проте, немає безризикового рівня впливу тютюнового диму ([http://cancercontrol.cancer.gov/tcrb/monographs/7/m7\\_6.pdf](http://cancercontrol.cancer.gov/tcrb/monographs/7/m7_6.pdf)).

Відносний ризик (ВР) раку легені приблизно в 20 разів вищий<sup>1,17</sup> у курців в порівнянні з некурцями. Відмова від паління зменшує ризик раку легені.<sup>18</sup> Проте, навіть колишні курці мають більш високий ризик раку легені у порівнянні з тими, хто ніколи не палив (<http://cancercontrol.cancer.gov/tcrb/monographs/8/index.html>).

В результаті паління нині і в минулому вважається фактором ризику розвитку раку легені, незалежно від величини впливу та тривалості часу після відмови від паління. В алгоритмі скринінгу на рак легені NCCN люди (у віці 55-74 роки) з історією паління 30-пачко-років або більше, відібрані в групу найвищого ризику розвитку раку легені і їм рекомендується скринінг [категорія 1 на основі критеріїв включення в NLST].<sup>7,8</sup> **Історія паління пачко-років визначається як кількість пачок сигарет, що викурюються щодня, помножених на кількість років паління.** Люди з історією паління 30 пачко-років, які кинули палити менше, ніж 15 років тому, все ще знаходяться в цій високій групі ризику.

### **Вплив пасивного паління**

Зв'язок між раком легені і впливом диму від паління (також відомого як навколишній тютюновий дим, "пасивне паління", ненавмисне паління) був вперше показаний в епідеміологічних дослідженнях, опублікованих в 1981 році.<sup>19</sup> З тих пір кілька досліджень і загальних оцінок ВР показали, що пасивне паління підвищує ризик розвитку раку легені у некурців.<sup>20</sup>

<http://www.surgeongeneral.gov/library/secondhandsmoke/factsheets/factsheet6.html>.

Проте, члени ради NCCN не вважають пасивне паління незалежним фактором ризику, оскільки зв'язок є слабким або змінним. Таким чином, пасивне паління не спричиняє досить значного ризику особам, на яких воно впливає, щоб розглядати їх на скринінг на рак легені в цій настанові NCCN.

Узагальнений аналіз 37 опублікованих досліджень встановив, що середній ВР становить 1,24 (95% ДІ, 1,13 – 1,36) для дорослих некурців, які живуть з курцями.<sup>21</sup> Сумарна оцінка з 25 досліджень встановила, що ВР становить 1,22 (95% ДІ, 1,13 - 1,33) ризику раку легені від впливу пасивного паління на робочому місці.<sup>20</sup> Загальна оцінка 6-ти досліджень показує взаємозв'язок «доза-відповідь» щодо декількох років пасивного паління і ризиком раку легені.<sup>20</sup> Дані стосовно впливу пасивного паління в дитинстві і ризику раку легені у дорослому віці непослідовні. Щодо впливу пасивного паління в дитинстві загальна оцінка ВР розвитку раку легені становила 0,93 (95% від 0,81 до 1,07) у дослідженнях США, 0,81 (95% ДІ від 0,71 до 0,92) у дослідженнях європейської країн і 1,59 (95% ДІ від 1,18 до 2,15) у дослідженнях, проведених в азійських країнах.<sup>20</sup>

### **Вплив роду діяльності**

Близько 150 речовин класифікуються як відомі або ймовірні канцерогени для людини (IARC 2002). 8 речовин, які визначені саме як канцерогени, що впливають на легені, це: миш'як, хром, азбест, нікель, кадмій, берилій, кремній і дизельне паливо.<sup>22-25</sup> Ці речовини зазначені в порядку їх передбачуваного ризику.<sup>22</sup> Розрахований середній ВР розвитку раку легені становить 1,59 для осіб у Сполучених Штатах з відомим професійним впливом цих речовин.<sup>22-25</sup> Серед тих, хто піддається впливу цих канцерогенних речовин, курці мають більший ризик розвитку раку легені, ніж некурці.<sup>26</sup>

### **Вплив радону у помешканнях**

Радон (газоподібний продукт розпаду урану-238 і радію-226) безпосередньо пов'язаний з розвитком раку легені.<sup>27</sup> Ризик захворювання на рак легені від професійного впливу серед шахтарів уранових шахт встановлений.<sup>28</sup> Проте, ризик, пов'язаний з місцевим впливом радону невизначений. Мета-аналіз 8-ми досліджень 1997 року дав приблизно ВР 1,14 (95% ДІ, 1,0-1,3).<sup>29</sup> Проте, у 2005 році мета-аналіз 13-ти досліджень (з використанням особистих даних пацієнтів) повідомив про лінійну залежність між кількістю радону, виявленого в будинку, і ризиком розвитку раку легені.<sup>30</sup> Серед тих, хто піддається впливу радону, курці мають більший ризик розвитку раку легені, ніж некурці.<sup>30</sup>

### **Рак в анамнезі**

Існують докази підвищеного ризику нових випадків первинного раку серед пацієнтів, які перенесли захворювання на рак легені, лімфоми, рак голови і шиї або рак, пов'язаний з палінням (наприклад, рак стравоходу). Серед пацієнтів, які перенесли дрібноклітинний рак легені, існує 3,5-кратне збільшення ризику розвитку нового первинного раку (переважно НДРКЛ).

Ризик раку легені збільшується у пацієнтів, які продовжують палити і які раніше отримували променеву терапію грудної клітки або алкілуючі засоби. Існує 13-ти кратне збільшення ризику розвитку нового первинного раку легені у пацієнтів, які раніше отримували

опромінення грудної клітки або з оцінюваним ВР 9,4, у пацієнтів, які раніше отримували алкілюючі засоби. У пацієнтів, які раніше отримували лікування з приводу лімфоми Ходжкіна, ВР нового первинного раку легені становить 4,2, якщо вони раніше отримували алкілюючі засоби і ВР становить 5,9, якщо раніше отримували променеви терапію 5 Гр або більше.<sup>32</sup>

У пацієнтів з раком голови і шиї новий первинний рак легені може розвинутися синхронно або метакронно. Нові первинні пухлини спостерігаються приблизно у 9% пацієнтів. Більшість випадків це, як правило, плоскоклітинний рак і третина випадків розвивається у легенях. Проте, дані не свідчать про те, що попереднє лікування раку голови і шиї підвищує ризик нового первинного раку легені, незалежно від впливу тютюну.<sup>33,34</sup>

Докази показують, що пацієнти, які успішно лікуються (тобто вилікувані) від раку легені, пов'язаного з тютюнопалінням і хто кидає палити, матимуть менший ризик розвитку раку, пов'язаного з палінням, ніж ті, хто продовжує палити.<sup>35</sup>

### **Сімейний анамнез раку легені**

Декілька досліджень показали підвищений ризик розвитку раку легені у найближчих родичів з раком легені, навіть після поправки на вік, стать, статус паління.<sup>36,37</sup> Мета-аналіз 28 досліджень «випадок-контроль» і 17 обсерваційних когортних досліджень показали ВР 1,8 (95% ДІ, 1,6 - 2,0) у людей, у яких брати/батьки або родичі першого ступеня хворіють на рак легені.<sup>38</sup> Ризик вищий у осіб з ураженням на рак багатьох членів родини або з діагнозом раку в молодому віці.

Хоча синдром високої спадкової пенетратності не був описаний для раку легені (ДКРЛ або НДКРЛ), декілька груп виявили генетичні локуси, які можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розвитку раку легені. Genetic Epidemiology of Lung Cancer Consortium (GELCC) провів аналіз широкого поєднання генома (genome wide linkage) 52 сімей, які мали декілька близьких родичів з раком легені. Порушення поєднання було показане на хромосомі 6, локалізуючи локус схильності, який впливає на ризик раку легені на 6q23-25.<sup>39</sup> Згодом, 3 групи здійснили дослідження асоціації генома (genome-wide association studies) у пацієнтів з раком легені та контрольною групою. Вони виявили локус на 15q24-25, пов'язаний зі збільшенням ризику захворювання на рак легені, а також нікотинової залежності і периферичних захворювань артерій.<sup>40-42</sup> Цікаво було відзначено, що субодиноці гену нікотинових рецепторів ацетилхоліну локалізовані в цій ділянці (CHRNA5, CHRNA3 і CHRNB4). Інші дослідники нещодавно виявили, що варіант при 15q24/25 пов'язаний зі спірометричною обструкцією бронхів і емфіземою за оцінкою КТ.<sup>43</sup> У пацієнтів з класичним сімейним синдромом схильності до раку (наприклад, ретинобластома, синдром Лі-Фраумені) ризик розвитку раку легені істотно зростає, якщо вони палять.<sup>44-46</sup>

### **Анамнез захворювань легенів у пацієнтів**

#### ***Хронічне обструктивне захворювання легені (ХОЗЛ)***

Історія ХОЗЛ пов'язана з ризиком раку легені.<sup>47-53</sup> Цей зв'язок може бути в значній мірі спричинений палінням; Yang et al.<sup>54</sup> виявили, що ХОЗЛ складає 12% випадків раку легені у зав'язаних курців. Проте, навіть після статистичного коригування, дані свідчать про те, що зв'язок між ХОЗЛ і раком легені неповністю пов'язаний з палінням.<sup>55</sup> Наприклад: 1) сімейний анамнез хронічного бронхіту та емфіземи, пов'язаний з підвищеним ризиком раку легені, і 2) ХОЗЛ, пов'язане з раком легені у тих, хто ніколи не палив.<sup>54-56</sup>

Yang et al.<sup>54</sup> виявили, що ХОЗЛ складає 10% випадків раку легені серед тих, хто ніколи не палив. Koshiol et al.<sup>55</sup> виявили, що коли вони обмежили аналіз аденокарциномою (яка більш поширена серед некурців, особливо жінок), ХОЗЛ, як і раніше, асоціювався з підвищеним ризиком розвитку раку легені.



### **Фіброз легені**

Пацієнти з дифузним фіброзом легені мають більш високий ризик розвитку раку легені навіть після того, як були враховані вік, стать і історія паління (ВР = 8,25, 95% ДІ, 4,7 - 11,48).<sup>57,58</sup> Серед пацієнтів з історією впливу азбесту, ті, хто мають інтерстиціальний фіброз, мають більш високий ризик розвитку раку легені у порівнянні з тими, хто не має фіброзу.<sup>59</sup>

### **Замісна гормональна терапія (ЗГТ)**

Наразі не ясно, чи впливає ЗГТ на ризик розвитку раку легені у жінок. Було опубліковано понад 20 досліджень, і результати були суперечливими. Більшість наявних в даний час даних надходить від досліджень «випадок-контроль» і когортних досліджень. В цілому ці дослідження відрізняються; вони знайшли асоціації, які демонструють підвищений ризик розвитку раку легені, відсутній вплив та захисний ефект ЗГТ на ризик розвитку раку легені. Проте, у великому РКД<sup>60</sup> жодного збільшення захворюваності на рак легені не було виявлено у жінок в постменопаузі, яких лікували ЗГТ: естрогеном плюс прогестинном, а смертність від раку легені (особливо НДКРЛ) була вищою серед пацієнтів, які отримували ЗГТ.

### **Відбір осіб з високим ризиком для скринінгу**

Як вказувалося вище, існують добре відомі фактори ризику розвитку раку легені, особливо тютюнопаління. Результати нещодавно завершеного дослідження NLST підтримали відбір осіб для скринінгу, які мають високий ризик розвитку раку легені.<sup>8</sup> Члени робочої групи NCCN рекомендують скринінг у осіб з високим ризиком; проте, особи з помірним і низьким ризиком не повинні проходити скринінг на даний момент. Вибираються пацієнти з ризиком різних категорій з використанням критеріїв включення NLST, нерандомізованих досліджень та / або обсерваційних досліджень. На підставі наявних даних члени NCCN рекомендують використовувати такі критерії для визначення того, чи особа має високий, середній або низький ризик розвитку раку легені.

#### **Особи з високим ризиком**

Члени робочої групи NCCN рекомендують скринінг на рак легені з використанням спіральної низькодозової КТ у людей з наступними факторами високого ризику:

1) скринінг рекомендується [категорія 1] особам з високим ризиком: вік 55-74 років; історія тютюнопаління  $\geq 30$  пачок-років, і якщо колишній курець, кинув палити 15 років тому. Деякі особи з високим ризиком в NLST також мали ХОЗЛ та інші фактори ризику. Це рекомендація для категорії 1, тому що ці особи вибираються на основі критерію включення NLST.<sup>7,8</sup> Рекомендація для категорії 1 NCCN заснована на високому рівні доказів (наприклад, рандомізованих контрольованих дослідженнях) та консенсусі серед членів робочої групи NCCN. Щорічні обстеження рекомендуються цим особам з високим ризиком, поки вони не досягнуть 74-х років, на основі NLST.<sup>8</sup> Проте, є сумніви з приводу відповідної тривалості скринінгу і віку, в якому скринінг більше не показаний

2) скринінг також рекомендується [категорія 2B] у осіб з високим ризиком: вік  $\geq 50$  років, історією тютюнопаління  $\geq 20$  пачко-років, і одним додатковим фактором ризику.<sup>61</sup> Це рекомендація категорії 2B з робочої групи NCCN, тому що ці особи вибираються на основі нерандомізованих досліджень і обсерваційних даних.<sup>61</sup> Ці додаткові фактори ризику, які раніше були описані і включають: рак, історію захворювань легенів, сімейний анамнез раку легені, вплив радону і вплив, пов'язаний з роботою. Зверніть увагу, що члени робочої групи NCCN в даний час не вважають, що вплив вторинного тютюнового диму є незалежним фактором ризику, оскільки дані є слабкими або змінного характеру (див. вище розділ «Вплив пасивного тютюнопаління»).

#### **Особи з середнім ризиком**

NCCN визначає осіб з низьким рівнем ризику наступним чином: вік  $< 50$  років та / або паління  $< 20$  пачко-років.<sup>61</sup> Члени робочої групи NCCN не рекомендують скринінг на рак легені

для осіб з низьким ризиком. Це рекомендація категорії 2А, заснована на нерандомізованих дослідженнях і обсерваційних даних.

### **Точність протоколів низькодозової КТ та методів променевої діагностики**

Низькодозова КТ рекомендується для виявлення некальцифікованих вузлів, які можуть викликати підозру на рак легені, в залежності від їх типів і розмірів (наприклад, солідні, частково солідні вузли по типу матового скла). Li et al. виявили, що переважали такі злякисні новоутворення: затемнення типу матового скла (GGOs) (59%), змішані GGO і солідні (48%), солідні (11%). 62 GGO мають найвищий відсоток серед злякисних новоутворень, 75% стійких GGO є раковими.<sup>63</sup> Проте, GGO – це в основному аденокарциноми in situ (AIS) або мінімально інвазивні аденокарциноми (MIA), раніше відомі як бронхіолоальвеолярна карцинома, які мають 100% безрецидивну виживаність, якщо їх повністю видалили.<sup>63, 64</sup> Солідні і частково солідні вузли мають вірогідність стати агресивними раковими пухлинами, які швидко ростуть, що відображається в збільшенні підозри і спостереженні за цими вузлами.<sup>14</sup>

Спіральна мультidetекторна КТ (МДКТ) грудної клітки дозволяє виявляти невеликі вузли у легенях як доброякісні, так і злякисні. Можливість отримувати тонші зрізи, використовувати проекції максимальної інтенсивності (ПМІ) або об'ємні зображення (VR), а також комп'ютерні програми діагностики (CAD) збільшили чутливість виявлення невеликих вузлів.<sup>65-74</sup> Використання тонших зображень також допомагає характеризувати невеликі вузли в легенях.<sup>75</sup>

Для скринінгу раку легені низькодозова КТ без внутрішньовенного контрасту в даний час рекомендується замість КТ зі стандартною дозою, щоб зменшити дозу опромінення. Хоча не існує чіткого визначення низькодозової КТ грудної клітки, як правило, вона складає близько 10% -30% від КТ зі стандартною дозою. У більшості випадків було показано, що низькодозова КТ така ж точна, як і КТ зі стандартною дозою для виявлення солідних легеневих вузлів, хоча виявлення вузлів на низькодозовій КТ може бути обмеженим у пацієнтів більших габаритів.<sup>76,77</sup> Проте, низькодозова КТ виявляється менш чутливою для виявлення несолідних вузлів з дуже низькою щільністю або GGO.<sup>78</sup> Зниження дози опромінення не впливає істотно на вимірювання розміру вузла при використанні зрізів товщиною 1 мм.<sup>79</sup> Ці низькодозові сканограми потребують оцінки радіолога, вони набагато більше викривлені, ніж ті, які радіологи звикли бачити. Дослідження показують, що серед радіологів виникають розбіжності в тлумаченні низькодозових КТ зображень.<sup>80,81</sup>

Останні дослідження низькодозового КТ скринінгу на рак легені з використанням мультidetекторної КТ повідомили, що смертність від раку легені знижується в порівнянні з когортами, які не пройшли скринінг, або з тими, хто проходив рентген грудної клітки.<sup>8,82</sup> Проте, дослідження з використанням мультidetекторної низькодозової КТ в скринінгу на рак легені пацієнтів з високим ризиком застосували різні протоколи алгоритмів для виявлення і подальшого спостереження за легеневими вузлами/ураженнями.<sup>7,83-89</sup>

(<http://www.ielcap.org/professionals/docs/ielcap.pdf>)

Ці протоколи засновувалися на позитивних зв'язках між 1) розміром вузлів та/або стійкістю/щільністю вузлів і ймовірністю злякисного новоутворення; 2) розміром вузлів та стадією пухлини, і 3) стадією пухлини і виживаністю. Вони також ураховують середній темп росту раку легені (наприклад, час подвоєння).<sup>61,90-96</sup> Більшість з цих протоколів рекомендують розгляд питання про використання динамічної КТ, посиленої контрастом та/або ПЕТ-КТ для вузлів розміром принаймні 7-10 мм, тому що було показано, що ці технології збільшують специфічність щодо злякисності.<sup>97-101</sup> В обстеженні легеневих вузлів, виявлених на КТ у групі з високим ризиком раку легені, роль КТ, посиленої контрастом та ПЕТ-КТ ще в процесі еволюції.<sup>102,103</sup>

Оптимально, ці методи скринінгу на рак легені максимізують раннє виявлення раку легені і мінімізують хибно-позитивні результати, непотрібні інвазивні процедури, вплив опромінення і вартість. Було показано, що принаймні в одному медичному центрі покращення обладнання КТ та зміни в протоколі скринінгу збільшили раннє виявлення раку легені,

зменшили кількість операцій, а також поліпшили виживаність, пов'язану з раком.<sup>104</sup> Суворе дотримання протоколу скринінгу може також значно скоротити кількість непотрібних біопсій.<sup>105</sup>

В даний час важко визначити найбільш точний протокол для виявлення раку легені за допомогою низькодозової КТ через різноманітність популяцій пацієнтів, методології, тривалість спостереження і статистичний аналіз досліджень з метою скринінгу на рак легені. Останні низькодозові КТ скринінгові програми (з багаторічним спостереженням) повідомляють, що 65% – 85% виявлених випадків раку легені мають I стадію.<sup>88,101</sup> I-ELCAP (International Early Lung Cancer Action Program) і NLST – це два найбільших дослідження останніх років, які вивчають виявлення раку легені низькодозовою КТ у пацієнтів в групі високого ризику (див. розділ «Переваги скринінгу раку легені»)<sup>7,61</sup>. Відмінності в алгоритмі скринінгу або рекомендованих діагностичних маршрутах між цими 2 дослідженнями (див. таблицю нижче).<sup>7,61</sup> (<http://www.acrin.org/TabID/145/Default.aspx>) (<http://www.ielcap.org/professionals/protocols.html>).

### Порівняння протоколів скринінгу легені I-ELCAP та NLST

Визначення позитивного вузла*	I-ELCAP	NLST
Початковий	Солідний або частково солідний вузол $\geq 5$ мм	Вузол $\geq 4$ мм
	Несолідний вузол $\geq 8$ мм	
Щорічно	Новий солідний або частково солідний вузол	Аналогічно з початковим
	Новий несолідний вузол $\geq 8$ мм	
<b>Рекомендації стосовно позитивних вузлів</b>		
Початковий	НДКТ через 3 міс., потім повторить щорічну НДКТ, якщо стабільна. Розгляньте варіант з ПЕТ, якщо є солідні компоненти $> 10$ мм. Біопсія якщо ПЕТ позитивна; щорічна НДКТ, якщо ПЕТ негативна. Якщо вузлик $\geq 15$ мм, лікуйте антибіотиками та НДКТ через місяць, або біопсія. НДКТ через один місяць для солідних ендобронхіальних вузликів.	Солідний або частково солідний вузол 4-10мм, тоді НДКТ 3-6 міс. Несолідний вузол 4-10мм, тоді НДКТ 6-12 міс. Якщо збільшення, але вузол $< 7$ мм, тоді НДКТ через 3-6 міс. Якщо збільшення, але вузол $\geq 7$ мм, тоді слідуйте рекомендаціям при вузлах $> 10$ мм. Будь-який вузол $> 10$ мм розгляньте біопсію, контрастну КТ, ПЕТ-КТ; або НДКТ через 3-6 міс., якщо підозра низька.
Щорічно	Щорічна НДКТ, якщо несолідний вузлик $< 8$ мм. НДКТ через 6 міс, якщо новий солідний/частково солідний вузлик. Антибіотики та через 1 міс. НДКТ, якщо солідний/частково солідний вузлик $\geq 5$ мм або несолідний вузлик $\geq 8$ мм, тоді НДКТ через 3 міс., якщо вузлик стабільний.	Аналогічно з початковим
<b>Визначення росту вузла</b>	$\geq 50\%$ збільшення середнього діаметру, якщо вузлик $> 5$ мм	$\geq 10\%$ збільшення діаметру вузла

	$\geq 30\%$ збільшення середнього діаметру, якщо вузлик $>5-9$ мм	
	$\geq 20\%$ збільшення середнього діаметру, якщо вузлик $>10$ мм	

\*Необхідність сканування або додаткової щорічної LDCT

У 2005 році Товариство Fleischner опублікувало настанову з виявлення невеликих легеневих вузлів за допомогою низькодозової КТ.<sup>106</sup> Більшість радіологів у США знають про цю настанову та/або працюють в практиках, які використовують цю настанову.<sup>107</sup> Проте, ці рекомендації не стосуються безпосередньо ведення пацієнтів з солідними або несолідними легенежими вузлами. Хоча наше розуміння гістології та поведінки несолідних і частково солідних вузлів змінилося за останні роки, нещодавно була запропонована тимчасова настанова з оцінки та ведення пацієнтів з солідними вузлами.<sup>14</sup>

Завдяки ознайомленню та/або прийняттю настанови Товариства Fleischner рентгенологами, пульмонологами і хірургами, ці самі принципи були включені в рекомендації NCCN зі скринінгу на рак легені. Рекомендації NCCN в алгоритмі скринінгу на рак легені є адаптацією настанови товариства Fleischner, запропонованої настанови з субсолідних вузлів Godoy, даних NLST, а також настанови протоколу I-ELCAP.<sup>14,106</sup>  
(<http://www.ielcap.org/professionals/docs/ielcap.pdf>)

Запропоновані в даний момент рекомендації NCCN менш агресивні (тобто не так часто низькодозова КТ) в порівнянні з протоколом I-ELCAP для обробки базових і нових солідних і частково солідних вузлів  $\leq 6$  мм. Проте, рекомендації NCCN трохи відрізняються (тобто розгляньте ПЕТ-КТ і / або КТ з контрастним розширенням) в порівнянні з протоколом I-ELCAP в оцінці солідних і частково солідних вузлів більше 8 мм, оскільки рекомендації NCCN пропонують врахувати короткострокову оцінку ПЕТ-КТ (для збільшення специфічності вузла), а не довгострокову оцінку з низькодозової КТ.

Визначення терміну NCCN *рост вузла* -1) збільшення середнього діаметру на 2 мм і більше для вузлів  $\leq 15$  мм або у солідній частині частково солідних вузлів в порівнянні з базовим скринінгом, або 2) збільшення на 15% від середнього діаметру, якщо вузол 15 мм і більше в порівнянні з базовим скринінгом. Середній діаметр – це середній найдовший діаметр вузла і перпендикулярний діаметр у порівнянні з базовим скринінгом. Це визначення зростання вузла засноване на варіабельності результатів одного дослідження і різних досліджень при вимірюванні невеликих легенежих вузлів, і при мінімальних змінах в діаметрі, які можна точно виявити звичайними методами (без комп'ютерної програми з об'ємного аналізу).<sup>108</sup> Це визначення росту вузла спрощене в порівнянні з формулою, що використовується I-ELCAP, яка потребує росту вузла на 1,5-3,0 мм в середньому діаметрі для вузлів 3-15 мм, в залежності від їх діаметру. Визначення NCCN росту вузла повинне призводити до зменшення кількості хибно-позитивних діагнозів у порівнянні із запропонованим NLST визначенням росту вузла ( $\geq 10\%$  збільшення діаметру вузла).<sup>8</sup>

В даний час рекомендації NCCN враховують інші можливо доречні характеристики вузла, такі як близькість до плеври або тріщини.<sup>109-111</sup> На даний момент, теми об'ємного аналізу вузла та/або розрахунків часу подвоєння пухлини не були враховані. В деяких випадках може бути доцільним використання КТ зі стандартними дозами з або без в/в контрасту для спостереження або подальшої оцінки аномалій легені і середостіння, виявлених під час скринінгу низькодозової КТ.

Рекомендовані параметри низькодозової КТ в цій настанові зі скринінгу на рак легені NCCN (див. таблицю нижче) аналогічні багатьом нещодавно проведеним та тим, які ще тривають дослідженням скринінгу на рак легені з використанням низькодозової мультidetекторної КТ. Використання програмного забезпечення МПІ, VR і /або САД настійно рекомендується на додаток до оцінки умовних осьових зображень для збільшення чутливості виявлення невеликих вузлів. Колімація детектора  $\leq 1,5$  мм необхідна для оптимального використання цих 3D пристроїв. Для точного об'ємного аналізу вузла деякі радіологи вважають

необхідною колімацію детектора  $\leq 1$  мм. Вимірювання та оцінка невеликих вузлів більш точні і послідовні на зображенні товщиною 1 мм в порівнянні з 5-ти мм зображенням.<sup>75</sup> Оцінка вузлів діаметром 1 мм виявлених при зображенні на зрізах 2,5-3,0 мм менш точна. Оскільки товщина зрізу, алгоритми реконструкції і фільтри впливають на розміри вузла, такі ж технічні параметри повинні використовуватися для кожного обстеження низькодозовою КТ. "Ультра низькодозова" КТ грудної клітки дає нижчу чутливість у виявленні вузлів, особливо у пацієнтів великих розмірів.<sup>77</sup> Проте, нові технології низькодозової КТ незабаром можуть дозволити істотно знизити дозу опромінення без шкоди у виявленні та оцінці вузла.<sup>112-115</sup>

**Отримання низькодозової комп'ютерної томографії, зберігання, інтерпретація та висновки стосовно вузла**

<b>Отримання</b>	<b>Малий пацієнт (ІМТ <math>\leq 30</math>)</b>	<b>Великий пацієнт (ІМТ <math>&gt; 30</math>)</b>
Загальне опромінення	$\leq 3$ mSv	$\leq 5$ mSv
kVp	100-120	120
mAs	$\leq 40$	$\leq 60$
<b>Усі пацієнти</b>		
Швидкість обертання Гантрі	$\leq 0.5$	
Колімація детектора	$\leq 1.5$ мм	
Ширина зрізу	$\leq 3$ мм; $\leq 1.5$ мм бажано	
Інтервал зрізу	$\leq$ ширина зрізу; 50% перекриття бажано для 3D та CAD	
Тривалість дослідження	$\leq 10$ сек. (одна затримка дихання)	
Дихання	Максимальний вдих	
Контраст	Жодного орального чи внутрішньовенного контрасту	
Детектори сканеру КТ	$\geq 16$	
<b>Зберігання</b>	Всі отримані зображення, включаючи тонкі зрізи; МІП та САД зображення, якщо були використані	
<b>Засоби інтерпретації</b>		
Платформа	Огляд робочого місця комп'ютера	
Тип знімку	Стандартний або МІП знімок	
Порівнювані дослідження	Порівняння з попередніми знімками КТ грудної клітки (не звітами) є необхідним для оцінки зміни розміру, морфології і щільності вузликів; перегляд серії знімків КТ важливий для виявлення повільного зростання	
<b>Параметри вузла</b>		
Розмір	Найбільший середній діаметр на одному знімку	
Щільність	Солідний по типу матового скла, або змішаний	
Кальцифікація	Присутня/відсутня; якщо присутня: солідний, центральний проти нецентрального, концентричні кільця, попкорн, пунктирний, аморфний	
Жирові включення	Повідомте, якщо є	
Форма	Круглі/овальні, трикутні	
Краї	Гладкі, дольчаті, загострені	
Розташування у легені	Частка легені, бажано сегмент, а також субплевральне розташування	
Розміщення у базі даних	Вкажіть серію та номер знімку для подальшого порівняння	
Тимчасове порівняння	Якщо без змін, включіть найдовший період без змін як безпосередньо видно на знімку (не у звіті); Якщо зі змінами, повідомте поточний та попередній розміри.	

ІМТ = індекс маси тіла; САД = комп'ютеризована діагностика; КТ = комп'ютерна томографія; МІП = максимальна інтенсивність проекції

## Користь скринінгу на рак легені

У цьому розділі узагальнена наявна інформація про можливу або передбачувану користь скринінгу на рак легені з використанням спіральної низькодозової КТ, в тому числі щодо: 1) зниження смертності від раку легені, або поліпшення інших онкологічних результатів, 2) покращення якості життя від скринінгу і раннього виявлення (у порівнянні зі стандартним клінічним виявленням), 3) економічної ефективності скринінгу, і 4) виявлення інших захворювань, крім раку легені, які також потребують лікування.

### Онкологічні результати

Після встановлення клінічного діагнозу НДКРЛ виживаність безпосередньо пов'язується зі стадією на момент діагностування.<sup>5</sup> Хоча 5-річна виживаність пацієнтів з найбільш ранньою стадією (IA) може складати близько 75% при хірургічному втручанні, результати швидко знижуються з ростом стадії (наприклад, 5-річна виживаність становить 71% зі стадією IB, 58% з IIA, 49% з IIB, і менше 25% при стадії III і IV).<sup>116</sup> Зверніть увагу, що стадіювання НДКРЛ було переглянуто у січні 2010 року (див. настанову NCCN з НДКРЛ).<sup>117</sup> Хоча інтуїтивно робимо висновок, що раннє виявлення захворювання поліпшить результат, виявлений при скринінгу раку легені, і може мати іншу природу, ніж клінічно виявлений рак<sup>118,119</sup>, і очевидне поліпшення виживаності саме по собі пов'язане з раннім виявленням. Патологічні результати оперованого раку легені, виявлені за допомогою попереднього скринінгового дослідження, показують, що скринінг збільшує можливість виявлення раку млявого перебігу. Проте, дані рандомізованого дослідження з NLST показують, що низькодозовий КТ скринінг зменшує смертність від раку легені.<sup>8</sup>

### Нерандомізовані дослідження

З усіх скринінгових досліджень однієї групи (наприклад нерандомізованих), дослідження I-ELCAP є найбільшим. Воно включало 31 567 пацієнтів з високим ризиком з усього світу, з яких усі мали пройти скринінг з базовою і щорічною низькодозовою КТ, результати якої повинні були проаналізовані централізовано в Нью-Йорку.<sup>61</sup> В дослідженні I-ELCAP Henschke et al. повідомили, що високий відсоток випадків раку легені I стадії (85%) був виявлений за допомогою низькодозової КТ, причому приблизно з 92% фактичною 10-річною виживаністю при пухлинах I стадії, видалених впродовж 1 місяця з моменту встановлення діагнозу (62% всіх виявлених випадків раку). Автори зазначили, що 8 учасників з клінічною I стадією раку, які вирішили не лікуватися, померли впродовж 5-ти років, що аналогічно до даних медичної літератури, яка вивчала природну історію I стадії НДКРЛ.<sup>120</sup> Вони дійшли висновку, що щорічний скринінг зі спіральною низькодозовою КТ може виявити рак легені, який виліковний. Важливі зауваження щодо I-ELCAP включають те, що воно було нерандомізованим, середній період спостереження становив лише 40 місяців, і менше ніж 20% пацієнтів обстежувалися впродовж понад 5-ти років. Враховуючи обмеженість спостереження, оцінки 10-річної виживаності можуть бути завищеними.

Дослідження Vach et al. викликало занепокоєння, що скринінг з низькодозовою КТ може призвести до гіпердіагностики випадків млявого перебігу без істотного зменшення кількості запущених випадків або загальної смертності від раку легені.<sup>121</sup> Проте, незважаючи на те, що гіпердіагностика мала місце при низькодозовій КТ в NLST, її величина не була такою великою у порівнянні з рентгенографічним скринінгом (83 проти 17 IA стадії бронхіолоальвеолярної карциноми [також відома як AIS або MIA]).<sup>8,64,122</sup> Дані ELCAP дозволяють припустити, що базова КТ виявляє більше випадків раку з млявим перебігом і наступні щорічні сканування виявляють випадки раку, який швидко росте.<sup>123</sup>

Інший нещодавній аналіз 7 995 учасників однієї групи у дослідженні Нью-Йорк-ELCAP (попередник I-ELCAP) порівняв рівень смертності від раку легені серед суб'єктів ELCAP з

рівнем, який спостерігався серед учасників великих когортних досліджень з профілактики раку, яким не призначали проходження скринінгу на рак легені з низькодозовою КТ.<sup>82</sup> Аналіз був скоригований за віком, статтю і статусом паління і показав значне зниження смертності від раку легені серед когорти, яка пройшла скринінг, на 40% -60%.

### ***Рандомізовані дослідження***

Щоб спробувати вирішити проблеми похибок і гіпердіагностики з одноступових скринінгових (тобто нерандомізованих) досліджень, Національний інститут раку розпочав NLST в 2002.<sup>7</sup> NLST було проспективним, рандомізованим скринінговим дослідженням раку легені, що порівнювало щорічний низькодозовий КТ скринінг зі щорічним рентгеном грудної клітки впродовж 3-х років; це дослідження було розроблене, щоб мати 90% силу у виявленні 21% зниження первинної кінцевої точки смертності від раку легені в досліджуваній групі. Дослідники залучили 53 454 учасників з високим ступенем ризику, віком 55-74 років, які мали стаж паління принаймні 30-пачко-років. Якщо учасники вже відмовилися від паління, вони повинні були це зробити 15 років тому. Усі скринінгові дослідження були завершені до середини 2007 року і Раді з моніторингу даних безпеки (Data Safety Monitoring Board (DSMB)), яка зустрічалася двічі на рік, було доручено оцінити подальшу інформацію. У жовтні 2010 року DSMB дійшла висновку, що достатня інформація була доступна для оцінки первинних результатів дослідження. Прес-реліз Національного інституту раку про результати NLST був представлений в листопаді 2010 року. Результати NLST були опубліковані недавно і показали істотне зниження смертності від раку легені і зниження смертності від усіх причин.<sup>8</sup> (<http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/2011/NLSTprimaryNEJM>)

Популяція в дослідженні NLST була аналогічною популяції завзятих курців США щодо статі, але популяція NLST була в цілому молодшою за віком, мала кращу освіту і менш ймовірно була курцями на даний час. Учасники обох досліджень - низькодозового КТ скринінгу і рентгену грудної клітки відповідали (> 90%) призначеним скринінговим тестам. Скринінгові тести визнавалися позитивними, якщо результат свідчив про підозру на рак легені (наприклад, підозрілий вузол).<sup>7</sup> В цілому 24% результатів низькодозової КТ і 7% рентгенографії грудної клітки були позитивними, очікуваний дисбаланс засновувався на попередніх даних. У кожному 3-річному скринінгу позитивні результати низькодозової КТ визначалися як такі, що дійсно були раком легені (тобто, істинно позитивні), у 4%, 2% та 5% випадків. Позитивні результати рентгена грудної клітки склали 6%, 4% і 7% за 3 скринінгові дослідження.

На основі опублікованих результатів NLST 356 учасників померли від раку легені у групі низькодозової КТ і 443 учасників померли від раку легені у групі з рентгеном грудної клітки.<sup>8</sup> Таким чином, скринінг низькодозової КТ дав 20% зниження смертності від раку легені. Крім того, відзначене 7% зниження смертності від усіх причин. Ці результати вражають, і NLST є першим рандомізованим дослідженням, яке продемонструвало поліпшення показників смертності від захворювання і показників загальної смертності при використанні скринінгу на рак легені. Результати NLST показують, що для запобігання одному випадку смерті від раку легені, 320 осіб з високим ризиком повинні бути обстежені з застосуванням низькодозової КТ. Результати NLST, швидше за все, змінять медичну практику в США. Результатів дослідження NELSON з нетерпінням чекають, щоб переконатися, що результати NLST справджуються в окремій когорті; подальший аналіз NLST, в тому числі моделювання порівняльної ефективності, продовжується.

Крім того, якщо щорічне обстеження легень тривало більше 3-х років, такий посиленний скринінг може дати зниження смертності більше, ніж на 20% (що було повідомлено NLST після щорічного обстеження легень впродовж лише 3-х років). Недавні дослідження показали, що оцінка впливу скринінгу на рак молочної залози потребує подальшого спостереження принаймні впродовж 20 років, щоб продемонструвати користь скринінгу.<sup>125</sup>

### **Якість життя**

NLST оцінювало якість життя учасників під час кожного щорічного скринінгу, але ці

дані ще не доступні. Можлива користь щодо якості життя від раннього виявлення захворювання на рак легені (на відміну від виявлення при появі клінічних симптомів) полягає у: 1) зменшенні пов'язаних із захворюванням ускладнень, 2) скороченні пов'язаних з лікуванням ускладнень, 3) змінах у стані здоров'я, які впливають на спосіб життя і 4) зниженні тривожності і психологічних навантажень.

### ***Зниження смертності, пов'язаної з захворюванням***

Доцільно припустити, що навантаження, пов'язані з симптомами захворювання, буде знижене у пацієнтів, у яких рак легені був виявлений раніше (через скринінг), в порівнянні з пізнім виявленням (через клінічні прояви). Більшість пацієнтів, у яких рак легені виявлений рано, не мають симптомів, і виявлення часто є або випадковим, або частиною протоколу скринінгу.<sup>7</sup> Історично склалося так, що більшість пацієнтів з раком легені звернулися з симптомами захворювання (в тому числі з кашлем, задишкою, кровохарканням, болем, втратою ваги і кахексією) і, отже, рак легені у них був виявлений клінічно. Важливий аналіз даних якості життя NLST буде полягати в оцінці 2-х когорт щодо відмінності в типах симптомів, які спостерігаються на момент встановлення діагнозу раку легені, щоб переконатися, чи дійсно скринінг може зменшити симптоми раку легені.

### ***Зниження кількості ускладнень, пов'язаних з лікуванням***

Пацієнти з ранніми стадіями раку легені в основному отримують хірургічне лікування, іноді ад'ювантну хіміотерапію, а на більш пізній стадії захворювання отримують комбіновану хіміопроменеву терапію або лише хіміотерапію (див. Настанова NCCN з НДКРЛ).<sup>126,127</sup> Пацієнти з ранніми стадіями раку легені, які мають резекцію R0, мають кращу виживаність в порівнянні з пацієнтами з більш пізньою стадією захворювання, які пройшли курс радикальної хіміопроменевої терапії.<sup>128</sup> Проте, були опубліковані деякі дані, які порівнювали навантаження хірургічного лікування з променевою терапією. Розумно припустити, що пацієнти з I стадією раку легені, які потребують лише лобектомії, ймовірно, матимуть менше ускладнень, пов'язаних з лікуванням, ніж пацієнти з III стадією раку легені, які потребують комбінованої терапії (наприклад, хіміотерапії, променевої терапії і можливо, резекції легені).<sup>129</sup> Проте, це не було показано.

NLST виявило, що 40% випадків раку, виявлених у групі зі скринінгу з КТ, були IA стадії, 12% IIIВ стадії і 22% IV стадії.<sup>8</sup> З іншого боку, 21% випадків раку, виявлених у групі з рентгеном грудної клітки, були IA стадії, 13% IIIВ стадії, а 36% IV стадії. Ці результати показують, що низькодозовий КТ скринінг зменшує кількість випадків раку легені і, отже, може зменшити пов'язані з лікуванням ускладнення. Скринінг на рак легені може призвести до зниження кількості пацієнтів, які потребують видалення легені з приводу раку легені, що дозволить знизити пов'язані з лікуванням ускладнення і смертність. Кілька досліджень показали, що видалення легені виконується лише в 1% випадків раку легені, діагностованого в програмах скринінгу з КТ, на відміну від 20%-30% випадків, виявлених на основі симптомів.<sup>130-133</sup>

### ***Зміни у здоров'ї, які впливають на спосіб життя***

Було висловлено припущення, що процес скринінгу на рак легені сам по собі може збільшити частоту відмови від паління. З іншого боку, також зроблено припущення, що негативні результати скринінгу на рак легені можуть дати помилкове відчуття безпеки для курців і в результаті більш високий рівень паління.

Жодна з гіпотез не була підтримана суттєвими доказами. Нерандомізоване скринінгове дослідження показало, що показники відмови від паління були вищими, коли було призначено подальше спостереження за аномальними результатами з LDCT, незалежно від безперечного діагнозу раку, припускаючи, що пацієнти кинули «зі страху».<sup>134</sup> У контрольованому дослідженні, проте, рівень відмови від паління був так само вищим, ніж очікувалося в обох скринінгових та нескринінгових групах. Цей результат показує, що позитивний ефект від припинення паління, швидше за все, не пов'язаний з результатами скринінгу і, можливо,



відображає більш високе бажання бути здоровими серед добровольців, які беруть участь у клінічних дослідженнях.<sup>135</sup>

Курці, у тому числі ті, які проходять скринінг на рак легені, повинні завжди заохочуватися кинути палити.<sup>136</sup> Програми, що використовують поведінкове консультування в поєднанні з препаратами, які сприяють відмові від паління (затвердженими Адміністрацією з харчових продуктів і медикаментів) можуть бути дуже корисними (див. *Treating Tobacco Use and Dependence: Quick Reference Guide for Clinicians*).

(<http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/tobaqrg.htm>)

### ***Зниження тривоги і психологічного навантаження***

Як і при маммографічному скринінгу на рак молочної залози, триває дискусія стосовно того, чи скринінг на рак легені викликає занепокоєння або покращує загальну якість життя. Рандомізоване скринінгове дослідження NELSON нещодавно опублікувало дані, пов'язані зі здоров'ям та якістю життя 733 учасників. Ті, хто отримав неясний результат скринінгу з низькодозовою КТ, відразу зазнали стресу, в той час як пацієнти зітхнули з полегшенням після негативного результату базового скринінгу.<sup>137</sup> Після 2-х років спостережень дані дослідження NELSON показали, що скринінг на рак легені не впливає негативно на якість життя.<sup>138</sup> Проте, необхідно проведення довготривалих досліджень, щоб визначити довгостроковий ефект. Ставлення пацієнтів до ризику у своєму житті (сприйняття ризику) також значно впливає на занепокоєння при проведенні скринінгу на рак легені.<sup>139</sup> Існує мало остаточних досліджень, які підтверджують або спростовують вплив скринінгу на рак легені на якість життя.

### **Економічна ефективність**

Було проведено лише кілька попередніх досліджень ефективності витрат щодо скринінгу на рак легені, і багато з них засновувалися на змодельованих системах прогнозування, оскільки рандомізовані клінічні випробування недавно були завершені.<sup>140</sup> Насправді, недоліком поточного фундаментального аналізу ефективності витрат на скринінг на рак легені, є те, що оскільки оцінка справжньої користі скринінгу потребує більше років спостереження і більше років скринінгу, щоб в повній мірі усвідомити його потенціал, цей вирішальний фактор був умовно визначений або прийнятий у попередніх аналізах.<sup>125</sup> Типи зроблених припущень можуть істотно впливати на висновки аналізу. Крім того, багато аналізів ефективності витрат не представляють адекватно негативні наслідки хибно-позитивних результатів тесту. Для людини, яка проходить скринінг на рак легені з 2-ма послідовними щорічними обстеженнями, кумулятивний ризик хибно-позитивного результату тесту склав 33%.<sup>141</sup> Економічний ефект від хибно-позитивних результатів скринінгу, за оцінками, складає не менше \$ 1000 на випадок.<sup>142</sup> Оригінальне дослідження ELCAP побудувало модель аналізу рішень з аналізу своїх даних.<sup>143</sup> Вони документально підтвердили, що витрати на діагностичні процедури і лікарняні витрати, витрати на лікарів в перший рік після встановлення діагнозу раку легені пропорційно збільшуються зі збільшенням стадії. Оскільки вони виявили, в основному, ранні стадії раку, за їхніми оцінками базовий скринінг низькодозовою КТ може збільшити виживаність на 0,1 року при додаткових витратах близько \$ 230 (це дослідження було опубліковано в 2003 р.). Співвідношення додаткових витрат до отриманих років життя також дуже вічутне, порівняно з відсотком пацієнтів, які пройшли скринінг і у них виявлено ранню стадію захворювання; чим вищий відсоток хворих з виявленою ранньою стадією захворювання, тим менший рівень додаткових витрат.<sup>144</sup>

Нові дані NSLT потребують ретельного вивчення з метою встановлення пропорції пацієнтів з діагностованою ранньою стадією захворювання, їх порівняльною захворюваністю і смертністю і пов'язаними з ними витратами. Додаткові дослідження для вивчення інших когорт з ризиком також будуть корисні для майбутнього аналізу економічної ефективності.

## Ризики від скринінгу на рак легені

Скринінг на рак легені з застосуванням низькодозової КТ має як притаманні ризики, так і користь. Ризики скринінгу на рак легені необхідно розуміти, щоб визначити, наскільки скринінг корисний. Можливі або прогнозовані ризики скринінгу на рак легені з низькодозовою КТ включають: 1) хибно-позитивні результати, що призводять до непотрібних тестів, непотрібних інвазивних процедур (включаючи оперативні), підвищення вартості і зниження якості життя через психологічні хвилювання, 2) хибно-негативні результати, які можуть затримати або перешкодити встановленню діагнозу та лікуванню у зв'язку з помилковим відчуттям хорошого здоров'я, 3) марне виявлення невеликих агресивних пухлин (які вже метастазували, перешкоджаючи значній користі від скринінгу щодо виживаності), 4) марне виявлення хвороби з млявим перебігом (наприклад гіпердіагностика), яка ніколи б не зашкодила пацієнту, який отримує непотрібну терапію; 5) сумнівні результати, які призводять до додаткових тестів, 6) вплив опромінення і 7) фізичні ускладнення від діагностичних процедур. Пацієнти з кількома супутніми станами можуть мати більший ризик, ніж ті, які мають мало або жодних супутніх захворювань.

### Хибно-позитивні результати

Скринінгові дослідження на рак легені (які включали тільки групи високого ризику) виявили високий рівень некальцифікованих вузлів > 4 мм на низькодозовій КТ, з рівнем хибно-позитивних результатів 10-43%.<sup>132,141,145-148</sup> В NLST хибно-позитивний показник становив 96,4% у групі скринінгу з застосуванням КТ.<sup>8</sup> Кумулятивний ризик хибно-позитивних результатів склав 33% для осіб, які проходили скринінг на рак легені з 2-ма послідовними щорічними обстеженнями.<sup>141</sup>

Ці «позитивні» результати потребують спостереження, яке може включати низькодозову КТ грудної клітки, черезшкірну біопсію або навіть хірургічну біопсію. Кожна з цих процедур має свої ризики і потенційну шкоду.<sup>149</sup> Близько 7% людей з хибно-позитивним результатом повинні отримувати інвазивні процедури (як правило, бронхоскопію).<sup>141</sup> Проте, в NLST рівень серйозних ускладнень після інвазивної процедури був дуже низьким (всього 0,06%) після обстеження з приводу хибно-позитивного результату у групі КТ скринінгу.<sup>8</sup>

Протокол скринінгу на рак легені NCCN може уникнути більшості інвазивних процедур для спостереження за некальцифікованими вузлами, виявленим при початковому скринінгу з низькодозовою КТ. Протокол NCCN використовує NLST і I-ELCAP протоколи/рекомендації (див. Таблицю 1) і настанову товариства Fleischner і засновується на думці експертів робочої групи NCCN.<sup>150</sup> Проте, навіть повторне LDCT дослідження грудної клітки несе ризики: 1) збільшення опромінення, 2) збільшення вартості сканування для подальшого спостереження та відвідування клініки і 3) занепокоєння людини, яка повинна чекати результатів повторних низькодозових КТ. Wach et al. також провели дослідження потенційної шкоди низькодозового КТ скринінгу, який в результаті дав 3-кратне збільшення випадків діагнозу раку легені і 10-кратне збільшення хірургічних втручань; це представляє істотні психологічні та фізичні навантаження. Хоча дослідники I-ELCAP повідомили, що показники хірургічної смертності складають всього 0,5% (при операціях, які виконуються в онкологічних центрах сертифікованими хірургами), в середньому смертність з приводу оперативного втручання на легені в США складає 5%, а частота серйозних ускладнень перевищує 20%.<sup>151</sup> Ця потенційна шкода від торакальної хірургії<sup>151-153</sup> потребує точної оцінки ефективності низькодозового КТ скринінгу.

### Хибно-негативні результати

Soun et al.<sup>154</sup> опублікували 2 доповіді з раку легені, не виявленого під час скринінгу.<sup>155,156</sup> З 88 випадків діагностованого раку легені, 32 не виявлені на 39 знімках низькодозової КТ; 23 були через помилки виявлення (із середнім розміром 9,8 мм) і 16 були спричинені помилками

інтерпретації (з середнім розміром 15,9 мм). Помилки виявлення включали 1) слабо виражені ураження (91%), які проявлялися як GGO і 2) ураження (83%), які накладаються один на одного, приховані або аналогічні нормальним структурам (наприклад, кровоносні судини). Інтерпретація помилок (87%) спостерігалася у пацієнтів, які мали такі захворювання легені як туберкульоз, емфізема або фіброз.

Друге повідомлення показало, що 84% упущених ракових пухлин в цій базі даних були згодом виявлені за допомогою методу автоматизованого виявлення легеневих вузлів. Метод CAD включав метод порогової обробки полутонів для визначення 3-мірної структури, суміжної з легенями, яку можна припускати в якості вузла. Проблема полягає в тому, що системи CAD не є універсальною і «успіх» виявлення захворювання може сильно варіювати між різними радіологами. Мінливість і успіх системи CAD та систем об'ємного аналізу можуть також впливати на успіх скринінгових досліджень. Хоча ці питання частково вирішуються в рамках програм, фінансованих NCI (наприклад програми RIDER і PAR 08-225), діапазон варіабельності в різних центрах, особливо за межами академічних інститутів, може призводити до суттєвої різниці в результатах порівняно з опублікованими результатами клінічних випробувань. Цілком можливо, що хибно-негативні результати скринінгових тестів можуть давати пацієнту помилкове відчуття безпеки, що може призвести до ігнорування пацієнтом симптомів, які до проведення тесту могли б викликати більше занепокоєння.

**Марне виявлення невеликих агресивних пухлин**

Раннє виявлення під час скринінгу раку легені не може бути корисним, якщо невелика пухлина дуже агресивна і вже метастазувала і втрачена можливість ефективного лікування. Дослідження показують, що рак легені розміром 5 мм пройшов близько 20-кратне збільшення з  $10^8$  клітин, у той час як смерть пацієнта зазвичай настає при пухлині з  $10^{12}$  клітин.<sup>157</sup> Навіть невеликі пухлини можуть метастазувати. Дослідження також показали, що метастази можуть розвиватися під час ангиогенезу, коли ураження має розмір 1-2 мм.<sup>158</sup> Пухлини людини, вирощені у безтисисних мишей, можуть втрачати 3-6 млн. клітин/грам тканини через кожну добу<sup>159</sup>, створюючи потенціал раннього метастазування.

Проте, результати випробувань NLST показали, що скринінг на рак легені ефективний у відборі пацієнтів з високим ризиком.<sup>8</sup> Дані цього дослідження показують, що виявлення і лікування ураження легені призводить до зниження смертності від раку легені. Таким чином, вірогідність марного лікування пацієнтів з виявленою під час скринінгу пухлиною значно менша, хоча і не дорівнює нулю. Проте, оскільки природа раку легені різноманітна і не передбачувана або лінійна<sup>160</sup>, залишається можливість марного лікування пацієнтів з агресивною пухлиною, яка вже невиліковна на момент скринінгу.

### **Марне виявлення хвороби з млявим перебігом**

Хоча спеціалісти з раку легені, як правило, мають тверду думку стосовно сталої смертності від раку легені, який не лікується, нещодавні дослідження деяких випадків раку легені низького ступеня злоякісності (наприклад бронхіолоальвеолярна карцинома) демонструють потенціал тривалої виживаності деяких пацієнтів з НДКРЛ, навіть без терапії.<sup>161,162</sup> Зверніть увагу, що нова класифікація аденокарциноми легені рекомендує, щоб термін «бронхіолоальвеолярна карцинома» більше не використовувався.

Нові визначення AIS і MIA, які представляються як GGN, повинні мати 100% 5-річну безрецидивну виживаність, якщо повністю видалені.<sup>64,161</sup> Більший відсоток ліпідних типів (раніше бронхіолоальвеолярна карцинома), що відповідає компоненту по типу матового скла в частково солідному вузлі, корелює з більш сприятливим прогнозом.<sup>64,161,162</sup>

Крім того, досвід скринінгу на рак легені поставив питання про підвищення виявлення пухлини млявого перебігу в скринінгових групах.<sup>121,163</sup> Ці пухлини з млявим перебігом можуть викликати симптоми або смерть від раку, тому пацієнти не отримують користі від скринінгу і подальшого обстеження і лікування. Деякі пацієнти зазнають ризиків, захворювань та смерті від хірургічної резекції, що при ретроспективному розгляді не збільшить очікуваної тривалості життя. Оскільки нові визначення AIS і MIA (раніше бронхіолоальвеолярна карцинома) з

відмінною виживаністю були відокремлені від явно інвазивних аденокарцином, є можливість дізнатися, як мінімізувати хірургічне втручання з приводу чистих GGN через скринінгові КТ дослідження і довготривале спостереження.<sup>64</sup>

Bach et al. виявили збільшення кількості пацієнтів з раком легені, виявлених серед пацієнтів, які проходили скринінг, проте жодних свідчень про зниження кількості смертей від раку легені немає.<sup>121</sup> Їхнє нерандомізоване дослідження висловило занепокоєння, що з низькодозовою КТ скринінг може призвести до гіпердіагностики випадків млявого перебігу і ускладнень при лікуванні без користі щодо виживаності. Проте останнє рандомізоване дослідження NLST виявило, що низькодозова КТ таки знижує смертність від раку легені.<sup>8</sup>

### **Якість життя**

Невідомо, який вплив на якість життя матиме дослідження скринінгу на рак легені (див. розділ «Користь скринінгу на рак легені»). У дослідженні van den Bergh et al. не було ніяких вимірюваних побічних ефектів, хоча існував дискомфорт при очікуванні результатів, про який повідомили приблизно половина учасників.<sup>164</sup> Проте, інші повідомляли про значні особисті та фізичні аспекти якості життя від скринінгу.

(<http://health.usnews.com/usnews/health/articles/030519/19diagnosis.htm>)

Кілька досліджень (у тому числі дослідження NLST NELSON) будуть вимірювати аспекти якості життя.<sup>137,138</sup> Останні дані з дослідження NELSON показують, що скринінг не впливає негативно на якість життя.<sup>138</sup> Хибно-позитивні і сумнівні результати можуть знизити якість життя за рахунок душевних переживань і додаткових тестів.

### **Непотрібні тести**

Будь-яка програма скринінгу на рак легені призводить до додаткових тестів. У повідомленні Croswell et al. (дослідження передміхурової залози, легені, товстої кишки і яєчників [PLCO]) кумулятивний ризик отримання одного хибно-позитивного результату становив 60% у чоловіків і 49% у жінок. Кумулятивний ризик зазнати інвазивних діагностичних процедур через хибно-позитивний результат тесту, становив 29% у чоловіків і 22% у жінок.<sup>165</sup> NLST – це ретельно контрольоване рандомізоване дослідження. У менш контрольованих умовах рівень додаткових досліджень може бути вищим. Siston et al. переглянули рекомендації з додаткових досліджень у більше, ніж 5,9 млн. радіологічних висновках; вони повідомили про 35,8% додаткових обстежень низькодозовою КТ грудної клітки.<sup>166</sup> Питання випадкових результатів скринінгових обстежень проблематичні і є деякі організації, які намагаються вирішити проблему, але відмінності між регіонами і лікарями залишаються.<sup>167</sup>

### **Вплив опромінення при низькодозовій КТ**

Сучасні мультidetекторні КТ сканери забезпечують значно більші можливості для виявлення невеликих вузлів при тонших зрізах. Використовуючи технології з малими дозами, середня ефективна доза опромінення становить 1,4 mSv (SD = 0,5 mSv) у порівнянні з середнім значенням 7 mSv для звичайних КТ.<sup>168</sup> Проте, доза опромінення при низькодозовій КТ у 10 разів вища, ніж при рентгенографії грудної клітки.

Може бути ще більше підстав непокоїтися з приводу використання низькодозової КТ сканування в скринінгу на рак легені через побічні ефекти підвищеного радіаційного впливу на осіб, які вже мають високий ризик розвитку раку легені. Насправді, ефект повторного опромінення через регулярні проміжки часу невідомий. Brenner підрахував 1,8% збільшення випадків раку легені, якщо 50% всіх нинішніх і колишніх курців в США у віці від 50-75 років мали пройти щорічний скринінг на рак легені з низькодозовою КТ.<sup>169</sup> Проте, в даний час використовуються низькі дози опромінення для низькодозового КТ скринінгу і ці нижчі дози можуть бути менш небезпечними.<sup>170</sup> Ризик радіаційного опромінення впродовж тривалого

періоду повинен бути врахований при розробці настанови зі скринінгу, особливо при розробці рекомендацій щодо частоти проведення сканування.

### **Збільшення вартості**

Багато хто стурбований впливом скринінгу на рак легені на медичні ресурси, включаючи витрати на низькодозовий КТ скринінг і додаткові тести. Для кожного низькодозового КТ дослідження з приводу раку легені, рівень відшкодування Medicare у США становить близько \$300 (<http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/2011/NLSTFastFacts>). Кількість людей з високим ризиком, які мають право на скринінг на рак легені, становить близько 7 млн (за даними NLST). Таким чином, щорічні витрати в США будуть становити близько \$ 2,1 млрд.<sup>8</sup>

Скринінг з застосуванням спіральної низькодозової КТ призведе до хибно-позитивних результатів, виявлення неясних вузлів і виявлення потенційного захворювання, крім раку легені. В NLST 24,2% знімків низькодозової КТ були "позитивними"; проте, більшість з них були хибно-позитивними (96,4%). У 2004 році економічний ефект від хибно-позитивних результатів скринінгу на рак оцінювався щонайменше у \$ 1000 на випадок.<sup>142</sup> Таким чином, консервативна оцінка витрат на обстеження тільки хибно-позитивних результатів через 1 рік складатиме (7 млн. × 24,2% = 1694000 × 96,4% = 1,633 × \$ 1000 = \$ 1,63 млрд.). Ця оцінка не включає витрати на обстеження інших потенційних аномалій, виявлених в ході скринінгу, таких як патології серця і верхнього відділу черевної порожнини. З осіб з хибно-позитивним результатом близько 7% матимуть інвазивні процедури (як правило, бронхоскопію).<sup>141</sup>

Обмеження скринінгу тільки для пацієнтів з високим ризиком не тільки допомагає уникнути непотрібного ризику для осіб з більш низьким ризиком раку, але є дуже важливим, щоб програми скринінгу були економічно ефективними. "Передскринінг" з урахуванням віку, історії паління, медичного анамнезу, сімейного анамнезу і професійної історії є важливим для визначення пацієнтів з високим ризиком.

Відсутність чітко визначених принципів може призвести до надмірного використання скринінгу. Надмірне використання скринінгу та/або інтерпретація досліджень некваліфікованими особами може відбуватися при відсутності суворих настанов (як з маммографією). Інші фактори, такі як інтервал, з яким повинен виконуватися скринінг будуть також впливати на розрахунок вартості. У недавніх дослідженнях скринінгу з використанням спіральної низькодозової КТ 23% ELCAP і 69% у дослідженні клініки Майо 1999 року мали принаймні один невизначений вузол. В залежності від розмірів та характеристик невизначеного вузла, подальше обстеження може включати серію спостережуваних низькодозових КТ, динамічну, посилену контрастом денситометрію вузла, позитронно-емісійну томографію (ПЕТ), або біопсію. Крім того, хибно-позитивні результати також можуть призвести до додаткових непотрібних тестів і збільшення вартості, як описано вище. Фінансовий тягар, можливі ускладнення через інвазивні процедури, а також психологічний ефект дослідження цих невизначених і хибно-позитивних уражень повністю не зрозумілі.

Скринінг на рак легені також призводить до виявлення інших, крім раку, захворювань, таких як інфекції, кальцифікації коронарних артерій, а також ураження нирок, наднирників, печінки. Хоча виявлення інших захворювань часто може бути корисним для пацієнтів, витрати будуть збільшуватися з додатковими тестами та лікуванням.

### **Економічна ефективність**

Важливо також розглянути економічну ефективність низькодозового КТ скринінгу на рак легені. дорожчого, ніж багато інших програм скринінгу, і тому важливо, в першу чергу, перевірити ефективність. Кожне скринінгове LDCT дослідження на рак легені коштує близько \$ 300 (<http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/2011/NLSTFastFacts>). На відміну від нього, маммографія коштує близько \$ 80 - \$ 150. Були зроблені кілька аналізів економічної ефективності LDCT скринінгу на рак легені, але всі вони мають деякі обмеження, оскільки вони

використовували імітаційне моделювання.<sup>144,171,172</sup> Дослідження Mahadevia зробило висновок, що хибно-позитивні результати є серйозною перешкодою для LDCT скринінгу і, можливо, завадять йому бути економічно ефективним.<sup>171</sup> Проте, Wisnevsky і його колеги стверджують, що низькодозовий КТ скринінг на рак легені потенційно дуже економічно ефективний і не відрізняється від інших скринінгових програм щодо економічної ефективності.<sup>143</sup> Оцінка економічної ефективності NLST буде надзвичайно корисною для розуміння цього питання.

## Резюме

Низькодозовий КТ скринінг на рак легені є складною і суперечливою темою з притаманними ризиками і користю. Результати, отримані у ході великих проспективних рандомізованих NLST, показали, що низькодозовий КТ скринінг на рак легені може зменшити смертність від раку легені на 20% і навіть зменшити смертність від всіх інших причин на 7%.<sup>8</sup> Результати NLST показують, що для запобігання одному випадку смерті від раку легені, 320 осіб з високим ризиком повинні пройти низькодозовий КТ скринінг. Проте, результати NLST не були поки що відтворені в окремій когорті. Подальший аналіз NLST триває, в тому числі порівняльне моделювання ефективності. Показники економічної ефективності і співвідношення реальної користі до ризику скринінгу на рак легені потребують визначення. У якийсь момент прийнятний рівень ризику повинен бути визнаний доцільним через користь скринінгу.

Члени робочої групи NCCN з раку легені рекомендують скринінг з застосуванням спіральної низькодозової КТ у деяких пацієнтів з високим ризиком розвитку раку легені на основі результатів NLST, нерандомізованих досліджень, а також обсерваційних даних. Критерії для визначення, які пацієнти мають високий ризик, будуть детально описані в алгоритмі скринінгу на рак легені NCCN і цьому розділі "Обговорення". Крім того, алгоритм NCCN надає рекомендації з оцінки та подальшого спостереження за виявленими вузлами під час низькодозового КТ скринінгу (наприклад солідних і частково солідних вузлів).

Курцям необхідно завжди рекомендувати кинути палити тютюн. Програми, що використовують поведінкове консультування в поєднанні з препаратами, які сприяють відмові від паління (затвердженими Адміністрацією харчових продуктів і медикаментів) можуть бути дуже корисними (див. Treating Tobacco Use and Dependence: Quick Reference Guide for Clinicians) (<http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/tobaqrg.htm>).

При розгляді скринінгу на рак легені важливо мати повне розуміння всіх ризиків і користі, пов'язаних з низькодозовим КТ скринінгом. Оскільки розробляється політика для впровадження програм скринінгу, акцент на мультидисциплінарних програмах (включаючи лікарів первинної ланки, пульмонологів, рентгенологів, хірургів, онкологів і патологів) буде корисним для оптимізації прийняття рішень і мінімізації втручань у пацієнтів з доброякісними захворюваннями легені.

## Посилання

1. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General (ed 2010/07/30). Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2004
2. Thun MJ, Henley SJ, Burns D, et al. Lung cancer death rates in lifelong nonsmokers. J Natl Cancer Inst 2006;98:691-699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16705123>
3. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21296855>
4. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21685461>.
5. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2007;2:706-714. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762336>
6. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. J Natl Cancer Inst 2008;100:1672-1694. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19033571>.
7. Aberle DR, Berg CD, Black WC, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. Radiology 2011;258:243-253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21045183>.
8. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714641>

9. Lee CI, Forman HP. CT screening for lung cancer: implications on social responsibility. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:297-298. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242233>.
10. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:605-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20413742>
11. Hulka BS. Cancer screening. Degrees of proof and practical application. *Cancer* 1988;62:1776-1780. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3048638>.
12. Humphrey LL, Johnson M, Teutsch S. Lung cancer screening: An update for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet] (ed 2010/08/20); 2004.
13. Reich JM. A critical appraisal of overdiagnosis: estimates of its magnitude and implications for lung cancer screening. *Thorax* 2008;63:377-383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18364449>.
14. Godoy MCB, Naidich DP. Subsolid pulmonary nodules and the spectrum of peripheral adenocarcinomas of the lung: recommended interim guidelines for assessment and management. *Radiology* 2009;253:606-622. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952025>.
15. Black WC. Computed tomography screening for lung cancer: review of screening principles and update on current status. *Cancer* 2007;110:2370-2384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17941031>
16. van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer* 2007;120:868-874. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17131307>
17. Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses--United States, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1226-1228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19008791>.
18. Peto R, Darby S, Deo H, et al. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000;321:323-329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926586>
19. Garfinkel L. Time trends in lung cancer mortality among nonsmokers and a note on passive smoking. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:1061-1066. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6941041>.
20. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General (ed 2010/07/30). Atlanta; 2006.
21. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997;315:980-988. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9365295>
22. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med* 2005;48:419-431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299703>.
23. Nelson DI, Concha-Barrientos M, Driscoll T, et al. The global burden of selected occupational diseases and injury risks: Methodology and summary. *Am J Ind Med* 2005;48:400-418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299700>
24. Nurminen M, Karjalainen A. Epidemiologic estimate of the proportion of fatalities related to occupational factors in Finland. *Scand J Work Environ Health* 2001;27:161-213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11444413>.
25. Steenland K, Loomis D, Shy C, Simonsen N. Review of occupational lung carcinogens. *Am J Ind Med* 1996;29:474-490. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8732921>.
26. Reid A, de Klerk NH, Ambrosini GL, et al. The risk of lung cancer with increasing time since ceasing exposure to asbestos and quitting smoking. *Occup Environ Med* 2006;63:509-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849527>.
27. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009;10:751-752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19655431>.
28. Leuraud K, Schnelzer M, Tomasek L, et al. Radon, smoking and lung cancer risk: results of a joint analysis of three European case-control studies among uranium miners. *Radiat Res* 2011;176:375-387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714633>.
29. Lubin JH, Boice JD, Jr. Lung cancer risk from residential radon: meta-analysis of eight epidemiologic studies. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:49-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8978406>.
30. Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005;330:223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613366>.
31. Tucker MA, Murray N, Shaw EG, et al. Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. *Lung Cancer Working Cadre. J Natl Cancer Inst* 1997;89:1782-1788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9392619>.
32. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:182-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11830608>.
33. Jones AS, Morar P, Phillips DE, et al. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 1995;75:1343-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7882285>.
34. Atabek U, Mohit-Tabatabai MA, Raina S, et al. Lung cancer in patients with head and neck cancer. Incidence and long-term survival. *Am J Surg* 1987;154:434-438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3661848>
35. Richardson GE, Tucker MA, Venzon DJ, et al. Smoking cessation after successful treatment of small-cell lung cancer is associated with fewer smoking-related second primary cancers. *Ann Intern Med* 1993;119:383-390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8393311>.
36. Jonsson S, Thorsteinsdottir U, Gudbjartsson DF, et al. Familial risk of lung carcinoma in the Icelandic population. *JAMA* 2004;292:2977-2983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613665>
37. Li X, Hemminki K. Familial multiple primary lung cancers: a population-based analysis from Sweden. *Lung Cancer* 2005;47:301-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15713513>
38. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005;93:825-833. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160696>
39. Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet* 2004;75:460-474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15272417>.
40. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature* 2008;452:638-642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385739>.
41. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 2008;452:633-637. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385738>.
42. Amos CI, Wu X, Broderick P, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet* 2008;40:616-622. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385676>.
43. Lambrechts D, Buyschaert I, Zanen P, et al. The 15q24/25 susceptibility variant for lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease is associated with emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:486-493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20007924>.
44. Hwang SJ, Cheng LS, Lozano G, et al. Lung cancer risk in germline p53 mutation carriers: association between an inherited cancer predisposition, cigarette smoking, and cancer risk. *Hum Genet* 2003;113:238-243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12802680>.
45. Sanders BM, Jay M, Draper GJ, Roberts EM. Non-ocular cancer in relatives of retinoblastoma patients. *Br J Cancer* 1989;60:358-365. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2789942>.
46. Fletcher O, Easton D, Anderson K, et al. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:357-363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14996857>
47. Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. *Am J Epidemiol* 1999;149:13-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9883789>.
48. Samet JM, Humble CG, Pathak DR. Personal and family history of respiratory disease and lung cancer risk. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:466-470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3752703>.

49. Alavanja MC, Brownson RC, Boice JD, Jr., Hock E. Preexisting lung disease and lung cancer among nonsmoking women. *Am J Epidemiol* 1992;136:623-632. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1442729>
50. Wu-Williams AH, Dai XD, Blot W, et al. Lung cancer among women in north-east China. *Br J Cancer* 1990;62:982-987. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2257230>.
51. Gao YT, Blot WJ, Zheng W, et al. Lung cancer among Chinese women. *Int J Cancer* 1987;40:604-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2824385>.
52. Brenner AV, Wang Z, Kleinerman RA, et al. Previous pulmonary diseases and risk of lung cancer in Gansu Province, China. *Int J Epidemiol* 2001;30:118-124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11171871>.
53. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986;105:503-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3752756>.
54. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med* 2008;168:1097-1103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18504338>.
55. Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population based case-control study. *PLoS One* 2009;4:e7380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19812684>.
56. Turner MC, Chen Y, Krewski D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:285-290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17478615>.
57. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 1980;35:496-499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7434310>.
58. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:5-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619790>.
59. Hughes JM, Weill H. Asbestosis as a precursor of asbestos related lung cancer: results of a prospective mortality study. *Br J Ind Med* 1991;48:229-233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2025587>.
60. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1243-1251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767090>.
61. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355:1763-1771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17065637>
62. Li F, Sone S, Abe H, et al. Malignant versus benign nodules at CT screening for lung cancer: comparison of thin-section CT findings. *Radiology* 2004;233:793-798. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15498895>
63. Kim HY, Shim YM, Lee KS, et al. Persistent pulmonary nodular ground-glass opacity at thin-section CT: histopathologic comparisons. *Radiology* 2007;245:267-275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17885195>.
64. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244-285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252716>.
65. Fischbach F, Knollmann F, Griesshaber V, et al. Detection of pulmonary nodules by multislice computed tomography: improved detection rate with reduced slice thickness. *Eur Radiol* 2003;13:2378-2383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743736>.
66. Valencia R, Denecke T, Lehmkuhl L, et al. Value of axial and coronal maximum intensity projection (MIP) images in the detection of pulmonary nodules by multislice spiral CT: comparison with axial 1-mm and 5-mm slices. *Eur Radiol* 2006;16:325-332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16086181>
67. Kawel N, Seifert B, Luetolf M, Boehm T. Effect of slab thickness on the CT detection of pulmonary nodules: use of sliding thin-slab maximum intensity projection and volume rendering. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:1324-1329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19380557>
68. Peloschek P, Sailer J, Weber M, et al. Pulmonary nodules: sensitivity of maximum intensity projection versus that of volume rendering of 3D multidetector CT data. *Radiology* 2007;243:561-569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456878>
69. Park E-A, Goo JM, Lee JW, et al. Efficacy of computer-aided detection system and thin-slab maximum intensity projection technique in the detection of pulmonary nodules in patients with resected metastases. *Invest Radiol* 2009;44:105-113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19034026>
70. Jankowski A, Martinelli T, Timsit JF, et al. Pulmonary nodule detection on MDCT images: evaluation of diagnostic performance using thin axial images, maximum intensity projections, and computerassisted detection. *Eur Radiol* 2007;17:3148-3156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17763856>.
71. Rubin GD, Lyo JK, Paik DS, et al. Pulmonary nodules on multidetector row CT scans: performance comparison of radiologists and computer-aided detection. *Radiology* 2005;234:274-283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15537839>
72. Fraioli F, Bertoletti L, Napoli A, et al. Computer-aided detection (CAD) in lung cancer screening at chest MDCT: ROC analysis of CAD versus radiologist performance. *J Thorac Imaging* 2007;22:241-246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17721333>
73. Sahiner B, Chan H-P, Hadjiiski LM, et al. Effect of CAD on radiologists' detection of lung nodules on thoracic CT scans: analysis of an observer performance study by nodule size. *Acad Radiol* 2009;16:1518-1530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19896069>
74. Das M, Muhlenbruch G, Heinen S, et al. Performance evaluation of a computer-aided detection algorithm for solid pulmonary nodules in low-dose and standard-dose MDCT chest examinations and its influence on radiologists. *Br J Radiol* 2008;81:841-847. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18941043>
75. Lee HY, Goo JM, Lee HJ, et al. Usefulness of concurrent reading using thin-section and thick-section CT images in subcentimetre solitary pulmonary nodules. *Clin Radiol* 2009;64:127-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19103341>
76. Kubo T, Lin P-JP, Stiller W, et al. Radiation dose reduction in chest CT: a review. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:335-343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212218>
77. Chung MJ, Yi CA, Lee KS. Ultra-low-dose MDCT of the chest: influence on automated lung nodule detection. *Korean J Radiol* 2008;9:95-9101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385555>
78. Funama Y, Awai K, Liu D, et al. Detection of nodules showing ground-glass opacity in the lungs at low-dose multidetector computed tomography: phantom and clinical study. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33:49-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188784>
79. Hein PA, Romano VC, Rogalla P, et al. Linear and volume measurements of pulmonary nodules at different CT dose levels - intrascan and interscan analysis. *Rofo* 2009;181:24-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19085687>
80. Singh S, Pinsky P, Fineberg NS, et al. Evaluation of reader variability in the interpretation of follow-up CT scans at lung cancer screening. *Radiology* 2011;259:263-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21248232>
81. Gierada DS, Pilgram TK, Ford M, et al. Lung cancer: interobserver agreement on interpretation of pulmonary findings at low-dose CT screening. *Radiology* 2008;246:265-272. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024436>
82. Henschke CI, Boffetta P, Gorlova O, et al. Assessment of lungcancer mortality reduction from CT screening. *Lung Cancer* 2011;71:328-332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168236>
83. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361:2221-2229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19955524>
84. Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascali M, et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009;64:34-40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18723240>
85. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial--overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol* 2009;4:608-614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357536>.



86. Menezes RJ, Roberts HC, Paul NS, et al. Lung cancer screening using low-dose computed tomography in at-risk individuals: the Toronto experience. *Lung Cancer* 2010;67:177-183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19427055>
87. Veronesi G, Bellomi M, Scanzagatta P, et al. Difficulties encountered managing nodules detected during a computed tomography lung cancer screening program. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:611-617. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18805261>
88. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:445-453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19520905>
89. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003;226:756-761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12601181>
90. Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology* 2004;231:164-168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990809>
91. Henschke CI, Yankelevitz DF, Miettinen OS. Computed tomographic screening for lung cancer: the relationship of disease stage to tumor size. *Arch Intern Med* 2006;166:321-325. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16476872>
92. Steele JD, Buell P. Asymptomatic solitary pulmonary nodules. Host survival, tumor size, and growth rate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;65:140-151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4682461>
93. Galante E, Reduzzi D, Gallus G, et al. The growth rate in the interpretation of the natural history of lung cancer. *Tumori* 1984;70:427-432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6506228>
94. Usuda K, Saito Y, Sagawa M, et al. Tumor doubling time and prognostic assessment of patients with primary lung cancer. *Cancer* 1994;74:2239-2244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7922975>
95. Arai T, Kuroishi T, Saito Y, et al. Tumor doubling time and prognosis in lung cancer patients: evaluation from chest films and clinical follow-up study. Japanese Lung Cancer Screening Research Group. *Jpn J Clin Oncol* 1994;24:199-204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8072198>
96. Weiss W, Boucot KR, Cooper DA. The histopathology of bronchogenic carcinoma and its relation to growth rate, metastasis, and prognosis. *Cancer* 1970;26:965-970. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5476797>
97. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000;214:73-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10644104>
98. Yi CA, Lee KS, Kim BT, et al. Tissue characterization of solitary pulmonary nodule: comparative study between helical dynamic CT and integrated PET/CT. *J Nucl Med* 2006;47:443-450. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16513614>
99. Christensen JA, Nathan MA, Mullan BP, et al. Characterization of the solitary pulmonary nodule: 18F-FDG PET versus nodule enhancement CT. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:1361-1367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17056930>
100. Schillaci O, Travascio L, Bolacchi F, et al. Accuracy of early and delayed FDG PET-CT and of contrast-enhanced CT in the evaluation of lung nodules: a preliminary study on 30 patients. *Radiol Med* 2009;114:890-906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19579015>
101. Bastarrika G, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, et al. Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1378-1383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790860>
102. Ashraf H, Dirksen A, Loft A, et al. Combined use of positron emission tomography and volume doubling time in lung cancer screening with low-dose CT scanning. *Thorax* 2011;66:315-319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21169285>
103. Ohno Y, Koyama H, Matsumoto K, et al. Differentiation of malignant and benign pulmonary nodules with quantitative first-pass 320-detector row perfusion CT versus FDG PET/CT. *Radiology* 2011;258:599-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21273522>
104. Liu X, Liang M, Wang Y, et al. The outcome differences of CT screening for lung cancer pre and post following an algorithm in Zhuhai, China. *Lung Cancer* 2011;73:230-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168238>
105. CT Screening for lung cancer: diagnoses resulting from the New York Early Lung Cancer Action Project. *Radiology* 2007;243:239-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392256>
106. MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005;237:395-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16244247>
107. Eisenberg RL, Bankier AA, Boiselle PM. Compliance with Fleischner Society guidelines for management of small lung nodules: a survey of 834 radiologists. *Radiology* 2010;255:218-224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308458>
108. Revel MP, Bissery A, Bienvenu M, et al. Are two-dimensional CT measurements of small noncalcified pulmonary nodules reliable? *Radiology* 2004;231:453-458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15128990>
109. Hanaoka T, Sone S, Takayama F, et al. Presence of local pleural adhesion in CT screening-detected small nodule in the lung periphery suggests noncancerous, inflammatory nature of the lesion. *Clin Imaging* 2007;31:385-389. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17996600>
110. Ahn MI, Gleeson TG, Chan IH, et al. Perifissural nodules seen at CT screening for lung cancer. *Radiology* 2010;254:949-956. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177105>
111. Xu DM, van der Zaag-Loonen HJ, Oudkerk M, et al. Smooth or attached solid indeterminate nodules detected at baseline CT screening in the NELSON study: cancer risk during 1 year of follow-up. *Radiology* 2009;250:264-272. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18984780>
112. Bankier AA, Tack D. Dose reduction strategies for thoracic multidetector computed tomography: background, current issues, and recommendations. *J Thorac Imaging* 2010;25:278-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21042066>
113. Lee T-Y, Chhem RK. Impact of new technologies on dose reduction in CT. *Eur J Radiol* 2010;76:28-35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643522>
114. Pontana F, Pagniez J, Flohr T, et al. Chest computed tomography using iterative reconstruction vs filtered back projection (Part 1): Evaluation of image noise reduction in 32 patients. *Eur Radiol* 2011;21:627-635. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21053003>
115. Pontana F, Duhamel A, Pagniez J, et al. Chest computed tomography using iterative reconstruction vs filtered back projection (Part 2): image quality of low-dose CT examinations in 80 patients. *Eur Radiol* 2011;21:636-643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21080171>
116. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:593-602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17607114>
117. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010
118. Flieder DB, Vazquez M, Carter D, et al. Pathologic findings of lung tumors diagnosed on baseline CT screening. *Am J Surg Pathol* 2006;30:606-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16699315>
119. Hall FM. Identification, biopsy, and treatment of poorly understood premalignant, in situ, and indolent low-grade cancers: are we becoming victims of our own success? *Radiology* 2010;254:655-659. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177083>
120. Raz DJ, Zell JA, Ou SHI, et al. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest* 2007;132:193-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17505036>
121. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, et al. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 2007;297:953-961. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17341709>
122. Sox HC. Better evidence about screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2011;365:455-457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714644>
123. Carter D, Vazquez M, Flieder DB, et al. Comparison of pathologic findings of baseline and annual repeat cancers diagnosed on CT screening. *Lung Cancer* 2007;56:193-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17239983>
124. Foy M, Yip R, Chen X, et al. Modeling the mortality reduction due to computed tomography screening for lung cancer. *Cancer* 2011;117:2703-2708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21656748>
125. Tabar L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260:658-663. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21712474>

126. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008;83:584-594. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18452692>
127. . Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:379-392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736930>
128. Manser R, Wright G, Hart D, et al. Surgery for early stage nonsmall cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674959>
129. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632716>
130. Crestanello JA, Allen MS, Jett JR, et al. Thoracic surgical operations in patients enrolled in a computed tomographic screening trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:254-259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15282462>
131. Grannis FW. Can we avert the need for pneumonectomy by screening for lung cancer? *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:296. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747135>
132. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99-105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10408484>
133. Sone S, Nakayama T, Honda T, et al. Long-term follow-up study of a population-based 1996-1998 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography. *Lung Cancer* 2007;58:329-341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17675180>
134. Townsend CO, Clark MM, Jett JR, et al. Relation between smoking cessation and receiving results from three annual spiral chest computed tomography scans for lung carcinoma screening. *Cancer* 2005;103:2154-2162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825210>
135. Ashraf H, Tonnesen P, Holst Pedersen J, et al. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax* 2009;64:388-392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052048>
136. Taylor KL, Cox LS, Zincke N, et al. Lung cancer screening as a teachable moment for smoking cessation. *Lung Cancer* 2007;56:125-134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17196298>
137. van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Borsboom GJJM, et al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). *Br J Cancer* 2010;102:27-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19>
138. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, et al. Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial. *Eur Respir J* 2011;38:154-161. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21148229>
139. Bunge EM, van den Bergh KAM, Essink-Bot M-L, et al. High affective risk perception is associated with more lung cancer-specific distress in CT screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2008;62:385-390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468717>
140. Castleberry AW, Smith D, Anderson C, et al. Cost of a 5-year lung cancer survivor: symptomatic tumour identification vs proactive computed tomography screening. *Br J Cancer* 2009;101:882-896. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690541>
141. Crowell JM, Baker SG, Marcus PM, et al. Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:505-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404381>
142. Lafata JE, Simpkins J, Lamerato L, et al. The economic impact of false-positive cancer screens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:2126-2132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15598770>
143. Wisnivesky JP, Mushlin AI, Sicherman N, Henschke C. The cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer: preliminary results of baseline screening. *Chest* 2003;124:614-621. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12907551>
144. Chirikos TN, Hazelton T, Tockman M, Clark R. Screening for lung cancer with CT: a preliminary cost-effectiveness analysis. *Chest* 2002;121:1507-1514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12006436>
145. Diederich S, Wormanns D, Semik M, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology* 2002;222:773-781. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11867800>
146. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2005;47:9-15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15603850>
147. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996;201:798-802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8939234>
148. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005;235:259-265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15695622>
149. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. *Ann Intern Med* 2011;155:137-144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810706>
150. Henschke CI, Yip R, Yankelevitz DF, Miettinen OS. Computed tomography screening for lung cancer: prospects of surviving competing causes of death. *Clin Lung Cancer* 2006;7:323-325. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16640803>
151. Bach PB, Cramer LD, Schrag D, et al. The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. *N Engl J Med* 2001;345:181-188. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11463014>
152. Silvestri GA, Handy J, Lackland D, et al. Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery. *Chest* 1998;114:675-680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9743149>
153. Stephan F, Boucheseiche S, Hollande J, et al. Pulmonary complications following lung resection: a comprehensive analysis of incidence and possible risk factors. *Chest* 2000;118:1263-1270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11083673>
154. Sone S, Takashima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998;351:1242-1245. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9643744>
155. Li F, Sone S, Abe H, et al. Lung cancers missed at low-dose helical CT screening in a general population: comparison of clinical, histopathologic, and imaging findings. *Radiology* 2002;225:673-683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12461245>
156. Armato SG, Li F, Giger ML, et al. Lung cancer: performance of automated lung nodule detection applied to cancers missed in a CT screening program. *Radiology* 2002;225:685-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12461246>
157. DeVita VT, Jr., Young RC, Canellos GP. Combination versus single agent chemotherapy: a review of the basis for selection of drug treatment of cancer. *Cancer* 1975;35:98-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/162854>
158. Folkman J. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 1995;333:1757-1763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7491141>
159. . Swartz MA, Kristensen CA, Melder RJ, et al. Cells shed from tumours show reduced clonogenicity, resistance to apoptosis, and in vivo tumorigenicity. *Br J Cancer* 1999;81:756-759. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10555742>
160. Patz EF, Black WC, Goodman PC. CT screening for lung cancer: not ready for routine practice. *Radiology* 2001;221:587-591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11719648>
161. . Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol* 2011;24:653-664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252858>
162. Russell PA, Wainer Z, Wright GM, et al. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival?: a clinicopathologic study based on the new international association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol* 2011;6:1496-1504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642859>
163. Jett JR, Midthun DE. Commentary: CT screening for lung cancer--caveat emptor. *Oncologist* 2008;13:439-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18448559>
164. van den Bergh KAM, Essink-Bot M-L, Bunge EM, et al. Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial). *Cancer* 2008;113:396-404. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484588>

165. Croswell JM, Kramer BS, Kreimer AR, et al. Cumulative incidence of false-positive results in repeated, multimodal cancer screening. *Ann Fam Med* 2009;7:212-222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433838>
166. Sistrom CL, Dreyer KJ, Dang PP, et al. Recommendations for additional imaging in radiology reports: multifactorial analysis of 5.9 million examinations. *Radiology* 2009;253:453-461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19710005>
167. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol* 2010;7:754-773. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20889105>
168. Larke FJ, Kruger RL, Cagnon CH, et al. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:1165-1169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22021510>
169. Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology* 2004;231:440-445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15128988>
170. Mascalchi M, Belli G, Zappa M, et al. Risk-benefit analysis of X-ray exposure associated with lung cancer screening in the Italung-CT trial. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:421-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16861547>
171. Mahadevia PJ, Fleisher LA, Frick KD, et al. Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003;289:313-322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12525232>
172. Marshall D, Simpson KN, Earle CC, Chu C. Potential cost-effectiveness of one-time screening for lung cancer (LC) in a high risk cohort. *Lung Cancer* 2001;32:227-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11390004>

## NICE CG 121. The diagnosis and treatment of lung cancer (update)

### 2.3. Направлення та показання до рентгенографії грудної клітки

Настанова 2005 року надавала поради про основні симптоми і ознаки захворювання на рак легені і схвалила керівні принципи NICE з термінового направлення<sup>2</sup>. Найбільш важливим моментом було те, що симптоми та ознаки раку легені може бути важко відрізнити від інших хвороб (деякі з них можуть співіснувати у пацієнтів на рак легені). Була схвалена настанова NICE 2005 року стосовно направлення або запиту рентгенографії грудної клітки після трьох тижнів з моменту появи симптомів. Багато видів раку легені діагностується нетиповим шляхом (наприклад, госпіталізації при аварії або реанімації, або з інших особливих причин, або випадково). З моменту публікації настанови NICE 2005 року British Thoracic Society<sup>3</sup> виступили із заявою про запровадження критеріїв для направлення, госпіталізації та виділення респіраторних захворювань, що включають в себе рак легені.

#### Рекомендації

- Термінове направлення на рентгенографію грудної клітки повинно пропонуватися при наявності наступних симптомів[D]:
  - > кровохаркання або
  - > будь-який з наступних постійних (що тривають більше 3 тижнів):
    - кашель
    - біль у грудях/біль у плечі
    - задишка
    - втрата ваги
    - симптоми в грудній клітці
    - охриплість
    - потовщення дистальних фаланг пальців
    - ознаки, які свідчать про метастазування з раку легені (наприклад, в головний мозок, кістки, печінку або шкіру)
      - шийна / надключична лімфаденопатія [2005]
  - Якщо рентгенографія грудної клітки або КТ свідчать про рак легені (в тому числі плевральний випіт і ущільнення, які повільно розсмоктуються), хворі терміново направляються до члена мультидисциплінарної команди з раку легені, зазвичай фтизіатра. [2005]
  - Якщо рентгенограма грудної клітки в нормі, але існує висока підозра на рак легені, пацієнта терміново направляють до члена МДК, зазвичай фтизіатра. [2005]
  - Пацієнтам слід запропонувати термінове направлення до члена МДК, як правило, фтизіатра, поки очікується результат рентгенографії грудної клітки, якщо є наступне:
    - > Стійке кровохаркання у курців /колишніх курців віком понад 40 років
    - > Ознаки закупорки верхньої порожнистої вени (набряк обличчя та шиї з фіксованим підвищенням тиску в яремній вені)
    - > Стридор [2005]

### 2.2.1. Рентгенографія грудної клітки

Це дослідження є важливим інструментом на первинному або вторинному рівнях неспеціалізованої медичної допомоги для виявлення підозрілих симптомів. Докази ефективності рентгенографії грудної клітки не розглядалися в рамках оновлення. У настанові 2005 року було зазначено, що рентгенографія грудної клітки застосовувалась, в першу чергу, як метод виявлення раку. Тим не менше, ГРН зазначила, що майже всі пацієнти, які будуть направлені до команди спеціалістів з раку легені, пройдуть КТ грудної клітки і, отже, рентгенографія може не застосовуватися, якщо це не буде впливати на рішення про проведення КТ.

#### Рекомендація

Якщо рентгенографія грудної клітки була запропонована на рівні первинної або вторинної медичної допомоги і вона, ймовірно, свідчить про рак легені, другий примірник доповіді рентгенолога повинен направлятися призначеному члену МДК з раку легені, як правило, спеціалісту в області торакальної медицини. МДК повинна мати механізм, що дозволяє стежити за цими доповідями для того, щоб лікарі пацієнта мали план лікування. [2005]

#### Наукові рекомендації

Подальші дослідження необхідні для визначення, чи використання низькодозової КТ у ранній діагностиці пацієнтів з високим ризиком розвитку раку легені впливає на смертність від раку легені. [2005]

Необхідно проведення подальших досліджень симптомів і ознак, пов'язаних з ранніми та пізніми стадіями раку легені та факторів, пов'язаних із затримкою звернення до лікаря. Для пацієнтів з діагнозом раку легені слід проводити аналіз симптомів під час першого звернення: часу появи симптомів і зверненням до лікаря, стадією при зверненні до лікаря і причин затримки звернення до лікаря. [2005]

### 3. Комунікація

**Клінічне питання:** Якими є ефективні методи комунікації для підтримки рішень щодо лікування пацієнтів з раком легені і їх опікунів?

Пацієнти з раком легені і їх опікуни стикаються зі все більшим обсягом нової і часто складної інформації в той момент, коли їх здатність прийняти і зрозуміти це може бути викривлена під впливом стресу. Обсяг і характер інформації, необхідної пацієнтам, і яка надається медичним працівником, буде змінюватися впродовж усього періоду лікування, так як постійно здійснюється збір інформації про діагноз, стадію захворювання, а також придатність для лікування.

Допомога у прийнятті рішення (ДПР) оцінюється пацієнтами і їх лікарями сприятливо і може допомогти пацієнтам зрозуміти переваги і ризики лікування і допомогти їм вибрати оптимальне лікування.

Департамент охорони здоров'я рекомендує, щоб будь-яка інформація, яка надається, була точною, ясною, повною, швидкою і представленою на всіх етапах лікування в культурній формі усно чи іншими засобами, доступними для пацієнта. Резюме стратегії онкологічної реформи (2007) повідомляє: "Ми будемо покращувати інформацію для пацієнтів на основі широкого спектра заходів у сфері продукції та шляхів лікування..." Далі у стратегії йдеться, що спеціалісти-консультанти "... наполегливо рекомендують, щоб питанням інформації, комунікації віч-на-віч і підтримки у процесі прийняття рішень слід приділяти першочергову увагу з метою поліпшити досвід пацієнта". Nursing Contribution to Cancer Care (2002), Integrating Lung Cancer Nursing: a Good Practice Guide (2004) та Cancer Reform Strategy рекомендують, аби медсестра-спеціаліст була доступною на всіх етапах догляду для підтримки пацієнтів та осіб, що за ними доглядають. NHS Cancer Plan включає в себе зобов'язання щодо підвищення навичок комунікації, і це є мірою експертної оцінки для всіх основних членів МДК. Вже погоджені конкретні національні шляхи інформування пацієнтів стосовно раку. Партнерство між Cancer Research UK та Macmillan Cancer Support (в даний час включає CancerBackup) розробляє систему для забезпечення розділення контенту для підтримки впровадження інформаційних вказівок, які забезпечуватимуть пацієнтів високим рівнем інформації, з урахуванням їх індивідуальних потреб.

Настанова NICE для онкологічної служби: Покращення підтримуючої та паліативної терапії для дорослих з раком<sup>1</sup> (NICE 2004) надала ключову рекомендацію: "Кожна мультидисциплінарна команда або служба повинна впроваджувати процеси для забезпечення ефективної професійної взаємодії всередині команди та з іншими обслуговуючими організаціями, з якими контактують пацієнти. Слід розробити механізми для сприяння наступності допомоги, яка може передбачати призначення особи в якості «ключового працівника» для окремих пацієнтів". Це було переведено у заходи National Cancer Peer Review Programme таким чином, що є вимога, аби кожен пацієнт мав одну людину під назвою «ключовий медичний працівник», як правило, ця відповідальність покладена на медсестер-спеціалістів, а члени МДК повинні слідкувати, щоб він був призначений. Продовжується впровадження заходів задля надання інформації про обов'язки цієї життєво важливої ролі, яка, за згодою пацієнта, буде сприяти координації пацієнта і забезпечувати наступність та безперервність медичної допомоги, наприклад, шляхом інформування пацієнта до кого звернутися за інформацією та консультацією. На практиці цю роль виконує спеціально навчена медсестра, і дослідження досвіду пацієнта показали, що пацієнти не можуть зрозуміти термін «ключовий працівник», і ця настанова буде відображати це у своїх рекомендаціях, що медсестра-спеціаліст з раку легені доступна на всіх етапах медичної допомоги для підтримки і догляду за хворим.

<sup>1</sup> <http://guidance.nice.org.uk/CSGSP>

Вміла комунікація має життєво важливе значення на всіх етапах лікування. Важливо розуміти, що повідомлення поганих новин відбувається декілька разів і вимагає такого ж чутливого підходу кожного разу, наприклад, на момент постановки діагнозу, під час лікування і при рецидиві. Конкретною областю, в якій методи комунікації мають життєво важливе значення у створенні бажань пацієнта є закінчення пожиттєвого догляду. Agency for Healthcare Research and Quality (2007) рекомендувало активний підхід до дискусії стосовно закінчення пожиттєвого догляду, і були видані настанови Великобританії, які надають поради про те, коли і де можна обговорити це питання з пацієнтом.

[http://www.endoflifecareforadults.nhs.uk/eolc/files/NHS\\_NEOlc\\_ADRT\\_082008.pdf](http://www.endoflifecareforadults.nhs.uk/eolc/files/NHS_NEOlc_ADRT_082008.pdf)

У настанові NICE 2005 року комунікація розглядалася як важлива тема. Для оновленої настанови пошук доказів був обмежений методами комунікації щодо допомоги у прийнятті рішення про лікування. При прийнятті рішення про лікування пацієнти та їх опікуни потребують зрозумілої інформації, аби вони могли прийняти обґрунтоване рішення. Це особливо вигідно, коли переваги одного варіанта над іншим є несуттєвими або при наявності інших ускладнюючих факторів, таких як гранична придатність пацієнта і, отже, більший ризик заподіяння шкоди.

### Рекомендації

- Дізнатися, що пацієнт знає про своє захворювання без припущень про рівень знань. Надати пацієнтам можливість обговорити варіанти тестів і лікування у приватній обстановці, при підтримці опікунів і з часом, необхідним аби зробити усвідомлений вибір. [Нове 2011]
- Переконайтеся, що медсестра-спеціаліст з раку легені доступна на всіх етапах медичної допомоги для підтримки і догляду за хворим. [Нове 2011]
- Запропонуйте точну і просту для розуміння інформацію для пацієнтів та їх опікунів. Поясніть тести і варіанти лікування, в тому числі потенційні вигоди виживання, побічні ефекти та їх вплив на симптоми. [Нове 2011]
- Розгляньте індивідуальні засоби рішення, щоб допомогти пацієнтам:
  - зрозуміти результати лікування;
  - розглянути можливі переваги в порівнянні зі шкодою від лікування;
  - відчутти підтримку в прийнятті рішень;
  - рухатися крок за кроком в напрямку прийняття рішення;
  - брати участь у прийнятті рішень про їх здоров'я. [Нове 2011]
- Запропонуйте пацієнтам запис всіх дискусій, які мали місце з ними, а також копію будь-якої кореспонденції з іншими фахівцями у сфері охорони здоров'я. Забезпечте, аби усі комунікації були сформульовані таким чином, щоб сприяти розумінню. [Нове 2011]
- Поважайте вибір пацієнтів, якщо вони не хочуть протистояти майбутнім проблемам. [Нове 2011]
- Уникайте повідомлення пацієнтам несподіваних поганих новин в листі. Повідомляйте погані новини по телефону лише у виняткових випадках. [Нове 2011]
- Запропонуйте обговорити умови догляду за смертельно хворими з пацієнтом, чуйно і коли це доречно. За можливості, не залишайте цю розмову до кінцевої стадії хвороби. [Нове 2011]
- Задokumentуйте обговорення з пацієнтом умов догляду за смертельно хворими. Зокрема, задokumentуйте:
  - конкретні проблеми пацієнта;
  - розуміння пацієнтом своєї хвороби і її прогноз;
  - важливі цінності чи особисті цілі стосовно догляду;
  - вподобання пацієнта стосовно видів медичної допомоги або лікування, які можуть бути корисні в майбутньому, і їх доступність. [Нове 2011]

- Обміняйтеся інформацією між спеціалістами, що беруть участь у лікуванні пацієнта про:
  - будь-які проблеми пацієнта;
  - план лікування;
  - те, що було повідомлено пацієнтові;
  - те, що пацієнт зрозумів (де можливо);
  - участь інших установ;
  - будь-які рішення з боку пацієнта, прийняті заздалегідь. [Нове 2011]

### **Клінічні дані**

Обсяг доказів по цій темі був вкрай обмежений і поганої якості. Докази, про які було повідомлено, включають два дослідження фази II (Brundage et al., 2001; Leigh et al., 2008) і три перехресні дослідження (Dubey et al., 2005; Gabrijel et al., 2008; Huskamp et al., 2009). Кожне з цих досліджень мало високі показники похибок, від невеликих розмірів вибірки, помилок відбору учасників дослідження, похибок пам'яті і нестандартизованої інформації, яка оцінювалася.

Brundage et al. (2001) провели дослідження щодо оцінки можливості реалізувати допомогу у прийнятті рішень (ДПР) в обласному центрі раку і дослідити, які повинні бути критерії ефективної ДПР. Результати показали, що запровадження ДПР для пацієнтів з локально-поширеним НДКРЛ є обґрунтованим, сприятливо оцінюється пацієнтами та їхніми лікарями, і що вона може допомогти пацієнтам у розумінні вигод і ризиків лікування і вибрати найбільш оптимальне лікування. Leigh et al. (2008) оцінили використання та прийнятність використання ДПР для пацієнтів з метастатичним НДКРЛ під час онкологічних консультацій з метою полегшення прийняття рішень хворим щодо хіміотерапії першої лінії. ДПР виявилось обґрунтованим, прийнятним для пацієнтів і в змозі поліпшити розуміння прогресуючого НДКРЛ без збільшення тривоги пацієнта. Dubey et al. (2005) досліджували чи пацієнти зрозуміли, що вони були поінформовані про різні побічні ефекти і варіанти хіміотерапії, і показали, що поліпшення комунікації між лікарем і пацієнтом про ймовірність побічних ефектів хіміотерапії може знизити стрес для пацієнтів. Gabrijel et al. (2008) досліджували, яку інформацію щойно діагностовані пацієнти з раком легені можуть згадати і наскільки вони задоволені спілкуванням з лікарем, і повідомили, що згадування інформації про цілі лікування слабке і задоволення від повідомлення лікарем цілей лікування незадовільне серед щойно діагностованих пацієнтів з раком легені. Huskamp et al. (2009) вивчили питання, чи хворі з IV стадією раку легені обговорювали умови хоспісу зі своїм лікарем і чи обговорення цього питання вплинуло на прийняття хоспісу, і виявили, що пацієнти, які повідомили, що обговорювали умови хоспісу з лікарем, більш ймовірно використовували хоспіс впродовж року діагностики в порівнянні з пацієнтами, які повідомили, що не обговорювали умови хоспісу зі своїм лікарем.

### **Економічний аналіз**

ГРН визнала, що в той час як існують потенційні економічні наслідки для здоров'я від добре поінформованого вибору пацієнта (принаймні одне дослідження показує, що пацієнти частіше вибирають терапію з метоювилікування, якщо інформація надходить ефективно) вони, швидше за все, є незначними і їх буде важко віднести до методу комунікації. Тому ця тема не вважалася як один із пріоритетних напрямків економічного аналізу (див. Економічний план в повному варіанті огляду доказів).

### **Уточнення**

Ці рекомендації були засновані на обмежених і слабких дослідженнях. Незважаючи на відсутність доказів високої якості у цій області, наявні докази показали позитивний ефект від

деяких заходів і жодного негативного або шкідливого впливу. Проте, відсутність конкретних доказів обмежила рекомендації до кількох хороших практичних моментів. ГРН, як і в 2005 році,

вирішила, що ця тема настільки важлива, що рекомендації з належної практики і майбутні дослідження повинні бути зроблені.

### Наукові рекомендації

Докази, доступні в даний час, не вказують, які методи є найбільш ефективними при допомозі людям у прийнятті обґрунтованих рішень щодо лікування. Дослідження, що порівнює різні способи комунікації, таким чином, має високий пріоритет.

Методи комунікації включають:

- засоби підтримки прийняття рішень, включаючи матеріали на медіа основі;
- письмову інформацію;
- контакти віч-на-віч;
- інтерактивні сесії;
- веб-матеріали;
- матеріали, записані на консультаціях;
- копії листів пацієнтам;
- структуровані інформаційні рекомендації;
- контактні телефони. **[Нове 2011]**

Результати комунікації включають:

- покращення знань;
- ясність цілей;
- наявність реалістичних очікувань;
- узгодження персонального значення результатів і вибору;
- задоволення рішенням, процесом прийняття рішень та підтримкою у прийнятті рішення;
- реальний вибір, який був зроблений;
- реалізацію вибору;
- межі конфлікту при прийнятті рішень;
- пов'язану зі здоров'ям якість життя (наприклад, зниження тривожності і показники депресії).

**[Нове 2011]**

### Посилання

- Brundage, M. D., Feldman-Stewart, D., Cosby, R., Gregg, R., Dixon, P., Youssef, Y., Davies, D. & Mackillop, W. J. (2001). Phase I study of a decision aid for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 19: 1326-1335.
- Dubey, S., Brown, R. L., Esmond, S. L., Bowers, B. J., Healy, J. M., & Schiller, J. H. (2005). Patient preferences in choosing chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *The Journal of Supportive Oncology*, 3: 149-154.
- Gabrijel, S., Grize, L., Helfenstein, E., Brutsche, M., Grossman, P. Tamm, M. & Kiss, A. (2008). Receiving the diagnosis of lung cancer: patient recall of information and satisfaction with physician communication. *Journal of Clinical Oncology*, 26: 297-302.
- Huskamp, H. A., Keating, N. L., Malin, J. L., Zaslavsky, A. M., Weeks, J. C., Earle, C. C., Teno, J. M., Virnig, B. A., Kahn, K. L., He, Y. & Ayanian, J. Z. (2009). Discussions with physicians about hospice among patients with metastatic lung cancer. *Arch Intern Med*. 169 (10):954-962.
- Leighl, N. B., Shepherd, F. A., Zawisza, D., Burkes, R. L., Feld, R., Waldron, J., Sun, A., Payne, D., Bezjak, A. & Tattersall, M. H. (2008). Enhancing treatment decision-making: pilot study of a treatment decision aid in stage IV non-small cell lung cancer. *British Journal of Cancer*, 98: 1769-1773.
- O'Connor, A. M., Bennett, C. L., Stacey, D. Barry, M., Col, N. F., Eden, K. B., Entwistle, V. A., Fiset, V., Holmes-Rovner, M., Khangura, S., Llewellyn-Thomas, H. Rovner, D. (2003). Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. Art. No.: CD001431. DOI: 10.1002/14651858.CD001431.



## 4. Постановка діагнозу та визначення стадії захворювання

**Клінічне питання:** Наскільки ефективними є проведення діагностичних досліджень у пацієнтів з підозрою / підтвердженням раку легені?

**Клінічне питання:** Які клінічні фактори та інформація з послідовних тестів визначають вибір наступного тесту для діагностики та / або визначення стадії?

### 4.1. Вступ

Точне визначення діагнозу та стадії раку легені важливе, аби пацієнтам могло бути запропоноване найкраще лікування, але цей процес часто є складним. Складність збільшується у зв'язку з необхідністю розглянути придатність пацієнта, яка сама по собі може впливати як на діагностику, так і на лікування, і може вимагати внесення змін до процесу діагностики і визначення стадії. Цілком очевидно, що зведення до мінімуму кількості окремих кроків у діагностиці та визначенні стадії якнайшвидше призведе до скорочення затримок. Дослідження, які забезпечують як діагностичною, так і стосовно стадії інформацією, зменшать число необхідних кроків. Ризики тестування повинні бути оцінені і бути співрозмірними з потенційними вигодами. У разі необхідності, протоколи лікування повинні бути достатньо гнучкими, щоб застосовувати їх для ведення пацієнтів з мінімальною діагностичною інформацією (наприклад, коли пацієнт явно не отримуватиме користь ні від чого, окрім активної підтримуючої терапії або коли пацієнт підходить для резекції без попередньої патогістологічної діагностики). Поінформованість пацієнта має велике значення (див. Розділ 3, Комунікація). Завдання полягає в тому, щоб створити протокол, який є точним і досить гнучким, щоб дозволити пацієнтам вибрати найбільш оптимальне лікування без затримки. У цьому розділі є два клінічних питання: перше стосується ефективності діагностичних досліджень, а друге стосується найбільш ефективної послідовності досліджень.

#### 4.1.1. Класифікація TNM

7-е видання класифікації UICC TNM раку легені у Великобританії було введено в дію з січня 2010 року. Майже всі докази, переглянуті для оновлення даної настанови, використовували 6-е видання TNM і тому області, де це може вплинути на рекомендації, були чітко позначені. 7-е видання класифікації рекомендує застосовувати стадіювання за TNM до дрібноклітинного раку легені. Тим не менше, система TNM не виділяє «локальну» і «поширену» форми у класифікації, яка була використана історично у багатьох клінічних дослідженнях (див. розділ 7 та Додаток 2).

#### 4.1.2. Аналіз гістологічного дослідження

Сучасна медикаментозна терапія недрібноклітинного раку легені ефективніша, якщо вона здійснюється на підставі гістологічного підтипу та / або прогностичних маркерів. Тому необхідно включити біопсійні зразки тканин достатнього розміру і відповідної якості, аби патогістологи могли класифікувати недрібноклітинний рак легені на плоскоклітинний рак або аденокарциному, де це можливо. Крім того, подальші тести, що вимагають додаткової тканини або клітин, також можуть бути необхідні для виявлення специфічних маркерів, які визначають, чи таргетна терапія буде ефективною, наприклад, мутації рецептора епідермального фактору росту. Так як більш цілеспрямоване лікування стає доступнішим, цілком імовірно, що повинні бути виконані подальші дослідження, щоб визначити відповідний прогностичний маркер.

## The ESMO Clinical Practice Guidelines 2013

Активує (сенсibilізує) мутації рецептора епідермального фактору росту (EGFR) є предикативними щодо відповіді пухлини на застосування інгібіторів тирозинкінази EGFR (ІТК) гефітинібу і ерлотинібу, що призводить до збільшення частоти відповіді і виживаності без прогресування хвороби при кращій переносимості лікування і кращій якості життя порівняно з першою лінією хіміотерапії, що засвідчено низкою рандомізованих досліджень. Частота мутацій EGFR в європеїдній популяції становить ~10%, і вона вища у пацієнтів, які ніколи не палили, хворих на аденокарциному, жінок і пацієнтів зі Східної Азії. Мутаційний статус EGFR слід систематично аналізувати за стандартною методикою секвенування в пацієнтів з поширеним НДКРЛ неплюскоклітинного гістологічного типу [II, A]. Таке тестування не рекомендують виконувати в пацієнтів із безсумнівним діагнозом плюскоклітинного раку, за винятком пацієнтів, які ніколи не палили або палили мало (<15 пачок на рік) [1] [II, A].

Було ідентифіковано ген EML4-ALK, що є результатом інверсії в хромосомі 2, який виявився онкогенним фактором [2]. Його частіше виявляють у пацієнтів, які ніколи не палили, хворих на аденокарциному і в молодих пацієнтів; його поширеність в аденокарциномах, ймовірно, становить ~5% [3]. На активність ALK можна ефективно впливати за допомогою ІТК кризотинібу, і в разі наявності цього препарату слід обговорювати можливість рутинного тестування на пошкодження в гені ALK. Тестування можна зосередити на пацієнтах із неплюскоклітинною гістологією і хворих, які ніколи не палили або палили мало, особливо в разі відсутності активуючих (сенсibilізує) мутацій EGFR або KRAS [II, A]. Однак до протоколу тестування можна включати курців і виконувати його в комплексі з мутаційним аналізом EGFR /KRAS.

Нині стандартом є виявлення транслокації за методикою флюоресцентної гібридизації *in situ* (FISH), однак імуногістохімія може відігравати роль у виключенні негативних випадків [4].

### Рекомендації ESMO:

- Патогістологічний діагноз слід встановлювати відповідно до класифікації аденокарцином за системами WHO і IASLC.
- Визначення специфічного підтипу НДКРЛ необхідне для прийняття клінічних рішень, і тому це треба зробити якомога раніше.
- Предикативну імуногістохімію можна застосовувати для зменшення частоти діагностики неуточненого НДКРЛ до менше 10% з числа вперше виявлених випадків.
- Для прийняття індивідуальних лікувальних рішень треба отримати адекватну кількість матеріалу для гістологічного діагнозу і молекулярного тестування.
- В разі прогресування хвороби слід розмірковувати над виконанням повторних біопсій.
- Треба систематично аналізувати мутаційний статус EGFR у пацієнтів з поширеним НДКРЛ та неплюскоклітинною гістологією [II, A].
- Тестування не рекомендують виконувати в пацієнтів з точним діагнозом плюскоклітинного раку, за винятком пацієнтів, які ніколи не палили або палили мало (<15 пачок на рік) [II, A].
- На активність ALK можна ефективно впливати з допомогою ІТК кризотинібу, і в разі наявності препарату слід розмірковувати над виконанням рутинного тестування на перестановку.
- Тестування можна виконувати прицільно в пацієнтів з неплюскоклітинною гістологією і в осіб, які ніколи не палили або палили мало, особливо при відсутності активуючих (сенсibilізує) мутацій EGFR або мутацій KRAS [II, A].
- Стандартом є виявлення транслокацій за методикою FISH, однак імуногістохімія може мати значення для відсіювання негативних випадків.

### Посилання

1. Rekhman N, Paik PK, Arcila ME et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. Clin Cancer Res 2012; 18: 1167–1176.

2. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693–1703.
3. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4247–4253.
4. Yi ES, Chung JH, Kulig K, Kerr KM. Detection of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) gene rearrangement in non-small cell lung cancer and related issues in ALK inhibitor therapy: a literature review. *Mol Diagn Ther* 2012; 16: 143–150.

## **NICE CG 121. The diagnosis and treatment of lung cancer (update)**

### **4.2. Ефективність діагностичних досліджень**

В оновленій настанові огляд всіх діагностичних тестів не проводився там, де роль тестів не є спірною. Тому рекомендації, що стосуються цих досліджень (цитологічне дослідження мокротиння, КТ), не були поновлені. Варто зазначити, однак, що були зроблені деякі прагматичні зміни в практиці деяких центрів. Наприклад, розширене КТ з включенням нижньої частини шиї може надати інформацію про надключичні лімфатичні вузли, які доступні для біопсії, щоб отримати ключову діагностичну інформацію. Діагностика та визначення стадії ураження плеври також не розглядається як частина цього оновлення. Місце постановки діагнозу і проведення досліджень визначається їх точністю у певній ситуації. При раку легені початкові клінічні оцінки та інформація, надана з комп'ютерної томографії, можуть класифікувати пацієнтів на обмежене число груп, яким можна запропонувати відповідні бажані початкові діагностичні тести і їх послідовність. Ці подальші дослідження були розглянуті далі в цьому оновленні:

- Позитрон-емісійна томографія (ПЕТ)
- ПЕТ за допомогою комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ)
- Магнітно-резонансна томографія (МРТ)
- Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ)
- Бронхоскопія ± біопсія
- Трансторакальна аспіраційна біопсія (ТАБ)
- Тонкоголчата пункційна біопсія під ендоскопічним УЗ контролем (ТПБ-УЗД)
- Трансбронхіальна пункційна біопсія під ендобронхіальним УЗ контролем (ТБПБ-УЗД)
- ТБПБ без УЗ контролю
- Тонкоголчата пункційна біопсія
- Медіастиноскопія
- Торакоскопія під контролем відео (VATS)

#### **4.2.1. ПЕТ-КТ**

ПЕТ-КТ в даний час широко використовується для визначення ймовірності злоякісності первинного ураження, для виявлення ураження регіонарних лімфатичних вузлів та віддалених метастазів. Тим не менше, ПЕТ-КТ не може забезпечити патогістологічну діагностику, тому часто є дилема з приводу того, чи брати тканину на дослідження, особливо зараз, коли є добре задокументовані обмеження ПЕТ-КТ.

У НДКРЛ приховані метастази можуть бути виявлені за допомогою ПЕТ-КТ, однак не ясно, яким чином ці дані повинні впливати на прийняття рішень щодо терапії. Роль ПЕТ-КТ в оцінці відповіді на пухлину або як прогностичного показника не була розглянута в рамках цієї настанови.

#### ***Коментар робочої групи:***

*В зв'язку з відсутністю ресурсів, рутинне обстеження ПЕТ в Україні не здійснюється.*

## 4.2.2. Інші методи скринінгу

### ***МРТ***

МРТ, як правило, перевершує КТ в його здатності відображати м'які тканини, що лягло в основу рекомендацій 2005 року щодо використання МРТ для з'ясування поширеності пухлини верхньої борозни, де це необхідно. МРТ часто використовується в інших областях, де потрібне уточнення анатомії, але це не було предметом розгляду доказів. Роль МРТ в якості основної процедури визначення стадії в порівнянні з КТ не була розглянута в цьому оновленні.

### ***ОФЕКТ***

ОФЕКТ може бути застосований таким же чином, як ПЕТ в діагностиці та визначенні стадії раку легені, але цей метод не надобув широкого використання.

### ***УЗД***

Ультразвукове дослідження є корисним методом для визначення напрямку аспірації голкою або біопсії шийних лімфатичних вузлів, периферичних пухлин, віддалених метастазів та відбору зразків плевральної тканини або рідини.

## 4.2.3. Мінімально інвазивні процедури

### ***Волоконно-оптична бронхоскопія***

Волоконно-оптична бронхоскопія є безпечним і ефективним методом діагностики багатьох пацієнтів з раком легені. Окрім отримання зразків ендобронхіальної пухлини, її можна зазвичай використовувати в поєднанні з ТБПБ без УЗ контролю для відбору зразків пухлини під слизовою оболонкою і прикореневиx медіастінальних лімфатичних вузлів, виявлених за допомогою КТ. Існує дискусія про місце ТБПБ без УЗ контролю і особливо стосовно того, чи вона узгоджується з ТБПБ з УЗ контролем.

## **SIGN 80 Management of patients with lung cancer**

### **Бронхоскопія**

Доказова база щодо ролі бронхоскопії при центральних і периферичних пухлинах походить з двох великих систематичних оглядів.<sup>55,56</sup>[2++]

### ***Центральні пухлини***

Гнучка бронхоскопія має хорошу діагностичну чутливість (від 83% до 88%) для центральних уражень<sup>55,56</sup>. Зразки з використанням кількох методів дають найвищі діагностичні результати. В якості єдиної процедури бронхіальна біопсія є найбільш надійною. Таблиця нижче показує варіанти чутливості для кожного методу. [2++]

### **Діагностична чутливість при центральних пухлинах (%)**

Метод	Чутливість %	
	Detterbeck <sup>55</sup>	Schreiber <sup>56</sup>
Біопсія	83	74
Зіскрібок	64	59
Змиви	48	48
Усі три методи	83	88

Пацієнти з центральними ураженнями, які підходять для бронхоскопії, повинні проходити гнучку бронхоскопію з метою встановлення гістологічного чи цитологічного діагнозу. [D]

З видимих пухлин потрібно брати зразки тканини з використанням більше одного методу для оптимізації чутливості. [B]

### **Периферичні пухлини**

Гнучка бронхоскопія має нижчу діагностичну чутливість для периферичних уражень порівняно з центральними ураженнями. Хоча рентгеноскопія може поліпшити діагностичні висновки бронхоскопії при взятті зразків тканини з периферичних уражень, результати важко порівняти з висновками черезшкірної аспіраційної пункційної біопсії.<sup>55-56</sup> [2++]

### **Діагностична чутливість при периферичних пухлинах (%)**

Метод	Чутливість %	
	Detterbeck <sup>55</sup>	Schreiber <sup>56</sup>
Біопсія	60	46
Зіскрібок	48	52
Змиви	37	43
Усі три методи	66	69

Бронхоскопія може забезпечити діагностику периферичних уражень, хоча черезшкірна пункційна біопсія тонкою голкою є кращим підходом. [B]

### **Цитологічне дослідження мокротиння**

Існує широкий діапазон (від 10% до 97%) чутливості цитологічного дослідження мокротиння в діагностиці раку легені.<sup>43,56,58</sup> Висока чутливість може бути досягнута лише за допомогою специфічних і ретельно контрольованих протоколів для забору зразків. У звичайній практиці діагностичний результат опиняється в нижній частині діапазону, вказуючи на те, що цей метод є резервним для випадків зі значним центральним ураженням, де бронхоскопія та інші діагностичні тести протипоказані. [3]

Цитологічне дослідження мокротиння слід використовувати тільки у хворих зі значними центральними ураженнями, де бронхоскопія або інші діагностичні тести вважаються небезпечними. [D]

### **Черезшкірна пункційна біопсія тонкою голкою**

Черезшкірна пункційна біопсія тонкою голкою є високочутливим методом діагностики раку легені (чутливість від 88% до 92%)<sup>56,57</sup>. Пункція тонкою голкою може проводитися як сліпа черезшкірна біопсія чи під контролем рентгеноскопії, УЗД, КТ або магнітно-резонансної томографії (МРТ). Великі зрізуючі голки можуть бути також використані для отримання біопсії з інтактною тканиною для гістологічного дослідження з чутливістю, більшою для периферичних уражень легені, порівняно з чутливістю волоконно-оптичної бронхоскопії<sup>57</sup>. Існує високий рівень хибно-негативних результатів (25%), що призводить до обмеження можливості підтвердження діагнозу доброякісного захворювання. Ситуація може бути покращена за рахунок біопсії тканини пухлини для гістології, а не пунктів для цитології.<sup>57</sup> Можливі ускладнення включають кровотечу і пневмоторакс (дренаж грудної клітки 10%, кровохаркання 3%, летальність 0,04%).[2++]

Черезшкірна пункційна біопсія тонкою голкою повинна розглядатися в якості кращого методу діагностики у хворих з периферичним ураженням легені. [B]

## Посилання

43. Sobue T. A case-control study for evaluating lung cancer screening in Japan. *Cancer*. 2000;89(11 Suppl):2392–2396.
55. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Early lung cancer action project: annual screening using single-slice helical CT. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;952:124–134.
56. Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, Kawasaki Y, Sugawara Y, Nakata H. Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest*. 2002;122(1):15–20.
57. Sone S, Takashima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet*. 1998;351(9111):1242–1245.
58. Sone S, Li F, Yang ZG, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer*. 2001;84(1):25–32.

## NICE CG 121. The diagnosis and treatment of lung cancer (update)

### *Ендобронхіальне УЗД (ЕБУЗД) та ендоскопічне (стравоходу) УЗД (ЕУЗД)*

ЕБУЗД і ЕУЗД пропонують відбір зразків пухлини за допомогою ультразвуку в режимі реального часу. ЕБУЗД може отримати доступ до груп (stations) лімфатичних вузлів 2, 3Р, 4, 7, 10 і 11. ЕУЗД може отримати доступ до груп 4L, 7, 8, 9, лівого наднирника і лівої частини печінки. Ні ЕБУЗД, ні ЕУЗД, як правило, не мають доступу до субаортальних або парааортальних вузлів (5-6). Роль ЕБУЗД і ЕУЗД складна, особливо там, де існують різні обсяги клінічної інформації. Необхідно узгодити, як результати ПЕТ-КТ впливатимуть на ефективність цих тестів і як діяти після отримання негативних результатів, отриманих за допомогою ендосонографічних тестів. Флуоресцентна і вузько-спектральна бронхоскопія, як було показано, підвищує діагностичну чутливість стандартної бронхоскопії. Ефективність цієї методики в діагностиці ранніх стадій ендобронхіальних пухлин є предметом рандомізованих досліджень, що досі тривають.

### *Трансторакальна біопсія*

Трансторакальна біопсія використовується для отримання зразків тканин для діагностики уражених ділянок, які недоступні через бронхіальне дерево і там, де є ураження прихованих лімфатичних вузлів. Це має місце при периферичних ураженнях. КТ використовується для спрямування біопсії у важкодоступних ділянках або там, де місце ураження повністю оточене легеневою тканиною, що вентилується. Ультразвук застосовується там, де ділянка ураження примикає до грудної стінки і її видно на УЗД.

## 4.2.4. Медіастіноскопичні та хірургічні методи діагностики і визначення стадії

### *Медіастіноскопія*

Медіастіноскопія є більш інвазивною методикою, ніж ЕБУЗД або ЕУЗД, але вона дає можливість отримати більше біопсійних зразків. В даний час існують суперечки про те, чи медіастіноскопія виправдана у пацієнтів, придатних для радикальної терапії з попередньо негативними результатами ЕБУЗД або ЕУЗД. Це частково тому, що у таких хворих, навіть якщо встановлено, що вони мають мікроскопічні ураження лімфатичних вузлів, терапія може бути досить ефективною.

### *Передня медіастинотомія*

Передня (парастернальна) медіастинотомія розроблена, перш за все, як метод виявлення карциноми легені, що знаходиться в верхній лівій долі. Вона також застосовується для встановлення діагнозу первинної пухлини в верхньопередньому середостінні, особливо при обструкції верхньої порожнистої вени, коли біопсія може бути протипоказана.

### *Торакоскопія під контролем відео (VATS)*

Торакальна хірургія з використанням технології відеоспостереження може дозволити біопсію прямо з пухлини і може допомогти встановити, чи є проростання пухлини в центральні

структури середостіння. Може бути отримано зразки лімфатичних вузлів груп 7, 8 і 9. Вона також може бути використана для діагностики поодиноких легеневих лімфатичних вузлів, особливо там, де периферична локалізація уражень.

#### 4.2.5. Відповідність діагностичних зразків пухлини для патологічного субтипування і визначення прогностичних маркерів

Існує побоювання, що деякі мінімальні інвазивні діагностичні методи можуть дати недостатньо матеріалу, щоб адекватно оцінити підтип пухлини і прогностичні маркери. Це є підставою для включення більшої кількості прогностичних маркерів, а також удосконалення методів їх виявлення. Дана проблема означає, що необхідні зміни в підході до діагностики та визначення стадії.

##### Рекомендації

- Цитологічне дослідження мокротиння рідко показане, але має бути замовлене заздалегідь для пацієнтів з центральною пухлиною або пацієнтів, які не можуть витримати або не бажають проходити бронхоскопію або інші інвазивні обстеження. [2005]
- Пацієнтам з діагностованим або підозрою на рак легені слід запропонувати КТ з контрастом для встановлення діагнозу та стадії захворювання. Сканування також повинно включити дослідження печінки і наднирників. [2005]
- При оцінці інвазії в середостіння та грудну стінку:
  - КТ самостійно не може бути надійним методом
  - у сумнівних випадках слід розглядати інші методи, такі як ультразвукове дослідження
  - якщо немає протипоказань до резекції, необхідне проведення хірургічної оцінки [2005]
- Забезпечте, аби усім пацієнтам, потенційно придатним для радикальної терапії, запропонувалося ПЕТ-КТ до початку лікування. [Нове 2011]
- Кожна онкологічна мережа повинна мати систему швидкого доступу пацієнтів до ПЕТ-КТ. [2005]
- Магнітно-резонансна томографія (МРТ) не повинна рутинно проводитись для оцінки стадії первинних пухлин (Т-стадія) при НДКРЛ. [2005]
- МРТ слід проводити у випадках, де це необхідно для оцінки поширення захворювання у пацієнтів з пухлинами верхньої борозни. [2005]
- Запропонуйте ТБПБ з ендобронхіальним УЗ контролем для біопсії паратрахеальних і перибронхіальних інтрапаренхіматозних уражень легені. [Нове 2011]
- Кожна онкологічна мережа повинна мати як мінімум один центр з ЕБУЗД та / або ЕУЗД для забезпечення своєчасного доступу. [Нове 2011]
- Локальні тести - ТБПБ без УЗ контролю, ЕБЗД та ТПБ під УЗ контролем - повинні проходити аналіз. [Нове 2011]
- Забезпечте адекватний відбір зразків пухлини без неприйняттого ризику для пацієнта, щоб було можливим зробити патологістологічне дослідження з визначенням підгрупи пухлини і прогностичних маркерів. [Нове 2011]

1This recommendation was outside the scope of the 2011 update but the GPH recognised that many centres include the lower neck when performing CT scans for the diagnosis of lung cancer. The GPH also recognised that contrast medium should only be given with caution to patients with known renal impairment.

##### **Коментар робочої групи:**

*Цитологічне дослідження мокротиння широко застосовується при дослідженні харкотиння хворих із підозрою на рак бронхів та легені. Простота й доступність його використання дозволяють у багатьох випадках розпізнавати ранні форми злякисного процесу.*

## Уточнення(ефективність досліджень з діагностики та визначення стадії)

Рекомендації стосовно ефективності тестів були засновані на аналізі досліджень, починаючи від низької і до високої якості, включаючи систематичні огляди та перспективні / ретроспективні дослідження серії випадків. Як зазначалося, доказова база для КТ та цитологічного дослідження мокротиння не була переглянута. Резюме висновків із досліджень середньої і високої якості можна знайти в Таблиці 1. Також було декілька досліджень, опублікованих стосовно застосування ПЕТ і в деякій мірі ПЕТ-КТ. Тим не менше, стандартною технологією в даний час є ПЕТ-КТ, тому докази лише про ПЕТ не зовсім можна застосувати до сучасної практики. Дослідження показують значні відмінності в чутливості і специфічності для деяких досліджень, особливо для томографії (ПЕТ-КТ, ОФЕКТ, МРТ і сцинтиграфія). Діагностичні дослідження, які включають відбір зразків тканини, зазвичай показують більш високу продуктивність, зокрема, специфічність, і на основі цього була зроблена рекомендація про аудит локальних показників. Рекомендації по використанню ЕБУЗД для відбору зразків тканини з паратрахеального і перибронхіального внутрішньо паренхіматозного ураження були зроблені на основі одного діагностичного дослідження та думки експертів.

### *Діагностичні зразки, патологістологічне субтипуння і прогностичні маркери*

Не було жодної доказової бази стосовно цієї важливої теми, тому ГРН запитали думку трьох патогістологів, які регулярно обробляють діагностичні зразки і мають значний досвід у цій галузі (див. підтвердження). Опитування, що стосувалося відповідності зразків, імовірних потреб патологістологічних служб, можливостей місцевих служб для забезпечення необхідної експертизи та розвитку важливих сфер, були направлені кожному патологоанатому. Відповіді були використані при розробці рекомендацій на основі думки експертів. Анкети приводяться в Додатку 3. Відповіді на анкету можна знайти в повному огляді доказів, які додаються до цієї настанови.

## **SIGN 80 Management of patients with lung cancer**

### **Належна практика отримання морфологічних висновків**

▼Пріоритетом у дослідженні гістологічних та цитологічних зразків є встановлення діагнозу. Первинні злоякісні пухлини повинні бути класифіковані як ДКРЛ або НДКРЛ. НДКРЛ слід класифікувати за підтипами, де це можливо.

▼Всі гістологічні та цитологічні зразки повинні бути розглянуті патологом, який бере участь у програмі Королівського коледжу безперервного професійного навчання і у відповідних схемах забезпечення зовнішнього контролю якості і працює в лабораторії патології з акредитацією клінічної патології.

▼Тканини зі зразків біопсії і резекцій слід зберігати в архіві відділення патології відповідно до чинного законодавства за згодою і відповідно до рекомендацій Королівської колегії патологів. Матеріал повинен бути доступний для дослідження, у разі потреби, для подальшого ведення пацієнта і для проведення аудиту, навчання та наукових досліджень, за відповідною згодою.

## **NICE CG 121. The diagnosis and treatment of lung cancer (update)**

### **4.3. Послідовність дослідження**

Послідовність дослідження варіюється в залежності від різних взаємопов'язаних факторів, включаючи клінічні та рентгенологічні дані, придатність пацієнта, призначене лікування та вподобання пацієнта. До цього слід додати економічну ефективність такого підходу і необхідність прийняття управлінських рішень без затримок. У цьому розділі кращий підхід розроблений з урахуванням специфічної клінічної та рентгенологічної інформації,



припускаючи, що основна мета полягає в швидкій постановці діагнозу і визначенні стадії на достатньому рівні, щоб дозволити пацієнтові прийняти відповідні рішення. Для розробки алгоритмів діагностики, не передбачалося, що придатність впливатиме на вибір діагностичних тестів, коли насправді, якщо придатність пацієнта означає, що остаточного діагнозу і визначення стадії не потрібно, буде прийнятий змінений підхід. Наступний розділ присвячений підходу, який включає широкий спектр категорій, визначених відповідно до клінічних та рентгенологічних висновків після первинного КТ.

#### **4.3.1. Периферичні та центральні первинні пухлини**

Периферична первинна пухлина – це та, яка міститься у легеневій паренхімі, і яка може прилягати до плеври. Там, де вони з'являються без інших ознак поширеності злоякісних утворень, таких як медіастинальна лімфаденопатія, застосовуються специфічні методи діагностики, зокрема, трансторакальна біопсія або термінова резекція.

Центральні первинні пухлини – це ті, які знаходяться в безпосередній близькості, або безпосередньо проникають до середостіння. Існує, як правило, ендобронхіальна пухлина, хоча можуть також бути підслизисте утворення або пов'язана з ним лімфаденопатія. У цю категорію включена щільна медіастинальна лімфаденопатія з явним злоякісним характером, суміжна з основною первинною пухлиною.

##### ***Коментар робочої групи:***

*Центральні пухлини – це ті, які походять з елементів кореня легені. Вони можуть бути ендобронхіальні, перибронхіальні та ендо-перибронхіальні.*

#### **4.3.2. Оцінка медіастинальних лімфатичних вузлів**

Відбір зразків медіастинальних лімфатичних вузлів (та інших мас середостіння) може надати достатньо діагностичної інформації для відповідного лікування, яке буде запропоноване пацієнтам. Тим не менше, обсяг медіастинальної лімфаденопатії може вплинути на даний підхід. Найбільш ефективна послідовність дослідження зараз є предметом дискусії.

#### **4.3.3. Віддалені метастази (стадія M1b)**

У більшості пацієнтів з ДКРЛ і близько 40% пацієнтів з НДКРЛ виявляють віддалені метастази при обстеженні. Ідентифікація віддалених метастазів при клінічному обстеженні або радіологічному дослідженні може допомогти визначити найбільш відповідне місце для біопсії. Безсимптомні метастази присутні приблизно у 10% пацієнтів з НДКРЛ і з удосконаленням візуалізації на томограмі (наприклад, ПЕТ-КТ); вони все частіше виявляються в процесі визначення стадії.

##### ***Томографія метастазів в головному мозку***

Мозок є одією з найбільш частих локалізацій метастазів при раку легені, і обговорюються питання, коли слід обстежувати пацієнтів і з яким обладнанням робити томограму. Томограма мозку усе частіше використовується до початку радикальної терапії, щоб виключити метастази. Особливо це відноситься до безсимптомних пацієнтів з більш пізньою стадією захворювання.

##### ***Коментар робочої групи:***

*КТ або МРТ головного мозку з метою виявлення метастазів є обов'язковим при дрібноклітинному раку легені.*

**Інші віддалені метастази**

Надирники є ще одним поширеним місцем локалізації метастазів при раку легені, які виявляються за допомогою КТ або ПЕТ-КТ і можуть представляти значні труднощі в діагностиці.

**Коментар робочої групи:**

*Якщо розмір метастазів в надирниках 1,5-2 см можливо виконати пункційну біопсію.*

**Віддалені метастази при ДКРЛ**

Ця тема не розглядалася як частина оновлення 2011 року. У ранній стадії дрібноклітинного раку легені ще не відомо, чи має значення виявлення метастазів за допомогою ПЕТ-КТ, якщо пропонується комбіноване лікування з потенційно лікувальною метою.

**4.3.4. Ураження плеври**

Коли на КТ виявлено плеврит або потовщення плеври, потрібно слідувати іншим шляхом. Доказова база стосовно цього не розглядалася як частина цього оновлення, але British Thoracic Society<sup>2</sup> нещодавно опублікувало настанову з лікування уражень плеври.

<sup>2</sup>British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010 Thorax, Vol 65, Suppl 2

**Коментар робочої групи:**

*При наявності рідини в плевральній порожнині необхідно виконати аспірацію ексудату з подальшим цитологічним дослідженням; при виявленні бугорків на плеврі під час КТ рекомендовано проведення торакоскопії.*

**Рекомендації**

- Виберіть дослідження, які дають найбільш повну інформацію про діагноз та стадію з мінімальним ризиком для пацієнта. Подумайте, перш ніж виконувати дослідження, що дає змогу встановити тільки діагноз, в той час, як інформація щодо стадії захворювання також необхідна для встановлення напрямку лікування. [Нове 2011]
- КТ грудної клітки повинна бути виконана, перш ніж:
  - виконувати фіброоптичну бронхоскопію
  - іншу процедуру біопсії [2005]

**Периферичні первинні пухлини**

- Запропонуйте КТ або трансторакальну біопсію із супроводом УЗД пацієнтам з периферичним ураженням легені, якщо лікування може бути сплановане на основі цього тесту. [Нове 2011]
- Проведіть біопсію будь-якого збільшеного медіастінального вузла ( $\geq 10$  мм максимальна коротка вісь на КТ) або інших уражень, що переважають первинне ураження, якщо визначення стадії впливає на вибір терапії.<sup>3</sup> [Нове 2011]

**Центральні первинні пухлини**

- Запропонуйте волоконно-оптичну бронхоскопію хворим з центральними ураженнями на КТ, якщо визначення стадії ураження вузлів не впливає на лікування. Збільшення лімфатичних вузлів ( $\geq 10$  мм максимальна коротка вісь на КТ) може бути одночасно досліджене з ТБПБ (без супроводу УЗД), в разі необхідності, для встановлення діагнозу. [Нове 2011]

**Оцінка медіастінальних лімфатичних вузлів**

- Запропонуйте ПЕТ-КТ як пріоритетне дослідження після КТ при низькій ймовірності злякисного ураження середостіння (лімфатичні вузли  $<10$  мм максимальна коротка вісь на КТ) для пацієнтів, які потенційно придатні для терапії з лікувальною метою. [Нове 2011]

- Запропонуйте ПЕТ-КТ або ТБПБ з ендобронхіальним УЗ контролем, або ТБПБ без УЗ контролю, або ТПБ під УЗ контролем в якості першого тесту для пацієнтів з середньою ймовірністю злоякісного ураження середостіння (лімфатичні вузли від 10 до 20 мм максимальна коротка вісь на КТ), які потенційно придатні для радикальної терапії. **[Нове 2011]**
- Запропонуйте ультразвукове дослідження шиї з відбором зразків видимих лімфатичних вузлів або ТБПБ без УЗ контролю пацієнтам з високою ймовірністю злоякісного ураження середостіння (лімфатичні вузли > 20 мм максимальна коротка вісь на КТ). Якщо УЗД шиї негативне, проведіть далі ТБПБ без УЗ контролю або ТБПБ з ендобронхіальним УЗ контролем, або ТПБ під УЗ контролем. Якщо ТБПБ без УЗ контролю негативне, проведіть далі ТПБП з ендобронхіальним УЗ контролем або ТПБ під УЗ контролем. **[Нове 2011]**
- Запропонуйте ультразвукове дослідження шиї з біопсією видимих лімфатичних вузлів пацієнтам, в яких виявлено збільшені лімфатичні вузли на початковій КТ. Якщо відповідь негативна, проведіть далі ТБПБ без УЗ контролю, ТБПБ з ендобронхіальним УЗ контролем або ТПБ під УЗ контролем. **[Нове 2011]**
- Оцініть позитивні на ПЕТ-КТ медіастинальні вузли за зразками з середостіння (крім випадків, коли встановлено наявність віддалених метастазів або висока ймовірність того, що ураження N2/N3 є метастатичним [наприклад, якщо існує ланцюжок лімфатичних вузлів з високим показником поглинання 18F-дезоксиглюкози]). **[Нове 2011]**
- Розгляньте поєднані ЕБУЗД і ЕУЗД для початкового визначення стадії ураження середостіння в якості альтернативи хірургічному методу визначення стадії. **[Нове 2011]**

3Many patients with lung cancer will not be fit for treatment with curative intent. This needs to be taken into account when choosing diagnostic and staging investigations.

- Підтвердіть негативні результати, отримані під час ТБПБ без УЗ контролю, використовуючи ТБПБ з ендобронхіальним УЗ контролем або ТПБ під УЗ контролем, або хірургічний метод визначення стадії. **[Нове 2011]**
- Підтвердіть негативні результати, отримані під час ТБПБ з ендобронхіальним УЗ контролем або ТПБ під УЗ контролем, використовуючи хірургічний метод визначення стадії, якщо підозра на злоякісне ураження середостіння висока. **[Нове 2011]**

### **Стадія M1b**

- Підтвердіть наявність ізольованих віддалених метастазів / сумісних пухлин за допомогою біопсії або подальшої томограми (наприклад, МРТ або ПЕТ-КТ) у пацієнтів, які розглядаються для терапії з лікувальною метою. **[Нове 2011]**
- Розгляньте можливість проведення МРТ або КТ голови у пацієнтів, відібраних для терапії з лікувальною метою, особливо при III стадії захворювання. **[Нове 2011]**
- Запропонуйте пацієнтам з ознаками, що вказують на внутрішньочерепну патологію, КТ голови, а після, якщо результат негативний, МРТ, або МРТ в якості початкового тесту. **[Нове 2011]**
- Рентгенографія має проводитись, в першу чергу, пацієнтам з локалізованими ознаками або симптомами метастазів у кістки. Якщо результати негативні або відсутні, проводять сканування кісток або МРТ. **[2005]**
- Уникайте кісткової сцинтиграфії, коли ПЕТ-КТ не показала метастази в кістках. **[Нове 2011]**

## **4.3.5. Алгоритми ведення пацієнтів**

Ці рекомендації представлені у вигляді діаграм 1 і 2. Алгоритми є гнучкими, враховуючи коливання у точності локальних досліджень, придатності пацієнтів та їх вподобаннях.

### **Наукові рекомендації**

Розгляньте дослідження результатів лікування недрібноклітинного раку легені з метастазами низького обсягу, виявленими ПЕТ-КТ. [Нове 2011]

Розгляньте дослідження щодо використання МРТ і ПЕТ-КТ при рутинній томографії мозку до початку терапії з лікувальною метою. Додайте стратифікацію за стадіями та інші попередні методи візуалізації. [Нове 2011]

### **Уточнення (Послідовність дослідження)**

Переглянуті дані стосовно точності діагнозу і визначення стадії також свідчать про кращу послідовність діагностичних тестів, але немає жодних доказів достатньо високої якості, які спеціально порівнюють різні послідовності. Експертні висновки були використані, щоб зробити рекомендації, засновані на розгляді клінічних сценаріїв, точності тестів і безпеці. Результати економічної моделі охорони здоров'я також були використані для вироблення рекомендацій щодо відбору зразків середостіння.

### ***Периферичні ураження***

Рекомендація стосовно використання трансторакальної аспіраційної пункції або біопсії була зроблена на основі точності тесту, але так як це супроводжується частими ускладненнями (пневмоторакс 3-5%, смертність 0,1%), були розглянуті альтернативні підходи. Рекомендація використовувати тільки цей тест, коли планується лікування, що залежить від результатів, була зроблена частково з експертного висновку, але й також на основі доказів точності аналізів. Існувало недостатньо доказів, щоб зробити рекомендації стосовно нових технологій, таких як радіальне ендобронхіальне УЗД, електромагнітна навігація, рентгеноскопія і ультратонка бронхоскопія. Це забирає багато часу, має більш низьку чутливість ніж трансторакальна аспіраційна біопсія і широко не використовується у Великобританії.

### ***Центральні ураження***

Рекомендації були засновані на доказах точності бронхоскопії і думці експертів.

### ***Відбір зразків при біопсії тканин середостіння***

Хоча були доступні дані з приводу точності ТБПБ без УЗ контролю або ТПБП з ендобронхіальним УЗ контролем, або ТПБ під УЗ контролем і хірургічних методів відбору зразків тканини, не було жодних досліджень, які б надавали достовірні дані, аби запропонувати найбільш ефективну послідовність діагностичних тестів стосовно ймовірного злоякісного ураження середостіння при попередньому тестуванні. Зокрема, дослідження не аналізують точність тестів щодо розмірів лімфатичних вузлів. ГРН визначила три категорії в залежності від проявів на КТ: а) відсутність збільшених лімфатичних вузлів (всі <10 мм коротка вісь і, отже, периферичні ураження тільки на КТ); б) один або два дискретних лімфатичних вузла від 10 до 20 мм коротка вісь; і в) лімфатичні вузли > 20 мм. Ці категорії відносяться до низької (15%), середньої (50%) і високої (> 85%) ймовірності злоякісного ураження середостіння відповідно. Четверта категорія, де комп'ютерна томографія показує численні великі вузли, які мають очевидні ознаки злоякісності, не можуть підлягати подальшим дослідженням, якщо вони не є єдиним джерелом діагностичного матеріалу. Слід визнати, що ці категорії є спрощеними, наприклад, відомо, що більш висока стадія пухлини за класифікацією TNM пов'язана з більшою поширеністю злоякісних вузлів.

Економічна модель охорони здоров'я показала, що для малої ймовірності (вузловий короткий діаметр осі <10 мм) домінуючим тестом був лише ПЕТ-КТ; для середньої ймовірності (1 або декілька вузлів, 10-20мм) ПЕТ-КТ, після чого слідував ТБПБ без УЗ контролю; і високої ймовірності (вузли > 20 мм), УЗД ший, потім ТБПБ без УЗ контролю, потім ПЕТ-КТ. Для всіх ймовірностей злоякісності пухлини, зокрема для проміжної ймовірності, були й інші послідовності, які були дуже близькі до найбільш економічно ефективних і з урахуванням припущення, зробленого в моделі, були використані думки експертів, щоб відобразити це в рекомендації про послідовність тестів. Слід також відзначити, що точність тесту, що

вимірюється в дослідженнях, може не відобразитися в загальному використанні і тому ступінь гнучкості була включена в алгоритми управління. Таким чином, для вузлів середньої ймовірності відбір зразків при біопсії за допомогою голки з або без УЗ контролю, рекомендується для відображення факту, що УЗ тести мають велику точність, але поки що значно нижче порогової вартості QALY у £ 20,000, в порівнянні з наступною найкращою стратегією. ГРН визнала, що ці категорії були спрощені, і що вони не представляють усіх пацієнтів. Наприклад, відомо, що більш пізня стадія пухлини за класифікацією TNM пов'язана з більшою поширеністю злоякісних вузлів.

У випадках, коли медіастинальна лімфаденопатія має очевидні злоякісні ознаки, такі як ураження структур середостіння, ймовірність злоякісності дуже висока. Експертний висновок було використано для категоризації цього в рамках management pathway (шляхів лікування) для центральних уражень.

Одне рандомізоване ендосонографічне дослідження середостіння (поєднані ЕБУЗД і ЕУЗД) в порівнянні з хірургічними методами визначення стадії показало, що при поєднанні ендосонографії з хірургічними методами визначення стадії, чутливість для виявлення злоякісного ураження середостіння була значно більша, ніж лише при використанні хірургічних методів визначення стадії. Крім того, було встановлено, що чутливість лише ендосонографії була еквівалентна хірургічним методам. Ці результати були використані для рекомендацій, що поєднані ЕБУЗД і ЕУЗД можуть використовуватися для початкового відбору проб з медіастинальних лімфатичних вузлів в якості альтернативи хірургічним методам. Проте, ГРН вирішила, що хірургічні методи досі призначаються у випадках, коли ендосонографічна оцінка негативна, якщо клінічні ознаки захворювання медіастинальних вузлів залишаються високими і, отже, ГРН зробила рекомендації з цього приводу.

#### ***УЗД шиї ± біопсія***

Не було знайдено досліджень, які б відповідали критеріям включення, стосовно УЗД шиї ± біопсія. Рекомендації були, таким чином, засновані на знаннях обмеженої серії випадків і думці експертів.

#### ***Віддалені метастази***

Рекомендації щодо ролі КТ і МРТ для пацієнтів з церебральними метастазами були зроблені з невеликих порівняльних досліджень, які показали, що МРТ перевершує КТ, але КТ визначатиме і виявлятиме церебральні метастази у більшості хворих.

Рекомендації стосовно використання ПЕТ-КТ до початку терапії з лікувальною метою були частково засновані на фактичних даних, які показали, що ураження наднирників легко виявити ПЕТ-КТ (чутливість 94-100% і специфічність 80-100%). Рекомендації щодо виявлення метастазів у кістках були засновані на фактичних даних огляду сцинтиграфії кісток, в тому числі ОФЕКТ і ПЕТ-КТ. У порівнянні з ПЕТ-КТ, чутливість сцинтиграфії менша, хоча специфіка може бути кращою. Докази використання МРТ і простої рентгенографії не розглядаються як частина оновлення 2011 року.

#### **Клінічні дані (розділи 4.2 та 4.3)**

Дані про ефективність різних діагностичних тестів та методів визначення стадії для пацієнтів з підозрою або підтвердженим НДКРЛ склалися з 97 досліджень, які варіювалися за якістю від низької до високої і розглядали наступні діагностичні тести та методи визначення стадії: Бронхоскопія (у тому числі ендобронхіальне і ендоскопічне ультразвукове дослідження і трансbronхіальна біопсія), біопсія легень (в тому числі черезшкірна біопсія), радіонуклідна томографія (ПЕТ-КТ, NeoSpect, ПЕТ), біопсія шийних лімфатичних вузлів під ультразвуковим контролем, біопсія метастазів (крім легенів), плевральна біопсія, торакоскопія (у тому числі медична і плевроскопія), хірургічні методи (в тому числі VATS, медіастиноскопія/медіастинотомія, заморожені зрізи), спостереження та МРТ / КТ головного мозку. Діапазон

чутливості і специфічності досліджень від помірної до високої якості для різних діагностичних тестів та методів визначення стадії наведені в таблиці 4.1 (а,б).

Таблиця 4.1а

### Чутливість та специфічність різних діагностичних тестів без урахування стадії

Діагностичний тест	Діапазон чутливості, %	Діапазон специфічності, %
ПЕТ (5)	74-100	50-83
ПЕТ-КТ (1)	96-98	68-87
МРТ (1)	94	79
ОФЕКТ (3)	62-95	75-87,5
Сцинтиграфія (1)	94-98	52
Бронхоскопія±біопсія (7)	60-100	44-100
Радіальна ЕБУЗД-ТПБП (1)	8,9-91,9	62,4-100
Лінійна ЕБУЗД-ТПБП (0)		
ТАБ (10)	85,5-94,3	41,67-100
ЕУЗД-ТПБ (1)	85,5	100

Таблиця 4.1б

### Чутливість та специфічність різних діагностичних тестів з урахуванням стадії

Діагностичний тест	Діапазон чутливості, %	Діапазон специфічності, %
<b>ПЕТ</b>		
Т-стадія (1)	64,5	
Н-стадія (14)	20,7-100	50-98
М-стадія (3)	46-100	59-98
Кісткові метастази (1)	90,9	97,1
<b>ПЕТ-КТ</b>		
Т-стадія (3)	77,3-96,1	
Н-стадія (10)	47-98,4	37,5-100
М-стадія (2)	65,5-84,1	94,5-97,7
Кісткові метастази (1)	96	85,6
<b>МРТ</b>		
Т-стадія (2)	57,5-100	80-96,1
Н-стадія (3)	100	82,9
М-стадія (2)	83,7-92,5	85,7-96,1
Кісткові метастази (1)	57,5-80	80-92
Метастази в головний мозок (1)	64-96	78,9-90
<b>ОФЕКТ N-стадія (2)</b>	88	98,2
<b>Сцинтиграфія: кісткові метастази (2)</b>	53,3-85,7	77,1-89,6
<b>ТБПБ (2)</b>	51,5-96	83,3-98,6
<b>Радіальна ЕБУЗД-ТПБП (0)</b>	39-78	99
<b>Лінійна ЕБУЗД-ТПБП (7)</b>		
<b>ТАБ N-стадія (1)</b>	46-94	66,7-100
<b>ЕУЗД-ТПБ N-стадія (5)</b>	89	100
<b>Медіастиноскопія N-стадія (2)</b>	50-84	97-99,5
<b>VATS N-стадія (1)</b>	78	100
	75	100

## Економічні дані у сфері охорони здоров'я

У настанові NICE рак легені 2005 року (NICE 2005) визначення стадії недрібноклітинного раку легені було пріоритетним для самостійного економічного моделювання. Точні діагностичні дані, особливо стосовно ураження середостіння, допомагають лікарю визначити, які пацієнти підходять для радикальної терапії; участь медіастінальних лімфатичних вузлів зменшує шанс того, що лікування матиме результати. З 2005 року декілька малоінвазивних методів почали використовуватися в деяких центрах і в той час як ПЕТ-КТ сканери тепер доступні, залишається відкритим питання, де саме їх краще використовувати в діагностичних маршрутах. Економічна модель була розроблена для оцінки економічної ефективності ПЕТ-КТ, ТБПБ, ЕБУЗД, медіастиноскопії та УЗД шиї в 26 клінічно значущих послідовностях, з точки зору NHS Великобританії див. Таблицю 4.2. Детальний опис методів і результатів можна знайти в Додатку 4. Окремі аналізи проводилися в трьох підгрупах пацієнтів з недрібноклітинним раком легені, в яких поширеність вузлових та віддалених метастазів була низькою, середньою або високою. Не всі стратегії визначення стадії, на думку ГРН, є клінічно значущими альтернативами в кожній підгрупі населення, тому стратегії, що розглядаються в кожному аналізі, відрізняються.

Таблиця 4.2

### Обґрунтування послідовності діагностичних тестів в кожній підгрупі дослідження

Стратегії						Низький рівень	Середній рівень	Високий рівень
X	ПЕТ-КТ					√		
1	ПЕТ-КТ	Мед				√	√	√
2	ПЕТ-КТ	ТБПБ				√	√	
3	ПЕТ-КТ	ЕБУЗД				√	√	
4	ПЕТ-КТ	ТБПБ	ЕБУЗД			√	√	
5	ПЕТ-КТ	ТБПБ	Мед			√	√	
6	ПЕТ-КТ	ЕБУЗД	Мед			√	√	
7	ПЕТ-КТ	ТБПБ	ЕБУЗД	Мед		√	√	
8	ТБПБ	ПЕТ-КТ					√	
9	ЕБУЗД	ПЕТ-КТ					√	√
10	Мед	ПЕТ-КТ					√	√
11	УЗД шиї	ПЕТ-КТ	Мед				√	√
12	ЕБУЗД	ПЕТ-КТ	Мед				√	√
13	УЗД шиї	ТБПБ	ПЕТ-КТ				√	√
14	УЗД шиї	ЕБУЗД	ПЕТ-КТ				√	√
15	УЗД шиї	Мед	ПЕТ-КТ				√	√
16	ТБПБ	ЕБУЗД	ПЕТ-КТ				√	√
17	ЕБУЗД	МЕД	ПЕТ-КТ				√	√
18	УЗД шиї	ТБПБ	ПЕТ-КТ	Мед			√	√
19	УЗД шиї	ЕБУЗД	ПЕТ-КТ	Мед			√	√
20	ТБПБ	ЕБУЗД	ПЕТ-КТ	Мед			√	√
21	ЕБУЗД	ЕБУЗД	Мед	ПЕТ-КТ			√	√
22	УЗД шиї	ТБПБ	ЕБУЗД	ПЕТ-КТ			√	√
23	УЗД шиї	ТБПБ	Мед	ПЕТ-КТ			√	√
24	УЗД шиї	ЕБУЗД	Мед	ПЕТ-КТ			√	√
25	УЗД шиї	ТБПБ	ЕБУЗД	ПЕТ-КТ	Мед		√	√
26	УЗД шиї	ТБПБ	ЕБУЗД	Мед	ПЕТ-КТ		√	√

Підхід дерева рішень був прийнятий для моделювання альтернативи з визначення стадії із запровадженим процесом Маркова, аби змодельовати довгострокові наслідки в результаті лікування. Для цілей моделі ПЕТ-КТ надає лише інформацію про наявність метастазів. Якщо ПЕТ-КТ позитивна, пацієнт лікується від віддалених метастазів. Якщо ПЕТ-КТ негативна, виконується наступний тест у послідовності. Усі інші тести надають лікарю інформацію про наявність вузлових уражень (визначається як N2 і N3). Якщо тест позитивний, пацієнт лікується від хвороби N2/3 M0. Знову ж таки, якщо тест негативний, виконується наступний тест у послідовності.

Марковська модель в кінці гілки дерева рішень являє собою спрощену версію природнього прогресування захворювання, що включає лише можливість смерті. Різні стадії прогресування захворювання не враховуються. Смерть може наступити в моделі в результаті медіастиноскопії (в 0,5% випадків) або з якоїсь іншої причини.

Рішення про те, яке лікування запропонувати пацієнтам на основі результатів тесту не оцінювалося з точки зору економічної ефективності (немає вбудованих рішень у дереві рішень). Натомість, були охоплені подальші наслідки тестів, як прийнято в сучасній клінічній практиці, що визначено відповідною настановою NICE, в тому числі рекомендаціями в рамках цієї настанови.

Ця модель була заповнена даними з різних джерел і має забезпечити найкращі наявні фактичні дані, як показано в Таблиці 4.3

Таблиця 4.3

#### Джерела даних, що використовуються для заповнення моделі

Дані, необхідні для моделі	Джерела
Поширеність	NATIONAL LUNG CANCER AUDIT + думка експерта
Точність тесту	Експертний висновок + опублікована література
Варіанти лікування	NATIONAL LUNG CANCER AUDIT
Оцінка виживаності	NATIONAL LUNG CANCER AUDIT
Корисність впливу	Опублікована література + думка експерта
Використання ресурсів	Експертний висновок
Витрати на одиницю продукції	NHS рекомендації щодо витрат/Рівень довіри

Дані NLCA були обрані замість даних рандомізованих контрольованих досліджень, так як вони охоплюють реальні варіанти лікування, які пропонуються пацієнтам, з урахуванням стадії хвороби, тим самим збільшуючи зовнішню валідність результатів моделювання.

Дані про точність діагностичного тесту не повідомлялися стосовно наших трьох підгруп, тож вони були продиктовані експертним висновком ГРН. Були визначені прогалини в даних про точність тесту (у трьох підгрупах пацієнтів), якість життя і вартість ЕБУЗД, отже ГРН зробила припущення. Незважаючи на достатнє джерело даних NLCA щодо оцінок виживаності, ми не маємо жодної інформації про виживаність пацієнтів після лікування в результаті недостовірних результатів тестів (тобто хибно-позитивних або хибно-негативних результатів), так що були зроблені припущення про отримані результати виживаності цих пацієнтів.

Відповідно до результатів аналізу, єдина вартість, яка розглядалася, стосувалася NHS Великобританії. Витрати оцінювалися в цінах 2008-2009 рр. (так як це є роком останнього видання Референтних цін NHS, опублікованого у червні 2010 року). В моделі розглядалися п'ять категорій витрат: вартість діагностичних тестів, вартість лікування, вартість лікування побічних ефектів, вартість подальшого спостереження і вартість підтримки та паліативної допомоги, яка була застосована для всіх пацієнтів, незалежно від того, яке протиракове лікування вони спочатку отримували (якщо таке є). Був проведений певний аналіз чутливості за відповідними параметрами для того, щоб визначити змінні, які вносять найбільший вклад в невизначеність результатів моделі. Результати аналізу економічної ефективності показують, що



різні послідовності постановки тестів можуть бути економічно ефективними в різних підгрупах пацієнтів (див. таблицю 4.4).

Таблиця 4.4

## Огляд результатів

Підгрупи пацієнтів	Низький рівень ймовірності	Середній рівень ймовірності	Високий рівень ймовірності
<b>Результат КТ</b>	КТ негативний (N0/1)	КТ позитивний (N2/3)	КТ позитивний (N2/3)
<b>Виявлення вузлів</b>	Не збільшені <10 мм	Малий обсяг вузлів +1медастінальний вузол 10-20 мм	Поширене N2 ураження Будь-який вузол >20 мм
<b>Найкраща стратегія</b>	Стратегія X: ПЕТ-КТ	Стратегія 2: ПЕТ-КТ, ТБПБ <i>Але потенційність деяких стратегій може перекриватися, а отже змінюється економічна ефективність</i>	Стратегія 13: УЗД шії, ТБПБ, ПЕТ-КТ
<b>Коефіцієнт "Витрати-ефективність"</b>	Домінує над всіма відповідними компараторами	£ 19448 QALY	Домінує над всіма відповідними компараторами

Дані результати можуть зовні здатися нелогічними. Ці послідовності тестів, які дають змогу найбільш точно встановити стадію захворювання, не призводять до загального покращення наслідків для пацієнтів.

Проте, здійснення тесту є лише сурогатною кінцевою точкою - і результати всіх трьох аналізів в значній мірі залежать від припущень щодо рішень стосовно подальшого лікування. В рамках моделі, стратегії, які дають в результаті більшу кількість хибно-негативних результатів, дозволяють запропонувати великій кількості хворих з N2/3 ураженням операції й інші варіанти терапії з лікувальною метою. Аналогічно, якщо метастази пропущені, пацієнти все ще досягають кращих результатів радикальної терапії, ніж без протиракового лікування.

Аналіз чутливості показав, що модель була досить стійкою до невеликих змін у варіантах лікування, виборі графіків променевої терапії, ціні хіміотерапевтичних препаратів, ціні діагностичних тестів, смертності від медіастиноскопії, змін у значенні корисності, а також деяких припущень стосовно вибору оцінки виживаності пацієнтів, яким було неправильно поставлено діагноз. Інші припущення про значення корисності не можуть бути перевірені без змін структури моделі. Дані з точності досліджень не були доступні для всіх трьох підгруп, визначених як важливі для вирішення проблеми; таким чином, ми спиралися на думку експертів з ГРН.

Незважаючи на ці обмеження, ці три аналізи надали ГРН корисну інформацію для їх роботи при підготовці рекомендацій щодо кращої послідовності, в якій застосовувати діагностичні тести, щоб визначити стадію ураження середостіння в різних підгрупах хворих.

#### 4.4. Організаційні фактори, що мають відношення до діагностики та визначення стадії

##### Термін лікування

У 1993 році Joint Council for Clinical Oncology (JCCO) випустив збірку цілей з моменту першої консультації до початку променевої терапії або хіміотерапії. Настанова з термінів лікування також було видана Департаментом охорони здоров'я в National Manual of Quality

Measures for Cancer і Валлійської Урядової Асамблеї в All Wales Minimum Standards for Lung Cancer. Настанова 2005 року розглядає докази стосовно впливу затримок в постановці діагнозу або лікуванні на виживаність і якість життя, і, хоча докази були вельми обмежені, було зроблено декілька рекомендацій. З тих пір цілі на 62 і 31 день (з моменту направлення до початку лікування та постановкою діагнозу до пачтку лікування відповідно) були під контролем на національному рівні та деякий тиск був направлений на онкологічні центри і їх підрозділи. ГРН вирішила, що ці цілі призвели до помітного поліпшення своєчасності догляду за хворими на рак легені і всі зусилля повинні бути спрямовані на забезпечення їх дотримання, але без шкоди для рекомендацій, що містяться в цій настанові.

**Коментар робочої групи:**

*Наказ МОЗ України №208 від 30.12.1992 р. «Про заходи подальшого покращання і розвитку онкологічної допомоги населенню» регламентує направлення пацієнта до онколога впродовж 10 днів, обстеження відповідно до наказу МОЗ України №554 від 17.09.2007 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «онкологія» має бути проведене в загальнолікарняній мережі впродовж 3 днів, в консультативній поліклініці спеціалізованої установі впродовж 8 днів, до 10 днів передбачає обстеження в умовах стаціонару онкологічного закладу. Разом з цим відсутнє обґрунтування запропонованих термінів обстеження (а також відповідних запропонованих переліків діагностичних процедур) та індикаторів виконання цих характеристик процесу надання допомоги, а також і системи їх моніторингу. Підтримка науково-обґрунтованих локальних протоколів медичної допомоги пацієнтам з підозрою щодо раку легені є одним з завдань даної клінічної настанови.*

**Клініки швидкого доступу**

Настанова 2005 року розглядала докази на підтримку клінік швидкого доступу, в яких пацієнти швидко направляються до спеціалізованих клінік, кожна з яких або об'єднують багаточисельні дослідження, або пов'язані з ранньої діагностикою та визначенням стадії. ГРН зазначила, що ці клініки зараз широко поширені і прийняла рекомендації 2005 року.

**МДК з раку легені**

Центральна роль МДК в забезпеченні того, щоб всі пацієнти обговорювалися повною командою спеціалістів, не заперечується. Ряд попередніх доповідей підтвердив це (доповідь Кальмана-Гінера, «Поліпшення результатів лікування раку легені» (NHS Executive), NHS Cancer Plan, настанови Cancer Reform Strategy Clinical Oncology Information Network, рекомендації British Thoracic Society по організації догляду за хворими на рак легені і American College of Chest Physicians). Тим не менше, залишаються побоювання, що деякі МДК досі не мають достатньо регулярного відвідування деякими спеціалістами (особливо хірургами), щоб гарантувати, що всі пацієнти мають справжній міждисциплінарний огляд. Це одна з причин, висунутих щодо помітних географічних відмінностей в хірургічній резекції та інших показниках лікування, які були показані в NLCA. У Настанові 2005 року включені рекомендації, засновані на думці експертів і формального консенсусу у вищезазначених доповідях.

**Рекомендації**

Пацієнти з раком легені, що підходить для радикального лікування чи хіміотерапії, або потребують променевої терапії чи абляційного лікування для полегшення симптомів, повинні лікуватися без затримки, відповідно до рекомендацій Валлійської урядової асамблеї та Департаменту здоров'я (впродовж 31 дня з моменту рішення про лікування і впродовж 62 днів з моменту їх термінового звернення). [2005]

**Мультидисциплінарні групи**

- Усі пацієнти з імовірним діагнозом раку легені повинні звернутися до членів МДК з раку легені (як правило, спеціаліста з торакальної медицини). [2005]
- Турбота про всіх хворих з робочим діагнозом раку легені повинна бути обговорена на засіданні МДК з раку легені. [2005]

**Клініки швидкого доступу**

- Клініки швидкого доступу<sup>4</sup> повинні бути запроваджені, при можливості, для дослідження хворих з підозрою на рак легені, тому що вони пов'язані з більш швидким діагностуванням і меншим занепокоєнням пацієнта. [2005]

**Спеціально навчена медична сестра**

- Усі онкологічні установи / центри повинні мати одну чи кілька спеціально навчених медсестер-спеціалістів з раку легені, аби зустрічатися з пацієнтами до і після постановки діагнозу, забезпечувати постійну підтримку, а також для полегшення зв'язку між вторинними командами допомоги (в тому числі МДК), лікарем пацієнта, громадою і пацієнтом. Їх роль включає в себе допомогу пацієнтам отримати доступ до консультативної допомоги та підтримки, коли їм це необхідно. [2005]

<sup>4</sup>These were previously known as early diagnosis clinics.

**Коментар робочої групи:**

*Клінік швидкого доступу та медсестри-спеціаліста з раку легені в Україні не існує.*

**Посилання**

- Akata, S. Kajiwaru, N. Park, J. Yoshimura, M. Kakizaki, D. Abe, K. et al. (2008). Evaluation of chest wall invasion by lung cancer using respiratory dynamic MRI. *Journal of Medical Imaging & Radiation Oncology*, 52, 36-39.
- Alkhalaf, K. Bural, G. Kumar, R. & Alavi, A. (2008). Impact of dual-time-point (18)F-FDG PET imaging and partial volume correction in the assessment of solitary pulmonary nodules. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging*, 35, 246-252.
- Alongi, F. Ragusa, P. Montemaggi, P. & Bona, C. M. (2006). Combining independent studies of diagnostic fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Tumori*, 92, 327-333.
- Annema, J. T. (2010). Implementation of endoscopic ultrasound for lung cancer staging. *Gastrointestinal Endoscopy*, 71, 64-70.
- Annema, J. T. Meerbeck, J.P.v. Rintoul, R.C. Dooms, C. et al. (2010). Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: A randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 304, 2245-2252.
- Anraku, M. Miyata, R. Compeau, C. & Shargall, Y. (2010). Video-assisted mediastinoscopy compared with conventional mediastinoscopy: are we doing better? *Annals of Thoracic Surgery*, 89, 1577-1581.
- Axelsson, R. Herlin, G. Baath, M. Aspelin, P. & Kolbeck, K. G. (2008). Role of scintigraphy with technetium-99m depreotide in the diagnosis and management of patients with suspected lung cancer. *Acta Radiologica*, 49, 295-302.
- Bandoh, S. Fujita, J. Tojo, Y. Yokomise, H. Satoh, K. Kobayashi, S. et al. (2003). Diagnostic accuracy and safety of flexible bronchoscopy with multiplanar reconstruction images and ultrafast Papanicolaou stain: evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest*, 124, 1985-1992.
- Bango, A. (2003). Bronchoscopic needle aspiration and biopsy of paratracheal tumors and hilar and mediastinal lymph nodes: Security yield and cost-effectiveness. *Journal of Bronchology*, 10, 183-188.
- Bilaceroglu S. C. (2007). Computed tomography-guided transthoracic needle aspiration in diagnosing and staging hilar and mediastinal masses of lung cancer after negative bronchoscopy. *Journal of Bronchology*, 14, 149-155.
- Birim, O. Kappetein, A. P. Stijnen, T. & Bogers, A. J. (2005). Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer (DARE structured abstract). *Annals of Thoracic Surgery*, 79, 375-382.
- Borrego, D. I. Lopez, G. C. Vazquez, A. R. Ginel, C. A. & Barrot, C. E. (2007). [Evaluation of efficacy and clinical impact of FDG-PET on patients with potentially resectable non-small cell lung cancer]. [Spanish]. *Revista Espanola de Medicina Nuclear*, 26, 335-344.
- Brink, I. Schumacher, T. Mix, M. Ruhland, S. Stoelben, E. Digel, W. et al. (2004). Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging*, 31, 1614-1620.
- Bryant, A. S. (2006). The Maximum Standardized Uptake Values on Integrated FDG-PET/CT Is Useful in Differentiating Benign From Malignant Pulmonary Nodules. *Annals of Thoracic Surgery*, 82, 1016-1020.
- Cerfolio, R. J. Ojha, B. Bryant, A. S. Bass, C. S. Bartalucci, A. A. & Mountz, J. M. (2003). The role of FDG-PET scan in staging patients with nonsmall cell carcinoma. *Annals of Thoracic Surgery*, 76, 861-866.
- Cerfolio, R. J. Bryant, A. S. Ojha, B. & Eloubeidi, M. (2005). Improving the inaccuracies of clinical staging of patients with HДКРЛ: a prospective trial. *Annals of Thoracic Surgery*, 80, 1207-1213.
- Chao, T. Y. Chien, M. T. Lie, C. H. Chung, Y. H. Wang, J. L. & Lin, M. C. (2009). Endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration increases the diagnostic yield of peripheral pulmonary lesions: a randomized trial. *Chest*, 136, 229-236.
- Cheran, S. K. Herndon, J. E. & Patz, E. F. Jr. (2004). Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer*, 44, 317-325.
- Cronin, P. Dwamena, B. A. Kelly, A. M. & Carlos, R. C. (2008). Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy.[see comment]. *Radiology*, 246, 772-782.
- D'Alessandro, V. Parracino, T. Stranieri, A. Greco, A. De, C. A. Sperandeo, M. et al. (2007). Computed-tomographic-guided biopsy of thoracic nodules: a revision of 583 lesions. *Clinica Terapeutica*, 158, 509-513.
- Demura, Y. Tsuchida, T. Ishizaki, T. Mizuno, S. Totani, Y. Ameshima, S. et al. (2003). 18F-FDG accumulation with PET for differentiation between benign and malignant lesions in the thorax. *Journal of Nuclear Medicine*, 44, 540-548.
- Detterbeck, F. C. Jantz, M. A. Wallace, M. Vansteenkiste, J. Silvestri, G. A. & American College of Chest Physicians. (2007). Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132, 202S-220S.

- Diacon, A. H. Schuurmans, M. M. Theron, J. Schubert, P. T. Wright, C. A. & Bolliger, C. T. (2004). Safety and yield of ultrasound-assisted transthoracic biopsy performed by pulmonologists.[see comment]. *Respiration*, 71, 519-522.
- Diacon, A. H. (2007). Ultrasound-assisted transthoracic biopsy: Fine-needle aspiration or cutting-needle biopsy? *European Respiratory Journal*, 29, 357-362.
- Eberhardt, R. Anantham, D. Herth, F. Feller-Kopman, D. & Ernst, A. (2007). Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy in peripheral lung lesions.[see comment]. *Chest*, 131, 1800-1805.
- Eberhardt, R. (2010). Comparison of suction catheter versus forceps biopsy for sampling of solitary pulmonary nodules guided by electromagnetic navigational bronchoscopy. *Respiration*, 79, 54-60.
- Ebihara, A. Nomori, H. Watanabe, K. Ohtsuka, T. Naruke, T. Uno, K. et al. (2006). Characteristics of advantages of positron emission tomography over computed tomography for N-staging in lung cancer patients. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 36, 694-698.
- Ernst, A. Eberhardt, R. Krasnik, M. & Herth, F. J. (2009). Efficacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of hilar lymph nodes for diagnosing and staging cancer. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 4, 947-950.
- Fernandez-Villar, A. Botana, M. Leiro, V. Gonzalez, A. Represas, C. & Ruano-Ravina, A. (2010). Validity and reliability of transbronchial needle aspiration for diagnosing mediastinal adenopathies. *BMC Pulmonary Medicine*, 10, 24.
- Fielding, D. (2009). Endobronchial ultrasound convex-probe transbronchial needle aspiration as the first diagnostic test in patients with pulmonary masses and associated hilar or mediastinal nodes. *Internal Medicine Journal*, 39, 435-440.
- Fletcher, J. W. Kymes, S. M. Gould, M. Alazraki, N. Coleman, R. E. Lowe, V. J. et al. (2008). A comparison of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET and CT in the characterization of solitary pulmonary nodules.[erratum appears in *J Nucl Med*. 2008 Mar;49(3):353]. *Journal of Nuclear Medicine*, 49, 179-185.
- Fujita, S. Nagamachi, S. Wakamatsu, H. Nishii, R. Futami, S. Tamura, S. et al. (2008). Usefulness of triple-phase thallium-201 SPECT in non-small-cell lung cancer (HJJKPJ): association with proliferative activity. *Annals of Nuclear Medicine*, 22, 833-839.
- Fuso, L. Pagliari, G. Boniello, V. Trove', A. Varone, F. Longobardi, A. et al. (2005). Autofluorescence bronchoscopy to identify precancerous bronchial lesions. *Monaldi Archives for Chest Disease*, 63, 124-128.
- Garcia-Olive, I. Valverde Forcada, E. X. Andreo, G. F. Sanz-Santos, J. Castella, E. Llatjos, M. et al. (2009). [Linear endobronchial ultrasound as the initial diagnostic tool in patients with indications of mediastinal disease]. [Spanish]. *Archivos de Bronconeumologia*, 45, 266-270.
- Geraghty, P. R. Kee, S. T. McFarlane, G. Razavi, M. K. Sze, D. Y. & Dake, M. D. (2003). CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of pulmonary nodules: needle size and pneumothorax rate.[see comment]. *Radiology*, 229, 475-481.
- Gong, Y. (2006). Transthoracic fine-needle aspiration vs concurrent core needle biopsy in diagnosis of intrathoracic lesions: A retrospective comparison of diagnostic accuracy. *American Journal of Clinical Pathology*, 125, 438-444.
- Gould, M. K. Kuschner, W. G. Rydzak, C. E. Maclean, C. C. Demas, A. N. Shigemitsu, H. et al. (2003). Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a metaanalysis.[see comment]. [Review] [109 refs] DARE Structured Abstract available. *Annals of Internal Medicine*, 139, 879-892.
- Gu, P. Zhao, Y. Z. Jiang, L. Y. Zhang, W. Xin, Y. & Han, B. H. (2009). Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. [Review] [41 refs]. *European Journal of Cancer*, 45, 1389-1396.
- Herder, G. J. Kramer, H. Hoekstra, O. S. Smit, E. F. Pruim, J. van, T. H. et al. (2006). Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study. DARE Structured Abstract available. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24, 1800-1806.
- Herth, F. J. F. (2003). Endobronchial Ultrasound Improves Classification of Suspicious Lesions Detected by Autofluorescence Bronchoscopy. *Journal of Bronchology*, 10, 249-252.
- Hetzl, M. (2003). F-18 NaF PET for Detection of Bone Metastases in Lung Cancer: Accuracy, Cost-Effectiveness, and Impact on Patient Management. *Journal of Bone and Mineral Research*, 18, 2206-2214.
- Holty, J. E. Kuschner, W. G. & Gould, M. K. (2005). Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis.[see comment]. [Review] [44 refs] DARE Structured Abstract available. *Thorax*, 60, 949-955.
- Hwangbo, B. Kim, S. K. Lee, H. S. Lee, H. S. Kim, M. S. Lee, J. M. et al. (2009). Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small cell lung cancer. *Chest*, 135, 1280-1287.
- Kahn, D. Menda, Y. Kernstine, K. Bushnell, D. McLaughlin, K. Miller, S. et al. (2004). The utility of 99mTc depreotide compared with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and surgical staging in patients with suspected non-small cell lung cancer. *Chest*, 125, 494-501.
- Kim, B. T. Lee, K. S. Shim, S. S. Choi, J. Y. Kwon, O. J. Kim, H. et al. (2006). Stage T1 non-small cell lung cancer: preoperative mediastinal nodal staging with integrated FDG PET/CT--a prospective study. *Radiology*, 241, 501-509.
- Kuo, C. H. Lin, S. M. Chen, H. C. Chou, C. L. Yu, C. T. & Kuo, H. P. (2007). Diagnosis of peripheral lung cancer with three echoic features via endobronchial ultrasound. *Chest*, 132, 922-929.
- Laspas, F. Roussakis, A. Efthimiadou, R. Papaioannou, D. Papadopoulos, S. & Andreou, J. (2008). Percutaneous CT-guided fine-needle aspiration of pulmonary lesions: Results and complications in 409 patients. *Journal of Medical Imaging & Radiation Oncology*, 52, 458-462.
- Lee, B. E. von, H. D. Lown, T. Lau, D. Calhoun, R. & Follette, D. (2007). Advances in positron emission tomography technology have increased the need for surgical staging in non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*, 133, 746-752.
- Lee, W. W. Chung, J. H. Jang, S. J. Eo, J. S. Park, S. Y. Sung, S. W. et al. (2006). Consideration of serum glucose levels during malignant mediastinal lymph node detection in non-small-cell lung cancer by FDG-PET.[see comment]. *Journal of Surgical Oncology*, 94, 607-613.
- Lee, Y. S. (2008). Computed tomography-guided transthoracic needle aspiration biopsy of intrapulmonary lesions: Utility of a liquidbased cytopreparatory technique. *Acta Cytologica*, 52, 665-670.
- Lee, H. Y. Lee, K. S. Kim, B. T. Cho, Y. S. Lee, E. J. Yi, C. A. et al. (2009). Diagnostic efficacy of PET/CT plus brain MR imaging for detection of extrathoracic metastases in patients with lung adenocarcinoma. *Journal of Korean Medical Science*, 24, 1132-1138.
- Lee, J. W. (2009). 18F-FDG PET/CT in mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer in a tuberculosis-endemic country: Consideration of lymph node calcification and distribution pattern to improve specificity. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 36, 1794-1802.
- Maziak, D. E. Darling, G. E. Incelet, R. I. Gulenchyn, K. Y. Driedger, A. A. Ung, Y. C. et al. (2009). Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 151, 221-228.
- Medford, A. R. (2009). A performance and theoretical cost analysis of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in a UK tertiary respiratory centre. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 102, 859-864.
- Melek, H. Gunluoglu, M. Z. Demir, A. Akin, H. Olcmen, A. & Dincer, S. I. (2008). Role of positron emission tomography in mediastinal lymphatic staging of non-small cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 33, 294-299.
- Micames, C. G. McCrory, D. C. Pavey, D. A. Jowell, P. S. & Gress, F. G. (2007). Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. [Review] [38 refs]. *Chest*, 131, 539-548.
- Montaudon, M. Latrabe, V. Pariente, A. Corneloup, O. Begueret, H. & Laurent, F. (2004). Factors influencing accuracy of CT-guided percutaneous biopsies of pulmonary lesions. *European Radiology*, 14, 1234-1240.
- Morikawa, M. Demura, Y. Ishizaki, T. Ameshima, S. Miyamori, I. Sasaki, M. et al. (2009). The effectiveness of 18F-FDG PET/CT combined with STIR MRI for diagnosing nodal involvement in the thorax. *Journal of Nuclear Medicine*, 50, 81-87.
- Nomori, H. Watanabe, K. Ohtsuka, T. Naruke, T. Suemasu, K. & Uno, K. (2004). The size of metastatic foci and lymph nodes yielding false-negative and false-positive lymph node staging with positron emission tomography in patients with lung cancer. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*, 127, 1087-1092.

- Ohno, Y. Hatabu, H. Takenaka, D. Higashino, T. Watanabe, H. Ohbayashi, C. et al. (2003). CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of small (< or = 20 mm) solitary pulmonary nodules. *AJR, American Journal of Roentgenology*, 180, 1665-1669.
- Ohno, Y. (2004). Metastases in mediastinal and hilar lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer: Quantitative and qualitative assessment with STIR turbo spin-echo MR imaging. *Radiology*, 231, 872-879.
- Ohno, Y. Koyama, H. Nogami, M. Takenaka, D. Yoshikawa, T. Yoshimura, M. et al. (2007). Whole-body MR imaging vs. FDG-PET: comparison of accuracy of M-stage diagnosis for lung cancer patients. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 26, 498-509.
- Ohno, Y. Koyama, H. Nogami, M. Takenaka, D. Yoshikawa, T. Yoshimura, M. et al. (2007). STIR turbo SE MR imaging vs. coregistered FDG-PET/CT: quantitative and qualitative assessment of N-stage in non-small-cell lung cancer patients. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 26, 1071-1080.
- Ohno, Y. Koyama, H. Onishi, Y. Takenaka, D. Nogami, M. Yoshikawa, T. et al. (2008). Non-small cell lung cancer: whole-body MR examination for M-stage assessment--utility for whole-body diffusion-weighted imaging compared with integrated FDG PET/CT. *Radiology*, 248, 643-654.
- Oki, M. Saka, H. Kitagawa, C. Tanaka, S. Shimokata, T. Mori, K. et al. (2008). Novel thin bronchoscope with a 1.7-mm working channel for peripheral pulmonary lesions. *European Respiratory Journal*, 32, 465-471.
- Oki, M. (2009). Endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy using novel thin bronchoscope for diagnosis of peripheral pulmonary lesions. *Journal of Thoracic Oncology*, 4, 1274-1277.
- Pauls, S. Buck, A. K. Hohl, K. Halter, G. Hetzel, M. Blumstein, N. M. et al. (2007). Improved non-invasive T-Staging in non-small cell lung cancer by integrated 18F-FDG PET/CT. *Nuclear-Medizin*, 46, 9-14.
- Pauls, S. Buck, A. K. Halter, G. Mottaghy, F. M. Muehe, R. Bluemel, C. et al. (2008). Performance of integrated FDG-PET/CT for differentiating benign and malignant lung lesions--results from a large prospective clinical trial.[erratum appears in *Mol Imaging Biol*. 2008 May-Jun;10(3):176]. *Molecular Imaging & Biology*, 10, 121-128.
- Plathow, C. Aschoff, P. Lichy, M. P. Eschmann, S. Hehr, T. Brink, I. et al. (2008). Positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced nonsmall cell lung cancer--initial results. *Investigative Radiology*, 43, 290-297.
- Pinto Filho, D. R. Avino, A. J. Brandao, S. L. & Spiandorello, W. P. (2009). Joint use of cervical mediastinoscopy and video-assisted thoracoscopy for the evaluation of mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer. *Jornal Brasileiro De Pneumologia: Publicacao Oficial Da Sociedade Brasileira De Pneumologia E Tisiologia*, 35, 1068-1074.
- Pozo-Rodriguez, F. Martin de Nicolas, J. L. Sanchez-Nistal, M. A. Maldonado, A. Garcia de, B. S. Calero-Garcia, R. et al. (2005). Accuracy of helical computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer.[see comment]. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 8348-8356.
- Priola, A. M. (2007). Accuracy of CT-guided transthoracic needle biopsy of lung lesions: Factors affecting diagnostic yield. *Radiologia Medica*, 112, 1142-1159.
- Quaia, E. Tona, G. Gelain, F. Lubin, E. Pizzolato, R. Boscolo, E. et al. (2008). Integrated fluorine-18 fluorodeoxyglucose (18F-FDG) PET/CT compared to standard contrast-enhanced CT for characterization and staging of pulmonary tumors eligible for surgical resection. *Acta Radiologica*, 49, 995-1004.
- Reed, C. E. Harpole, D. H. Posther, K. E. Woolson, S. L. Downey, R. J. Meyers, B. F. et al. (2003). Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer.[erratum appears in *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Apr;133(4):864]. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*, 126, 1943-1951.
- Rodriguez, F. A. Gomez, R. M. Llamas Elvira, J. M. Sanchez-Palencia, R. A. Bellon, G. M. Ramos, F. C. et al. (2007). Diagnosis efficacy of structural (CT) and functional (FDG-PET) imaging methods in the thoracic and extrathoracic staging of non-small cell lung cancer. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies & of the National Cancer Institute of Mexico*, 9, 32-39.
- Satoh, S. Ohdama, S. Matsubara, O. Okochi, Y. Tanaka, R. & Kimura, Y. (2005). CT-guided automated cutting needle biopsy by a combined method for accurate specific diagnosis of focal lung lesions. *Radiation Medicine*, 23, 30-36.
- Sawhney, M. S. Kratzke, R. A. Lederle, F. A. Holmstrom, A. M. Nelson, D. B. & Kelly, R. F. (2006). Endoscopic ultrasound and positron emission tomography for lung cancer staging 552. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*, 4, 846-851.
- Sawhney, M. S. Kratzke, R. A. Lederle, F. A. Holmstrom, A. M. Nelson, D. B. & Kelly, R. F. (2006). EUS-guided FNA for the diagnosis of advanced lung cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*, 63, 959-965.
- Schillaci, O. Spanu, A. Scopinaro, F. Monteleone, F. Solinas, M. E. Volpino, P. et al. (2003). Mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer: evaluation with 99mTc-tetrofosmin SPECT and comparison with CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 44, 1219-1224.
- Shah, P. L. (2006). The role of transbronchial fine needle aspiration in an integrated care pathway for the assessment of patients with suspected lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 1, 324-327.
- Shim, S. S. Lee, K. S. Kim, B. T. Chung, M. J. Lee, E. J. Han, J. et al. (2005). Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology*, 236, 1011-1019.
- Song, J. W. Oh, Y. M. Shim, T. S. Kim, W. S. Ryu, J. S. & Choi, C. M. (2009). Efficacy comparison between (18)F-FDG PET/CT and bone scintigraphy in detecting bony metastases of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 65, 333-338.
- Stratakos, G. Porfyridis, I. Papas, V. Kandaraki, C. Zisis, C. Mariatou, V. et al. (2008). Exclusive diagnostic contribution of the histology specimens obtained by 19-gauge transbronchial aspiration needle in suspected malignant intrathoracic lymphadenopathy. *Chest*, 133, 131-136.
- Suzuki, K. Yamamoto, M. Hasegawa, Y. Ando, M. Shima, K. Sako, C. et al. (2004). Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. *Lung Cancer*, 46, 357-360.
- Szlobowski, A. (2009). Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in the non-small cell lung cancer staging. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 35, 332-336.
- Szlobowski, A. (2010). A combined approach of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided needle aspiration in the radiologically normal mediastinum in non-small-cell lung cancer staging - a prospective trial. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 37, 1175-1179.
- Takenaka, D. (2009). Detection of bone metastases in non-small cell lung cancer patients: Comparison of whole-body diffusionweighted imaging (DWI), whole-body MR imaging without and with DWI, whole-body FDGPET/CT, and bone scintigraphy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 30, 298-308.
- Tombesi, P. Nielsen, I. Tassinari, D. Trevisani, L. Abbasciano, V. & Sartori, S. (2009). Transthoracic ultrasonography-guided core needle biopsy of pleural-based lung lesions: prospective randomized comparison between a Tru-cut-type needle and a modified Menghinitype needle. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, 30, 390-395.
- Turkmen, C. Sonmezoglu, K. Toker, A. Yilmazbayhan, D. Dilege, S. Halac, M. et al. (2007). The additional value of FDG PET imaging for distinguishing N0 or N1 from N2 stage in preoperative staging of non-small cell lung cancer in region where the prevalence of inflammatory lung disease is high. *Clinical Nuclear Medicine*, 32, 607-612.
- Uesaka, D. Demura, Y. Ishizaki, T. Ameshima, S. Miyamori, I. Sasaki, M. et al. (2008). Evaluation of dual-time-point 18F-FDG PET for staging in patients with lung cancer.[see comment]. *Journal of Nuclear Medicine*, 49, 1606-1612.
- Uskul, B. T. Turker, H. Gokce, M. Kant, A. Arslan, S. & Turan, F. E. (2009). CT-guided transthoracic fine needle aspiration of pulmonary lesions: accuracy and complications in 134 cases. *Tuberkuloz ve Toraks*, 57, 177-185.
- Verhagen, A. F. Bootsma, G. P. Tjan-Heijnen, V. C. van der Wilt, G. J. Cox, A. L. Brouwer, M. H. et al. (2004). FDG-PET in staging lung cancer: how does it change the algorithm? *Lung Cancer*, 44, 175-181.
- Viney, R. C. Boyer, M. J. King, M. T. Kenny, P. M. Pollicino, C. A. McLean, J. M. et al. (2004). Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22, 2357-2362.
- Yang, W. Fu, Z. Yu, J. Yuan, S. Zhang, B. Li, D. et al. (2008). Value of PET/CT versus enhanced CT for locoregional lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 61, 35-43.

- Yasuda, I. (2009). Mediastinal lymph node staging in potentially resectable non-small cell lung cancer: A prospective comparison of CT and EUS/EUS-FNA. *Respiration*, 78, 423-431.
- Yu, Y. H. Hsu, W. H. Hsu, N. Y. Lin, T. Y. Hsia, T. C. Sun, S. S. et al. (2004). The use of dual phase 201Tl SPECT for differentiating pulmonary malignancies from benign lesions. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 34, 445-451.
- Zaric, B. Becker, H. D. Perin, B. Stojanovic, G. Jovelic, A. Eri, Z. et al. (2010). Autofluorescence imaging videobronchoscopy improves assessment of tumor margins and affects therapeutic strategy in central lung cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 40, 139-145.

## 5. Радикальна терапія НДКРЛ

### 5.1. Відбір пацієнтів з НДКРЛ для радикальної терапії

**Клінічне питання:** Основні методи оцінки придатності, які визначають, підходять чи ні хворі на рак легені для радикальної терапії.

Хірургія є найбільш поширеним методом радикального лікування. Інші включають променевою терапію, комбіновану хіміопроменевою терапію. Існує велике коливання показників радикальної терапії між онкологічними мережами в Англії та Уельсі; одна ймовірна причина цього полягає в зміні критеріїв відбору, які застосовуються клінічними групами.

Є багато факторів для пацієнтів і працівників сфери охорони здоров'я, які необхідно враховувати при прийнятті рішення чи доцільною є радикальна терапія. Найкращий результат для пацієнта повинен бути головною метою. Найбільш значущими факторами є ймовірність досягнення результатів у лікуванні та придатність пацієнта. Перший з них, по суті, стосується можливості звільнитись від раку хірургічним шляхом або здатність вилікувати рак променевою терапією. Другий складається з двох компонентів - ступінь ризику для пацієнта з точки зору смертності і ступінь захворюваності (в основному післяопераційної задишки та якості життя). Придатність і здатність вилікувати також пов'язані; пацієнт з граничною придатністю не в змозі витримати більш велику резекцію, необхідну для досягнення вилікування. В кінцевому рахунку, рішення з приводу лікування приймається пацієнтом після обгрунтованого обговорення. Питання можуть бути складними, особливо в граничних випадках.

Під час розробки меж оновлення даної настанови, оцінка придатності була визначена в якості одного з пріоритетних напрямків у процесі відбору питань, які вимагають уточнення. Ці висновки виявилися пророчими, виходячи з того факту, що дві настанови<sup>1,2</sup> стосовно відбору пацієнтів для терапії з лікувальною метою, опубліковані в період розробки даної настанови, відрізняються за цим ключовим питанням. Підхід, використаний групою з розробки настанови (ГРН) полягав у розгляді цих керівних принципів в рамках розгляду доказів, приділяючи особливу увагу суперечливим питанням.

Також цей розділ відноситься до пацієнтів з ДКРЛ, хоча було визнано, що менше таких пацієнтів отримує радикальну терапію. Див. Розділ 7.

1 Lim E, Baldwin D, Beckles M et al. (2010) British Thoracic Society and the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland. Guidelines on the Radical Management of Patients with Lung Cancer. Thorax, 65, supplement III.

2 Brunelli, A., Charloux, A., Bolliger, C.T., Rocco, G., Sculier, J.P., Varela, G., Licker, M., Ferguson, M.K., Faivre-Finn, C., Huber, R.M., Clini, E.M., Win, T., De Ruyscher, D., & Goldman, L. (2009). ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). European Respiratory Journal, 34, 17-41.

#### Рекомендації

##### *Оцінка ризику післяопераційної смертності*

При оцінці операцій в якості варіанту лікування для пацієнтів з НДКРЛ, розгляньте можливість використання глобальної оцінки ризику, такої як Thoracoscore для оцінки ризику смерті. Переконайтеся, що пацієнт усвідомлює ризик, перш ніж дати згоду на операцію. [**Нове 2011**]

##### *Оцінка ризику розвитку серцево-судинних захворювань*

- Уникайте операцій впродовж 30 днів після інфаркту міокарда. [**Нове 2011**]
- Проведіть кардіологічний огляд пацієнтів з активним кардіологічним станом, або з трьома і більше факторами ризику, або поганими серцевими функціональними можливостями. [**Нове 2011**]
- Запропонуйте операцію без подальших досліджень пацієнтам з двома або менше факторами ризику і хорошими серцевими функціональними можливостями. [**Нове 2011**]

- Оптимізуйте будь-яке первинне кардіологічне лікування і розпочніть вторинну профілактику ішемічної хвороби як можна швидше. [Нове 2011]
- Продовжуйте антиішемічне лікування в післяопераційному періоді, у тому числі аспірин, статини і бета-блокатори. [Нове 2011]
- Якщо у пацієнта є коронарний стент, слід обговорити періопераційне антитромбоцитарне лікування у кардіолога. [Нове 2011]
- Розгляньте можливість реваскуляризації (черезшкірні втручання або аорто-коронарне шунтування) до операції у хворих з хронічною стабільною стенокардією і звичайними показаннями до реваскуляризації. [Нове 2011]

### ***Оцінка функції легень***

- Проведіть спірометрію у всіх пацієнтів, які розглядаються для радикальної терапії. Виміряйте TLCO, якщо задишка є диспропорційною або є інша легенева патологія (наприклад, фіброз легень). [Нове 2011]
- Запропонуйте пацієнтам операцію, якщо вони мають ОВФ1 в межах норми і хорошу переносимість фізичного навантаження. [Нове 2011]
- Запропонуйте пацієнтам з прогнозованим післяопераційним ОВФ1 або ТСО нижче рекомендованої межі на 30% можливість проведення операції, якщо вони визнають можливість виникнення задишки і пов'язаних з нею ускладнень. [Нове 2011]
- При розгляді можливості операції проведіть сегменті розрахунки, аби передбачити післяопераційний стан функції легень. [Нове 2011]

### ***Навантажувальне тестування***

- Рекомендується використовувати човниковий тест (використовуючи відстань більше 400 м) для оцінки придатності пацієнтів з помірним та високим ступенем ризику розвитку післяопераційної задишки. [Нове 2011]
- Розгляньте можливість серцево-легеневого тестування для вимірювання максимального VO<sub>2</sub> і оцінки функції легень у пацієнтів з помірним та високим ступенем ризику післяопераційної задишки, використовуючи більше 15 мл / кг / хв. [Нове 2011]
- Клінічний онколог, який спеціалізується на торакальній онкології, повинен визначити придатність для радикальної променевої терапії, беручи до уваги загальний стан і супутні захворювання. [Нове 2011]

## **Клінічні дані**

Доказова база для передопераційного прогнозування післяопераційних ускладнень і смертності шляхом здійснення досліджень, функціональних тестів та серцевих показників ризику у хворих з операбельним раком легені складалася з 54 досліджень. Ця сукупність досліджень в цілому відзначена рядом обмежень. Переважна більшість цих досліджень були ретроспективними дослідженнями і вибірки пацієнтів значної частини з включених досліджень складалася з поєднання пацієнтів, які отримують оперативні втручання на легенях з різних причин, включаючи рак легені, а також інші злоякісні та доброякісні захворювання. На додаток до цих проблем, основна частина доказів, що має справу з моделями ризику, відрізняється відсутністю перевірки моделей в незалежних вибірках пацієнтів з операбельним раком легені. Інтерпретація часто суперечливих результатів ще більш ускладнюється тим, що дослідження розрізняються за кількістю та типом предикторів, які аналізуються, типів результатів (одно- або композитні), які досліджуються, і типу проведеного серцево-легеневого тесту. Слід мати на увазі обмеження, що стосуються дизайну дослідження, а також відсутності перевірки моделі ризику в незалежних вибірках хворих на рак легені при інтерпретації результатів, викладених в цьому огляді, так як вони ставлять під сумнів достовірність результатів, а також застосовуваність результатів для пацієнтів з операбельним раком легені. Розділи передопераційної оцінки придатності для радикального лікування, включені в настанову NICE з діагностики та лікування раку легені (2005), завершують дане резюме.



### ***ОФВ1 і TLCO***

Результати дослідження залежать від ряду дослідів, які виявили, що:

- ОФВ1 є предиктором післяопераційних ускладнень і / або смертності (наприклад, Bernard et al., 2000; Benzo et al., 2007; Berry et al., 2010; Brunelli et al., 2004a, 2004b, 2006b [смертності] 2007; 2008a-d, 2009 [захворюваності]; Cerfolio et al., 2009; Cywinski et al., 2009; Ferguson et al., 2008a [в залежності від чисельності населення і результату], 2008b [в залежності від чисельності населення і результату], Keegan et al., 2007; Leo et al., 2006; Licker et al., 2006; Loewen et al., 2007 [ускладнення V неускладненого курсу], Myrdal et al., 2001 [ускладнення, що загрожують життю, включаючи смерть], Sekine et al. 2007 [в залежності від результату], Shiono et al., 2007 [пневмонія])
- DLCO є предиктором післяопераційних ускладнень і / або смертності (наприклад, Амар та ін, 2010; Беррі та ін, 2010; Брунеллі та ін, 2006, 2008b; Cerfolio та ін, 2009; Фергюсон та ін 1995, 2008a [в залежності від чисельності населення і результату], 2008b [в залежності від чисельності населення і результату], 2009; Loewen et al., 2007; Yano et al., 1997)
- ОФВ1 не є предиктором післяопераційного результату (наприклад, Amar et al., 2010; Berry et al., 2010; Brunelli et al., 2006, 2008b; Cerfolio et al., 2009; Ferguson et al., 1995, 2008a [хоча ОФВ1 був предиктором у пацієнтів з ОФВ1  $\geq 70$  %], 2006a, 2009 [смертність]; Falcoz et al., 2007; Ferguson et al., 1995, 2008a [в залежності від чисельності населення і результату], 2008b [в залежності від чисельності населення і результату], 2009; Loewen et al., 2007 [задовільний V несприятливий результат], Myrdal et al., 2001 [смертність], Ploeg et al., 2003; Pastorino et al., 2008; Powell et al., 2009; Sekine et al., 2007 [в залежності від результату]; Shiono et al., 2007 [емпієма] Wright et al., 2008; Yano et al., 1997)
- DLCO не є предиктором післяопераційного результату (наприклад, Berrisford et al., 2005; Brunelli et al., 2007a; Ferguson et al., 2008a, [в залежності від чисельності населення і результату], 2008b [в залежності від чисельності населення і результату]; Keegan et al., 2007; Licker et al., 2006; Pastorino et al., 2008).

### ***Навантажувальне тестування***

Невелика кількість досліджень вивчали потенціал заходів по навантажувальному тестуванню для прогнозування післяопераційних ускладнень і смертності, і виявили, що певні з цих заходів, як видається, пов'язані з деякими післяопераційними результатами (наприклад, Benzo et al., 2007 [піковий ват], Brunelli et al., 2008c, 2008d; Loewen et al., 2007 [складний V нескладний курс]), але, мабуть, не усіма (наприклад, Loewen et al., 2007).

### ***Моделі ризику***

Аналогічний висновок, як це було зроблено щодо прогностичної здатності навантажувального тестування, можна зробити, коли мова йде про здатність різних глобальних моделей прогнозувати ризики післяопераційних результатів. Декілька моделей можуть передбачити деякі післяопераційні результати (наприклад, Brunelli et al., 1999 [POSSUM прогнозування післяопераційних ускладнень, включаючи смерть], Brunelli et al., 2005 [POSSUM прогнозування серцево-легеневих ускладнень], Falcoz et al., 2007 [Thoracoscore прогнозування смерті]; Chamogeorgakis et al., 2007 [модифіковане Thoracoscore прогнозування смерті], Ferguson et al., 2003 [EVAD, POSSUM і CRPI моделі, кожна з яких передбачає певні результати], Yamashita et al., 2004 [CRS of E-PASS прогнозування захворюваності], Yamashita et al., 2006 [CRS of E-PASS прогнозування захворюваності]), але не інші (Brunelli et al., 2005 [POSSUM не прогнозує смерть], Ferguson et al., 2003 [EVAD, PUSSUM. і CRPI моделі, кожна з яких непередбачає певні результати]).

### **Економічна оцінка у сфері охорони здоров'я**

ГРН зазначила, що питання розвиненої методики оцінки придатності не має економічного підтексту та вважалось пріоритетним завданням. Це питання не передбачає

порівняння втручання з точки зору пов'язаних з ним витрат на систему охорони здоров'я, і тому не піддається економічній оцінці.

### Уточнення

Рекомендації з оцінки ризику післяопераційних ускладнень та смертності були зроблені після огляду даних по цілому ряду показників ризику. Ці свідчення склалися в основному за результатами ретроспективного аналізу і частково перспективного. Досліджена популяція часто включала хворих з доброякісними пухлинами і оперативними втручаннями на грудній клітці не пов'язаними з раком легені. При інтерпретації цих даних, ГРН розглянула, разом з якістю досліджень, достовірність методів вимірювання результатів, що застосовувалися щодо їх значущості для клінічної практики. Моделі ризику часто схожі за структурою, про ті, що з кращою продуктивністю, йдеться в рекомендаціях. Дослідження тестування функцій легень і прогнозованого післяопераційного ОФВ1 показали різні результати, але в цілому, кореляцію з післяопераційними результатами (не у всіх дослідженнях). ГРН визнала, що нормальні показники функції легень є надійним прогностичним фактором задовільного результату і відобразила це в рекомендаціях. Огляд доказів не показав надійної нижньої межі функції легень і тому ГРН зробила узгоджену заяву про це. Дослідження навантажувального тестування виявилися змінними щодо якості і важко порівнюваними. Небагато дослідників звернулися до важливого питання нижньої межі перед тим, як післяопераційні ризики стали неприйнятними (хоча це саме по собі має на увазі вибір пацієнтів). Таким чином, рекомендації зводилися до використання СРЕТ для з'ясування, чи мають граничні пацієнти хороший результат, і для розгляду інших менш складних тестів, при тому лише один мав достатньо доказів на основі відсікання.

#### Наукові рекомендації

Необхідні подальші дослідження, щоб визначити роль навантажувального тестування при відборі пацієнтів для проведення операції. [Нове 2011]  
 Подальші дослідження повинні враховувати фактори, які передбачають успішний результат терапії з лікувальною метою. Дослідження повинні включати в себе параметри придатності та функціональну візуалізацію. [Нове 2011]

## 5.2. Легенева реабілітація

**Клінічне питання:** Чи покращує доопераційна відмова від паління / доопераційна легенева реабілітація / результат операції з приводу раку легені?

### *Припинення паління*

Більшість пацієнтів з раком легені мають історію паління. Активні курці або ті, хто нещодавно кинули, мають в цілому гірші результати, ніж ті, хто ніколи не палив, або колишні курці. Проте, перш ніж можуть бути зроблені будь-які рекомендації щодо затримки лікування для курців, повинні бути вагомі докази, що затримка призведе до покращення результатів. Мало ймовірно, що таке дослідження буде проводитися, так як наголос робиться на якомога швидшому доступі до лікування, і пацієнти неохоче приймають затримки. Таким чином, доцільно вивчити вплив негайного припинення паління в період звичайної роботи з пацієнтами з раком легені, а не відкладати лікування на більш тривалі терміни. Навіть якщо б можна було відкласти лікування надовше, труднощі, з якими пацієнти стикаються в спробах кинути палити під час очікування лікування небезпечного для життя захворювання, роблять затримку марною з точки зору припинення паління пацієнтом.

Є ряд супутніх чинників, які мають вплив на паління і відмови від паління на ризик розвитку післяопераційних ускладнень. Активні курці, зазвичай, молодші, ніж ті, хто кинув багато років тому і, отже, мають більш високий продуктивний статус і кращі легеневі резерви,

незважаючи на історію паління. Дослідження повинні також аналізувати обсяг паління і наявність супутніх захворювань, викликаних палінням. Доцільно призначати нікотинову замісну терапію, щоб дозволити пацієнтам справитися з фізичними наслідками паління, особливо в ранньому післяопераційному періоді.

## **SIGN 80 Management of patients with lung cancer**

Хоча пацієнти, які палять, можливо вважають, що припинення паління марне після встановлення діагнозу раку, є дані на користь припинення паління у когорті пацієнтів, у яких результатом лікування є тривала виживаність<sup>25</sup>. Продовження паління після встановлення діагнозу раку може<sup>26</sup>.

- скоротити час виживаності
- підвищити ризик рецидиву або другої первинної пухлини
- знизити ефективність лікування
- вплинути на якість життя
- посилити і продовжити лікування ускладнень, таких як мукозит, сухість у роті, втрата смаку і голосу, порушення функцій легень, загоєння ран, а також некроз тканин і кісток.

У пацієнтів, які розглядаються на операцію, доведено, що припинення паління до операції має потенціал для зниження<sup>27-28</sup>:

- післяопераційних легеневих ускладнень
- тривалості перебування в спеціалізованих відділеннях і загального часу перебування в лікарні
- ресурсів.

Дискусії щодо припинення паління, особливо перед зверненням до лікаря, дають цілу низку можливостей, оскільки пацієнти та члени їх сімей та особи, які за ними доглядають, часто сприйнятливі щодо питання про припинення паління. Без додаткової підтримуючої терапії 95% тих, хто намагається кинути палити, будуть палити знову впродовж 6-ти місяців<sup>8</sup>. Існує ефективна фармакотерапія і деякі поведінкові підходи, щоб допомогти курцям кинути палити, починаючи з коротких гнучких заходів до більш інтенсивної програми, яку надають служби місцевих фахівців з припинення паління. Засновані на доказах настанови щодо відмови від паління можна отримати в ASH Шотландії та NHS охорони здоров'я Шотландії [www.hebs.com/services/pubs/pdf/SmokingCes2004.pdf](http://www.hebs.com/services/pubs/pdf/SmokingCes2004.pdf)<sup>8</sup>

Хворі на рак, як правило, страждають від втрати ваги, втрати апетиту, задишки і кашлю. Користь у припиненні паління часто полягає у покращенні апетиту, смаку та нюху, збільшенні ваги, зменшенні виділення мокротиння, а також збільшенні споживання кисню і енергії<sup>25,29,30</sup>.

### **Виведення нікотину**

Симптоми виведення нікотину можуть виникнути дуже швидко, впродовж декількох годин після паління останньої сигарети. Включення в оцінку хворих статусу паління, наприклад скільки сигарет викурюється на день, дає можливість виявити і керувати виведенням нікотину, а також сприяти полегшенню симптомів. Медичний персонал повинен знати, що пацієнти, які палять, можливо, примусово припинили палити через неспроможність палити.

Симптоми, пов'язані з виведенням нікотину:<sup>30</sup>

- запаморочення
- порушення сну
- низька сконцентрованість
- дратівливість і агресія
- депресія
- занепокоєння
- підвищення апетиту.

Більшість з цих симптомів можуть бути швидко полегшені нікотинозамісною терапією.

## **Посилання**

8. NHS Health Scotland, Action on Smoking and Health. Smoking cessation guidelines for Scotland: 2004 update. Edinburgh: NHS Health Scotland; 2004. [cited 11 Nov 2004]. Available from url: <http://www.hebs.com/services/pubs/pdf/SmokingCes2004.pdf>

25. Given CW, Given B, Champion VL, Kozachik S, DeVoss DN, editors. Evidence-based cancer care and prevention: behavioural interventions. New York: Springer Publishing Company; 2003.
26. Schnoll RA, Zhang B, Rue M, Krook JE, Spears WT, Marcus AC, et al. Brief physician-initiated quit smoking strategies for clinical oncology settings: a trial co-ordinated by the Eastern Co-operative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003;21 (2):355-65.
27. Nagagawa, M; Tanaka, H; Tsukuma, H; Kishi, Y. Relationship between the duration of the preoperative smoke free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery. *Chest* 2001; 120(3):705-10.
28. Vaporciyan AA, Merriman KW, Ece F, Roth JA, Smythe WR, Swisher SG, et al. Incidence of major pulmonary morbidity after pneumonectomy: association with timing of smoking cessation. *Ann Thorac Surg* 2002;73(2):420-6.
29. British Thoracic Society. Recommendations for hospital-based smoking cessation services. London: The Society; 2004 [cited 25 Nov 2004]. Available from url: <http://www.brit-thoracic.org.uk/docs/HospitalReportJAN04.pdf>
30. Jarvis MJ. Why people smoke. *BMJ* 2004;328(7434):277-9

## NICE CG 121 The diagnostic and treatment of lung cancer (updated)

### *Легенева реабілітація*

Легенева реабілітація перед хірургічним втручанням є привабливим методом зниження післяопераційних ускладнень органів дихання. Нажаль, оскільки пацієнти, відібрані для реабілітації, мають найнижчі легеневі резерви, ті ж самі фактори викривлення, які присутні при оцінці ризику післяопераційних ускладнень, необхідно контролювати при спробі визначити позитивний ефект реабілітації. Крім того, час, необхідний для завершення курсу реабілітації, призведе до неприйнятної затримки, про яку згадувалося вище.

### **Рекомендації**

- Поінформуйте пацієнтів, що паління збільшує ризик легневих ускладнень після легеневої хірургії. [Нове 2011]
- Порадьте пацієнтам кинути палити, як тільки зв'явиться підозра на рак легені, і розкажіть їм, чому це важливо. [Нове 2011]
- Запропонуйте нікотинову замісну терапію та інші методи лікування, щоб допомогти пацієнтам кинути палити відповідно до «Smoking cessation services» (NICE public health guidance 10) і «Varenicline for smoking cessation» (NICE technology appraisal guidance 123). [Нове 2011]
- Не відкладайте операцію з приводу раку легені, щоб дати пацієнтам час кинути палити. [Нове 2011]

### **Клінічні дані**

Пошук систематичних оглядів і первинних досліджень, присвячених ефективності передопераційного припинення паління або ефективності передопераційної легеневої реабілітації у пацієнтів з раком легені, яким призначене хірургічне втручання, включив п'ять досліджень (Barrera et al., 2005; Groth et al., 2009; Mason et al., 2009; Nia et al., 2005; Vaporciyan et al., 2002), які вивчали вплив передопераційного паління на хірургічні наслідки у пацієнтів з раком легені, і одне дослідження (Sekine et al., 2005), яке досліджувало ефект легеневої реабілітації на хірургічні ускладнення та функції легень у хворих на рак з ХОЗЛ. Додаткове дослідження передопераційного паління було проведене Nakagawa et al., 2001. Жодне з цих досліджень не було РКД (рандомізованим контрольованим дослідженням), навпаки, вони, як правило, були ретроспективними дослідженнями випадок-серія низької якості.

### *Передопераційна відмова від паління*

Barrera et al. (2005) ретроспективно розглянули 300 торакальних хірургічних хворих з первинною (N = 221) або вторинною (N = 79) пухлиною легені, чи показники післяопераційних легневих ускладнень відрізнялися у некурящих, колишніх курців і курців, і виявили, що загальний рівень післяопераційних легневих ускладнень був значно вищим у курців, ніж у некурящих, але не відрізнявся між різними категоріями курців. Чотири групи не відрізнялися за показниками інших результатів, хоча курці залишалися значно більше в лікарні, ніж некурящі. Багатовимірний аналіз даних трьох груп курців показав, що легеневі ускладнення і пневмонія

обидва були пов'язані з палінням > 60 пачок сигарет на рік. Тим не менше, чотири групи пацієнтів не були співставні на початку дослідження, і це дослідження є низької якості.

Groth et al. (2009) провели ретроспективне дослідження низької якості і не виявили ніяких відмінностей у післяопераційних ускладненнях, тривалості перебування або у функціях легень між колишніми курцями (N = 81), тими, хто нещодавно кинув (N = 16) і курцями (N = 23). Однак, на початку рівень "інших ускладнень" був значно вищим (і таким самим) в колишніх курців і курців в порівнянні з тими, хто нещодавно кинув, колишні курці були значно старші, ніж дві інші групи, і ті, хто нещодавно кинув, мали значно вищу передопераційну оцінку Карновського, ніж курці. Крім того, колишні курці мали більш низьку доопераційну форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ), ніж ті, хто нещодавно кинув (курці не відрізняються між групами), і ті, хто нещодавно кинув, мали вищу доопераційну ФЖЄЛ (%) в порівнянні з курцями (колишні курці не відрізняються між групами).

Mason et al. (2009) ретроспективно призначили пацієнтів, які перенесли резекцію раку легені, в одну з наступних груп на основі їх статусу паління: (1) Активний курець або відмова від паління впродовж 2-х тижнів після операції (N = 1595), (2) Відмова від паління > 2 тижні - 1 місяць до операції (N = 404), (3) Відмова від паління 1-12 місяців до операції (N = 940), (4) Відмова від паління > 12 місяців до операції (N = 4026) і (5) Ніколи не палив або палив <100 сигарет у своєму житті (N = 1025). У цьому дослідженні помірно низької якості Mason et al. виявили, що ймовірність смерті в лікарні для груп (1) і (2) по відношенню до групи (5) була значно вищою, а ймовірність смерті в лікарні для групи (3) і (4) не була значно вищою по відношенню до групи (5). Крім того, шанси відчуті легеневі ускладнення були також значно вищими в групі (1) по відношенню до групи (5), тоді як шанси групи (2) - (4) істотно не відрізнялися від групи (5) щодо цього показника.

Nakagawa et al. (2001) ретроспективно вивчили зв'язок між термінами припинення паління і післяопераційними легеневиими ускладненнями у 288 пацієнтів, які перенесли легеневе хірургічне втручання. Nakagawa et al. (2001) виявили, що частота післяопераційних легеневих ускладнень була значно вищою у курців і тих, хто нещодавно кинув, в порівнянні з некурящими, але частота післяопераційних легеневих ускладнень істотно не розрізнялася між поточними курцями і тими, хто нещодавно кинув, і між цими двома групами і колишніми курцями. Однак, коли вплив паління на стан післяопераційних легеневих ускладнень співвіднесли зі статтю, віком, функціональними легеневиими тестами і тривалістю операції, відмінності в частоті післяопераційних легеневих ускладнень між поточними курцями і тими, хто нещодавно кинув і некурящими зникли, і шанси розвитку післяопераційних легеневих ускладнень не були статистично достовірно збільшені в жодній із трьох груп курців в порівнянні з некурящими. Докази, представлені Nakagawa et al. (2001), мають низьку якість.

В іншому ретроспективному дослідженні низької якості з 311 пацієнтів, які перенесли радикальну резекцію первинної пухлини при НДКРЛ. Nia et al. (2005) виявили, що в порівнянні з поточним палінням, непалінням, припинення паління в минулому і нещодавнє припинення паління були усі статистично значимо пов'язані з більш тривалою виживаністю. Nia et al. (2005) також виявили, що повторення було статистично значимо пов'язаним з палінням у порівнянні з колишнім палінням, але не по відношенню до непаління або нещодавнього паління.

У ретроспективному дослідженні низької якості з 223 пацієнтами (198 з яких мали первинний рак легені), які перенесли пневмонектомію, Varogciyan et al. (2002) виявили, що паління впродовж 1 місяця до операції було пов'язано з підвищенням шансів розвитку основних легеневих ускладнень (визначаються як пневмонія або гострий респіраторний дистрес-синдром) після операції в порівнянні з передопераційним палінням впродовж  $\geq 1$  місяця (відношення шансів = 2,7).

### ***Передопераційна легенева реабілітація***

У ретроспективному дослідженні низької якості з історичним контролем, Sekine et al. (2005) надали 22 пацієнтам передопераційну легеневу реабілітацію з моменту надходження і до операції (близько 2-х тижнів), яка складалася із стимулюючої спірометрії, черевного дихання і дихальних вправ з підібраними губами, пихкання і кашель після інгаляції впродовж 15 хвилин з

бронходилататором 5 разів на день, легеневі вправи впродовж 30 хвилин у реабілітаційній кімнаті і ходьба > 500 кроків щодня впродовж 2-х тижнів до операції. На додаток до передопераційної легеневої реабілітації, той же графік легеневої реабілітації було відновлено після операції, як тільки пацієнти почали "ходити навколо ліжка". Відразу ж після операції, пацієнти також проходили процедури стиснення впродовж 10 хвилин після інгаляції з бронходилататором фізіотерапевтами, медсестрами-спеціалістами чи торакальними лікарями кожні 4-6 годин у денний час впродовж  $\geq 4$  днів. Всі курці отримали вказівку припинити палити під час першого візиту до лікарні, і їх відмова від паління була підтверджена. Всі перспективно відібрані пацієнти отримували легеневу реабілітацію і ця група пацієнтів була порівняна з 60-ма ретроспективно включеними пацієнтами (історична контрольна група), які пройшли стимулюючу спірометрію для розширення легень за 2 тижні до операції і, коли пацієнти мали важкий кашель з мокротинням, фізіотерапевтичні процедури з медсестрою-спеціалістом. На початку дослідження ОФВ1, передбачений ОФВ1 (%) і ОФВ1/ФЖЄЛ (%) були значно нижчими в групі ретроспективно включених пацієнтів з легеневою реабілітацією в порівнянні з історичним контролем. Після операції групи не розрізнялися щодо питомої ваги хворих, які перенесли пневмонію, інтерстиціальну пневмонію, часткове оголення культі бронха, емпієму, тривалу оксигенотерапію  $\geq 7$  днів, штучну вентиляцію легень  $\geq 3$  дні, трахеостомію і смерть впродовж 30 днів. Тим не менше, післяопераційне перебування в стаціонарі було більшим в історичному контролі, ніж при легеневій реабілітації пацієнтів. Після операції групи не розрізнялися за середнім показником  $P_{aO_2}$  (мм рт.ст.),  $P_{aCO_2}$  (мм рт.ст.), ФЖЄЛ, передбаченого ФЖЄЛ, ОФВ1 і передбаченого ОФВ1. Тим не менше, післяопераційні ОФВ1/ФЖЄЛ (%) як і раніше були значно нижчими у пацієнтів з легеневою реабілітацією в порівнянні з історичним контролем. Зміни рівнів ФЖЄЛ, ОФВ1 і ОФВ1/ФЖЄЛ (що представляє % зміни = (післяопераційне значення - передопераційне значення)/ передопераційне значення  $\times 100$ ) були розраховані і ОФВ1 виявилися значно меншими в реабілітаційній групі, ніж в історичній контрольній групі, в той час як ФЖЄЛ і ОФВ1/ФЖЄЛ не відрізнялися статистично значимо між групами. Відношення фактичного післяопераційного ОФВ1 до прогнозованого післяопераційного ОФВ1 було значно вищим у групі легеневої реабілітації стосовно історичної контрольної групи.

### **Економічна оцінка у сфері охорони здоров'я**

Було погоджено, що дана тема має середній пріоритет для економічного аналізу у сфері охорони здоров'я, тому що, в той час, як тема розглядає використання широкого спектру терапевтичних втручань, які можуть використовуватися до, під час і після операції, зі зниження захворюваності, ці заходи не вважаються дорогими самі по собі.

### **Уточнення**

Ці рекомендації засновані на шести спостережних дослідженнях низької якості, які намагалися з'ясувати ризик легневих ускладнень після операції з приводу раку у пацієнтів, які були активними курцями, колишніми курцями різної тривалості і тими, хто ніколи не палив. Усі дослідження показали, що найбільша різниця в цьому ризику була між тими, хто ніколи не палив, і курцям будь-якого роду; було невелике поліпшення для людей, які нещодавно кинули палити. Пацієнти, які продовжують палити після операції, мали скорочений термін життя в порівнянні з колишніми курцями. Тому рекомендації були побудовані на основі цих даних, зокрема, щодо доцільності інформування пацієнтів про довгострокові ризики паління, обговорення будь-яких особливих оперативних ризиків, пов'язаних з палінням, але не затягувати операції, щоб дати час пацієнтам кинути палити.

Було знайдене лише одне проспективне дослідження низької якості з історичним контролем стосовно передопераційної легеневої реабілітації, тому ГРН вирішила зробити рекомендації для подальших досліджень у цій області.

## Рекомендації щодо подальших досліджень

Дослідження повинні проводитися з перевагою легеневої реабілітації, оптимізації фармакотерапії та розширення програм з відновлення до і після операції. Результати повинні включати смертність, виживанність, легеневі ускладнення, функцію легень та якість життя (в тому числі оцінки EQ-5D). [Нове 2011]

Дослідження повинні проводитися з перевагою відмови від паління незадовго до операції. Оцініть смертність, легеневі ускладнення, функцію легень, якість життя (в тому числі EQ-5D), паління після операції і виживанність. [Нове 2011]

### 5.3. Варіанти радикальної терапії пацієнтів з НДКРЛ

**Клінічне питання:** Що є найбільш ефективним засобом лікування пацієнтів з операбельним НДКРЛ?

Хірургічний метод залишається одним із найефективніших варіатів лікування при НДКРЛ за умови, що рак може бути видалений і це може бути зроблено з прийнятними смертністю та ускладненнями. Доказом ефективності хірургічної резекції у порівнянні з іншими видами лікування НДКРЛ було розглянуто нещодавно в Cochrane Review<sup>3</sup>. Там містяться дослідження, що порівнюють один тип операції (наприклад, обмежену резекцію) з більш радикальною, як правило, відкритою лобектомією. Нові методи лікування, такі як радіочастотні абляції (RFA) і стереотаксичне опромінення тіла (COT), які можуть бути застосовані до резектабельної пухлини, не були порівняні з хірургічним методом, і мало ймовірно, що вони будуть ефективні, за винятком окремих груп пацієнтів, у яких є хороші підстави вважати, що нова терапія може покращити місцеву дію або зменшити токсичність. Ці пацієнти є тими, для яких хірургічний варіант є менш визначеним через або граничну придатність, або граничну резектабельність, або через обидві причини. В цих умовах потрібне чітке розуміння варіантів лікування і готовність пояснити це пацієнтам. Питання оцінки придатності до операції було вирішене раніше, але це не може бути прийнято окремо, адже придатність і лікування, яке пропонується, пов'язані між собою. Хірургічний метод для пізньої стадії захворювання може потребувати більш великого обсягу резекції, що може призвести до більш високої смертності та ускладнень, в той же час, досягнення більш низького показника виживання, ніж для більш ранніх стадій захворювання. В цих умовах перевага операції над іншими методами терапії з лікувальною метою може бути менш помітною. Іншим фактором є хірургічний метод, який був використаний, що впливає на те, чи операція може бути виконана з більшою безпекою, і все ж домогтися повної резекції. Нарешті, вплив різних методів лікування на хірургічний результат може вплинути на рішення щодо пропозиції операції. Британські та європейські настанови<sup>4,5</sup> з відбору пацієнтів для радикального лікування розглядають хірургічні методи, а також конкретні стадії захворювання.

<sup>3</sup> Manser et al., 2010

<sup>4</sup> British Thoracic Society and the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland (2010). Guidelines on the Radical Management of Patients with Lung Cancer. Thorax, 65, supplement III.

#### **Коментар робочої групи:**

*Обсяг оперативного втручання залежить від форми пухлини, її локалізації та поширеності процесу.*

#### 5.3.1. Хірургічні техніки

Найбільш поширеною процедурою, що виконується у Великобританії, є лобектомія (69%). Торакоскопія під контролем відео (VATS) складає лише 2% з цих операцій. Лобектомія має більш низьку смертність, ніж пневмонектомія (2,4% проти 6,2%). Підрахунок кількості

уражених сегментів використовуються для прогнозування післяопераційної функції легень і, отже, ризику виникнення післяопераційної задишки. Це допомагає визначити, чи слід пропонувати операцію. Перфузійна сцинтиграфія також використовується, особливо там, де передбачається пневмонектомія. Субсегментарні і бронхо-ангіопластичні резекції дозволяють видалити менше сегментів і, отже, можуть розширити межі операції.

***Коментар робочої групи:***

*При центральному раку легені (без ознак характерних для стадії ІІІВ) необхідна пуньмонектомія. Летальність при цих операціях в НІР досягає лише 1%. В тих випадках, коли показана пуньмонектомія виконувати лобектомію не рекомендується.*

***Субсегментарні резекції***

Субсегментарні резекції включають клиновидну резекцію і сегментарну резекцію. Клиновидна резекція передбачає видалення пухлини з навколишньою прилеглою нормальною легеневою тканиною, і зовсім не дотримується анатомічних меж, в той час як сегментарна резекція передбачає поділ судин і бронхів на різні анатомічні сегменти. Сегментарна резекція видаляє дренаж лімфатичних судин та вен і, ймовірно, може призвести до більш низького рівня рецидивів, хоча немає жодних доказів стосовно цього. Сегментарна резекція може бути не завжди технічно можливою, і краще всього підходить для лівої верхньої частки і апікального сегменту обох нижніх часток легень.

***Коментар робочої групи:***

*Клиновидна резекція не є типовим видом оперативного втручання, вона рідко використовується, лише при малих розмірах пухлини та відсутності супутньої патології.*

***Бронхо- і ангіопластичні резекції***

Бронхопластичні резекції включають в себе видалення частини головного бронха або *bronchus intermedius* з повним кільцем дихальних шляхів, після чого слідує повторний анастомоз проксимальних і дистальних дихальних шляхів. Ангіопластична резекція включає в себе видалення частини головної легеневої артерії, після чого слідує неперервний анастомоз або реконструкція.

***Операції зі зменшення об'єму легень (ОЗОЛ)***

У хворих з пухлиною в ділянці важкої емфіземи, серія досліджень показала, що хірургічне видалення можливе з поліпшенням якості життя. Тим не менше, немає ніяких рандомізованих досліджень і критерії оцінки не настільки суворі, як для досліджень скорочення об'єму легень у емфіземі. Відбір пацієнтів для цього підходу повинен бути індивідуальним, з урахуванням окремих показань для LVRS і хірургії раку.

***Інтраопераційний відбір зразків біопсійного матеріалу***

Існує значна різниця в практиці відбору біопсійних зразків лімфатичних вузлів конкретної частки легені та систематичним розтином вузлів.

### **5.3.2. Поширення локального процесу**

T3 пухлини вважаються операбельними і, отже, оперативне втручання, як правило, пропонується перш за все пацієнтам, які підходять по іншим критеріям. 7-е видання системи TNM в даний час включає T3 категорію, пухлини діаметром > 7см і пухлини, які мають вузлик в тій же частці. T4 пухлини, як правило, не є операбельними, але можуть бути придатні для променевої терапії. Операції іноді здійснюються для T4 пухлин, але тільки в дуже окремих випадках, і результати повідомляються тільки в обмеженій серії досліджень.



Хірургічне втручання при ураженнях N2 стала предметом цілого ряду клінічних досліджень, як правило, з оперативним в рамках комплексної терапії. N2 ураження включають в себе втягнення в патологічний процес як поодиноких вузлів однієї зони, так і поширення на декілька зон. N2 ураження також описують як "значне" чи "незначне" без чітких визначень. Вірогідно, пухлини, які поширюються тільки на локальну групу N2 вузлів в безпосередній близькості один до одного можуть бути видалені хірургічним шляхом. На жаль, ці дослідження, спрямовані на радикальну терапію при ураженні N2, не класифікували відповідно до підгруп і, отже, питання про те, чи пропонувати радикальні операції, залишається спірним.

5 Brunelli, A., Charloux, A., Bolliger, C.T., Rocco, G., Sculier, J.P., Varela, G., Licker, M., Ferguson, M.K., Faivre-Finn, C., Huber, R.M., Clini, E.M., Win, T., De Ruysscher, D., & Goldman, L. (2009). ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *European Respiratory Journal*, 34, 17-41.

### Рекомендації

- Запропонуйте пацієнтам з НДКРЛ, які медично придатні для радикальної терапії, лобектомію (відкриту або торакоскопічну) як лікування першого вибору. Для пацієнтів з граничною придатністю і меншими пухлинами (T1a-б, N0, M0), розгляньте можливість паренхіматозних органозберігаючих операцій на легенях (сегментектомію або клиновидну резекцію), якщо можливо досягнути повної резекції. [Нове 2011]
- Запропонуйте більш обширне хірургічне втручання (бронхо-ангіопластична хірургія, білобектомія, пневмонектомія) тільки в разі потреби отримати чіткі контури. [Нове 2011]
- Проведіть відбір проб лімфатичних вузлів середостіння або резекцію для всіх пацієнтів, які перенесли радикальне оперативне втручання. [Нове 2011]
- Для пацієнтів з T3 НДКРЛ з ураженням грудної стінки, яким виконують хірургічну операцію, метою є повна резекція пухлини, або екстраплевральна, або резекція грудної стінки en bloc. [2005]

### Коментар робочої групи:

*Обов'язковим є видалення всіх лімфатичних вузлів*

### Клінічні дані

Докази ефективності лікування хворих з операбельним НДКРЛ складаються з Кокранівського систематичного огляду (Manser et al., 2010), РКД (Nosotti et al., 2010) і двох ретроспективних досліджень (Crabtree et al., 2010; Grills et al., 2010). Кокранівський огляд охоплює літературу до жовтня 2009 року стосовно більшості втручань в РІСО з цієї теми (наприклад, РКД, що порівнювало хірургічну резекцію (у тому числі лобектомію, муфтоподібну резекцію, пневмонектомію, сегментектомію або клиновидну резекцію (з або без розтину медіастінальних вузлів)) окремо або в комбінації з іншими видами терапії, фіктивною хірургією, променевою терапією або хіміотерапією, окремо або у поєднанні, у хворих з гістологічно підтвердженим НДКРЛ стадії I-IIIА, і РКД, що порівнювало різні види хірургічної резекції у пацієнтів з гістологічно підтвердженим НДКРЛ стадії I-IIIА). Наш пошук, таким чином, лише покриває літературу з жовтня 2009 року стосовно цих заходів, і також було визначено одне додаткове дослідження (Nosotti et al., 2010). Кокранівський огляд і настанова NICE з діагностики та лікування раку легені (2005) не поширюється на радіочастотну абляцію і стереотаксичну променевою терапію. Отже, окремі повні пошукові дослідження (без дати обмеження) були проведені для таких видів терапії. Були знайдені два ретроспективних дослідження низької якості, які порівнюють стереотаксичне опромінення тіла (СОТ) (Crabtree et al., 2010; Grills et al., 2010), але пошуки не виявили досліджень, які порівнюють радіочастотну абляцію з операцією.

### Хірургічне лікування НДКРЛ

В Кокранівському огляді Manser et al.. (2010) мали на меті 1) визначити, чи покращує хірургічна резекція пухлини, рівень смертності у порівнянні з відсутністю лікування,

променевою терапією або хімотерапією у хворих з ранніми стадіями НДКРЛ, і 2) порівняти ефективність різних хірургічних підходів у покращенні рівня смертності, пов'язаної із захворюванням і від всіх причин, у пацієнтів з ранніми стадіями раку легені. Цей огляд увібрав 13 РКД із загальною кількістю 2290 пацієнтів. Ці РКД, жодне з яких не було високої якості, розглянули загалом 8 різних порівнянь з 1-3 дослідженнями по кожному з цих 8 порівнянь. Результати обох досліджень, що порівнювали хірургічне лікування з променевою терапією для локальних та місцевопоширених стадій I-III НДКРЛ (Morrison et al., 1963) і двох досліджень, що порівнювали хімотерапію плюс операції з променевою терапією при стадії IIIA НДКРЛ (Shepherd et al., 1998; Stephens et al., 2005) були безрезультатними через невеликий розмір вибірки. Warram et al. (1975) порівняли операцію з відсутністю хірургічного втручання у хворих з початково неоперабельним місцевопоширеним раком, який лікувався за допомогою променевої терапії, і виявили, що хоча статистично значима відмінність не була очевидною стосовно 5-річної загальної виживаності та безрецидивної виживаності, респіраторні ускладнення (респіраторні інфекції, променева пневмонія, дихальна недостатність) мали місце у статистично більш значимій кількості випадків у пацієнтів, які зазнали операції, у порівнянні з пацієнтами, які не отримали операції. Три РКД порівнювали ефективність хімотерапії з подальшою операцією з хімотерапією з наступною променевою терапією при стадії IIIA НДКРЛ (Johnstone et al., 2002; Stathopoulos et al., 1996; van Meerbeeck et al., 2007). Ці дослідження, однак, не об'єднані в мета-аналіз у зв'язку з клінічною та статистичною неоднорідністю. Дослідження, проведене Johnstone et al. (2002), було припинено достроково через дослідження II фази, які продемонстрували можливість одночасної передопераційної хіміопроменевої терапії у пацієнтів і, отже, результати непереконливі.

Stathopoulos et al. (1996) виявили, що значно більша кількість пацієнтів, які отримали хірургічне лікування, були живими впродовж 5 років, ніж пацієнти, які отримали променеву терапію, а не оперативне втручання. Van Meerbeeck et al. (2007) не виявили статистично значущих відмінностей у 5-річній загальній виживаності і безрецидивної виживаності між процедурами. Хоча Albain et al. (2003) не виявили статистично значущих відмінностей у загальній виживаності між пацієнтами, які отримали одночасно хімотерапію і повний курс променевої терапії, і пацієнтами, які отримували індукційну хімотерапію і променеву терапію з наступною операцією, безрецидивна виживаність була довшою у групі індукційної хіміопроменевої терапії + операція в порівнянні з групою повного курсу хіміопроменевої терапії. Випадки 3 і 4 ступеня езофагіту були значно вищими в групі повного курсу хіміопроменевої терапії в порівнянні з групою хіміопроменевої терапії + операція. Інші токсичні ефекти значно не відрізнялися між цими двома групами. Одне дослідження, що порівнювало обмежену резекцію (клиновидну резекцію або сегментектомію) з лобектомією на стадії IA периферичного НДКРЛ (Ginsberg et al., 1995), не виявило статистично значущих відмінностей між групами в 5-річній виживаності або рівні смертності від раку. Тим не менше, частота рецидивів на людину/рік була статистично вищою у групі обмеженої резекції, ніж у групі лобектомії. Частота нелокальних рецидивів суттєво не відрізнялися між групами. Sugi et al. (2000) порівняли лобектомію з торакоскопічною операцією під відеоспостереженням (VATS) зі звичайною лобектомією на стадії I НДКРЛ і виявили, що 3 - і 5-річна виживаність не відрізнялися між групами пацієнтів. Слід, однак, відзначити, що 13% відкритої групи і 8% групи VATS мали більш розвинену стадію захворювання, ніж стадія I під час операції, і два пацієнти у групі VATS мали ДКРЛ, але вони були виключені з аналізу.

Мета-аналіз трьох досліджень, які порівнювали повний розтин медіастінальних лімфатичних вузлів (ПРМЛВ) з систематичним відбором зразків медіастінальних лімфатичних вузлів у пацієнтів з операбельним НДКРЛ (Izbicki et al., 1998; Sugi et al., 1998; Wu et al., 2002), показав значне зниження ризику смерті в групі, яка проходила ПРМЛВ (відношення ризиків 0,63), значне скорочення будь-якого рецидиву раку (місцевого або віддаленого) у групі ПРМЛВ (відносний ризик 0,79), що в основному, було спричинене зниженням кількості віддалених рецидивів (відносний ризик 0,78), і жодної різниці між групами в 30-денній оперативній смертності. Izbicki et al., (1998) повідомили про відсутність відмінностей у виживаності без ознак захворювання між групами з медіаною спостереження до 47,5 місяців. Об'єднані аналізи

післяопераційних ускладнень, що були повідомлені Izbicki et al., Sugi et al. (1998), показали, що витік повітря впродовж більше п'яти днів значно частіше зустрічався у пацієнтів з групи ПРМЛВ (відносний ризик 2,94). Усі інші зареєстровані післяопераційні ускладнення не мали суттєвих відмінностей між групами відбору проб і розсічення. Nosotti et al. (2010) порівняли м'язову органозберігаючу торакотомію (MOT, N = 50) із задньобочковою торакотомією (ЗБТ, N = 50) у пацієнтів, направлених на лобектомію для стадії I або II НДКРЛ, і виявили, що жоден з результатів не відрізнявся між групами, за винятком тривалості післяопераційного перебування, які були коротші у групі з MOT, ніж у групі з ЗБТ, і споживання знеболюючих препаратів впродовж перебування в лікарні і наступних двох тижнів, яке було вищим у групі з ЗБТ, ніж у пацієнтів з MOT.

## **SIGN 80 Management of patients with lung cancer**

### **Належна практика при хірургічному лікуванні раку легені**

▼ Хірургічне лікування раку легені повинно здійснюватися у великих центрах торакальної хірургії торакальними хірургами, які проводять такі операції в повсякденній практиці.

▼ Відділення грудної хірургії повинні мати відповідних фахівців до і після операції, у тому числі торакальних лікарів, анестезіологів, рентгенологів, фахівців медсестер і патологоанатомів, колом інтересів яких є легеневі захворювання.

▼ Центри торакальної хірургії повинні:

- мати відділення високого рівня з турботливим персоналом та адекватними засобами моніторингу
- мати доступ до відділення інтенсивної терапії
- мати ефективний зв'язок з онкологами і географічно віддаленими лікарями, які направляють хворих.

▼ Плани лікування повинні представлятися після обговорення випадку на засіданні мультидисциплінарної команди.

▼ Висновки за зразками, взятими під час хірургічної резекції, робить гістопатолог відповідно до класифікації пухлин легені і плеври ВООЗ і мінімальних даних висновків гістопатології Королівського коледжу патологів.

## **NICE CG 121. The diagnosis and treatment of lung cancer (update)**

### ***Стереотаксична променева терапія (COT)***

Crabtree et al. (2010) виявили, що серед групи пацієнтів з клінічною стадією I НДКРЛ значно більше таких, які отримали хірургічне лікування і були живі впродовж 3-х років, ніж в групі пацієнтів, які отримали COT. Групи по лікуванню не розрізнялися стосовно 3-річної виживаності з раком чи з локальним контролем. Коли аналіз досліджень був обмежений пацієнтами з клінічною стадією IA, 3-річна безрецидивна виживаність не розрізнялася між групою COT (N = 57) і групою після хірургічного втручання (N = 288), але пацієнти після операції досягли значно вищих показників локального контролю через 3 роки в порівнянні з COT пацієнтами. Аналіз пацієнтів з клінічною стадією IB не виявив відмінностей в 3-річній виживаності без ознак захворювання або в локальному контролі між пацієнтами COT (N = 19) і групі після оперативного втручання (N = 174). В окремій серії аналізів автори спробували розглянути базові відмінності між групами за віком, клінічною T-стадією, супутніми захворюваннями та % прогнозованого ОВФ1 і DLCO шляхом зіставлення пацієнтів після операції з пацієнтами після COT. Наступні аналізи із зіставлення пацієнтів не виявили відмінностей між групами щодо загальної виживаності, виживаності, пов'язаної із захворюванням чи локальним контролем. Не було жодних смертей, пов'язаних із лікуванням, внаслідок COT, хоча деякі інші ускладнення були пов'язані з лікуванням. В операційній групі оперативна смертність склала 15/462 пацієнтів і 179/462 пацієнтів зазнали ускладнень, пов'язаних з хірургічним втручанням.

Grills et al. (2010) повідомили, що рівень свободи від будь-якої невдачі, виживаності з урахуванням етіології, віддалених метастазів і місцевих, поширених та місцево-поширених рецидивів не розрізнявся між пацієнтами зі стадією I НДКРЛ, які отримали лікування або СОТ, або клиновидну резекцію, але загальна виживаність була значно вищою в операційній групі пацієнтів, ніж у пацієнтів, які отримали СОТ. Друга група досліджуваних, яка виключала пацієнтів з pT4, синхроною первинною біопсією або без неї, показала аналогічні результати, за винятком випадків місцево поширеного процесу, який в даний час був значно вищим у пацієнтів, які перенесли оперативні втручання. Багатомірний аналіз показав, що у пацієнтів, які отримали СОТ, значущими предикторами віддалених метастазів були плоскоклітинна гістологія і наявність супутньої первинної пухлини, і у пацієнтів, які отримали клиновидну резекцію, значущими предикторами віддалених метастазів була інвазія вісцеральної плеври стадії IV. Крім того, у всіх пацієнтів, вік > 71 років був достовірним предиктором загальної виживаності. Жодних смертей, пов'язаних з лікуванням, не спостерігалось, як наслідок обох видів лікування, але декілька небажаних ускладнень були характерні для обох процедур.

### **Економічна оцінка у сфері охорони здоров'я**

ГРН зазначила, що існують два можливих економічних питання з цієї теми. По-перше, що є найбільш економічно ефективним хірургічним лікуванням для пацієнтів, яким можна виконати оперативне втручання? По-друге, чи операція є економічно ефективною для граничних пацієнтів в порівнянні з променевою терапією? Економічний аналіз повинен спробувати кількісно оцінити компроміс між більш ефективним відбором хворих для хірургічного втручання (в результаті поліпшення результатів для меншості хворих) та затримками у лікуванні всіх пацієнтів і вищою смертністю в результаті операції більш ризикованих хворих. Однак ГРН усвідомлювала, малоімовірно, що будуть знайдені рандомізовані клінічні дослідження високої якості, щоб надати достатньо інформації для такого економічного аналізу. Ця тема, таким чином, не розглядалася як пріоритетна для економічного аналізу через питання реалізації.

### **Уточнення**

Ці рекомендації засновані головним чином на Кокранівському систематичному огляді, який виявив відсутність даних якісних досліджень на підтримку резекції по відношенню до інших видів лікування. Природна виживаність з раком легені I стадії, який не лікується, є низьким (Raz et al. 2007). Рання стадія (I і II) раку легені, якщо операбельна, пов'язана з довгостроковою виживаністю, про що свідчать останні дані, отримані з Сьомого проекту IASLC, але хірургія сприймається як метод вибору на основі консенсусу, а не через дослідження високої якості. Вища стадія (а саме IIIA N2) має кращу базу даних з двох рандомізованих досліджень, які не продемонстрували жодних особливих переваг операції по відношенню до хіміопроменевої терапії. Тим не менше, виживаність в хірургічних групах залишається прийнятною і є альтернативою цьому лікуванню. Поки ще занадто рано говорити про те, чи СОТ є гарною альтернативою для хірургії і чи може стати основою рандомізованого дослідження.

### **Рекомендації щодо подальших досліджень**

Пацієнти з «незначною» зоною ураження N2 повинні розглядатися для випробування хірургічного методу з або без комплексного лікування. Результати повинні включати в себе смертність і 5-річну виживаність. [Нове 2011]

Оцініть пацієнтів, яким можна виконати радикальне оперативне втручання, для залучення до дослідження різних методів лікування включіть оцінку економічної ефективності. [Нове 2011]

Розгляньте дослідження економічної ефективності різних хірургічних стратегій. [Нове 2011]

## 5.4. Променева терапія

Променева терапія з лікувальною метою означає дистанційну променевоу терапію, яка зазвичай застосовується у вигляді 1 фракції на день (зазвичай 1,8 – 2 Гр на фракцію), 5 днів на тиждень, впродовж 5 - 7 тижнів. Декілька інших графіків фракціонування були розроблені як на емпіричній основі, так і зовсім нещодавно, використовуючи різні радіобіологічні властивості пухлини і нормальних тканин, і це показано в таблиці 5.1 нижче.

Таблиця 5.1

### Графіки фракціонування, що використовуються на практиці у променевої терапії

	Фракції	Доза,Гр	*/доба	Тижні
Звичайний курс	****оо****оо****оо****оо****оо****оо**	2	1	6-7
Розщеплений курс	****оо****оооооооооооооооо****оо****	>2	1	>5
Гіпофракціонований	****оо****оо****оо****	>2	1	<5
Гіперфракціонований	****оо****оо****оо****оо****оо****	1-1,3	2	6
CHART	****оо****оо****оо****	1,5	3	2
	****оо****оо****оо****			
	****оо****оо****оо****			
HART	****оо****оо****	1,6	3	2,5
	****оо****оо****			
	****оо****оо****			

Здатність давати високі дози опромінення на пухлини легень потребує точного визначення діагнозу раку і відомості про загальний стан для планування процесу лікування. Якість планування і проведення лікування має істотний вплив на майбутнє хворих з НДКРЛ. Дані досліджень зі звіту 1980 року про результати лікування, які використовували двовимірне (2D) планування з налаштуваннями, перевіряються звичайним моделюванням. Ці методи були, як правило, засновані на розмірі поля з поганим визначенням анатомічних і пухлинних меж і можуть дати лише обмежену інформацію про справжню дозу опромінення, що надходить до пухлини і оточуючих нормальних тканин. У 1990-х роках прогрес області обробки зображень та комп'ютерних технологій призвів до появи 3-D конформної променевої терапії, яка була спрямована на підгонку великого обсягу дози безпосередньо до цілі, забезпечуючи при цьому низькі дози в нормальних тканинах. Технічні досягнення, що необхідні для проведення 3-D конформного лікування, тривають з початку століття з розвитком інтенсивної модульованої променевої терапії (IMRT), 4-D планування (облік руху пухлини за дихальним циклом) і проведення СОТ на ранніх стадіях НДКРЛ. Використання цих методів підвищило точність проведення лікування і дозволило знизити заплановані межі опромінення навколо пухлини, що дозволило щоденні зміни в плані лікування. Це скорочення меж має потенціал, щоб звести до мінімуму ушкодження нормальних тканин, зокрема, пневмонії, та дозволяє більш високі дози опромінення пухлини. Навпаки, будь-яке скорочення меж потребує надійної системи забезпечення якості з метою підтвердження того, що лікування здійснюється відповідно до плану та зберігається безпека.

Променева терапія підходить для лікування широкого кола хворих на НДКРЛ. Радикальна променева терапія може бути методом лікування на вибір хворим на ранню стадію раку легень і супутні захворювання, які представляють високий ризик хірургічних втручань або де пацієнт робить усвідомлений вибір проти операції. Променева терапія з потенційно лікувальною метою також може бути надана пацієнтам з місцево-поширеним НДКРЛ зазвичай у комбінації з хімотерапією, а іноді й хірургічним втручанням.

Пізні ефекти лікування (наприклад, фіброз легенів, радіаційний мієліт) розвиваються впродовж декількох місяців після опромінення, є незворотними і здатні викликати серйозні

ускладнення для пацієнта. Саме ризик цих віддалених наслідків в даний час обмежує дозу, що поставляється в легені, і сумарна доза є основним фактором, який береться до уваги. Тим не менше, ризик віддалених наслідків підвищується за рахунок збільшення обсягів лікування і розмірів фракції. Тяжкість променевих реакцій залежатиме від фізичного стану пацієнта, наявності супутніх захворювань і неоднорідного розподілу дози по органу або нормальній тканині.

### 5.4.1. Оцінка пацієнтів для радикальної променевої терапії

Придатність пацієнтів для радикальної променевої терапії залежить від ряду факторів, включаючи стадію і загальний стан. Клінічні онкологи визнають необхідність обережності у пацієнтів з низьким ОФВ1.

На практиці, при плануванні конформної променевої терапії, 3-D системи планування створюють гістограми доза-об'єм (DVH), щоб отримати графічне представлення дози через запланований об'єм мішені (PTV), а також нормальних тканин, у тому числі легень, стравоходу, серця і спинного мозку. DVH може бути використана для оцінки різних планів лікування та допомоги вибору найбільш підходящого на основі охоплення PTV і збереження нормальних тканин. Крім того, параметри DVH дають можливість прогнозувати променево пневмонію, в основі якої доза з обмеженням токсичності.

Доброю практикою є заохочення пацієнтів кинути палити під час проведення радикальної променевої терапії.

#### Рекомендації

- Радикальна променево терапія показана пацієнтам з I, II або III стадією НДКРЛ із задовільним загальним станом (BOOЗ, 0, 1) або при наявності захворювань, при яких можна здійснювати променево терапію без невиправданого ризику ураження нормальних тканин<sup>6</sup>. [2005]
- Всі пацієнти повинні пройти функціональні легеневі тести (включаючи об'єм легень та трансфер фактору) перед проведенням радикальної променевої терапії НДКРЛ. [2005]
- Пацієнтам з поганою легеневою функцією, але які за іншими показниками підходять для радикальної променевої терапії, слід пропонувати радіотерапію за умови, що обсяг опромінення легені невеликий. [2005]
- Пацієнтам з I або II стадією НДКРЛ, які з медичної точки зору неоперабельні, але підходять для радикальної променевої терапії, пропонують режим CHART. [2005]
- Пацієнти, які отримують радикальну променево терапію, повинні бути частиною національної програми контролю якості<sup>7</sup>. [Нове 2011]

#### Рекомендації щодо подальших досліджень

Дослідження повинні бути розглянуті стосовно ескалації дози в променевій терапії, в тому числі СОТ. Результати повинні включати в себе смертність, легеневі ускладнення, оцінки легеневої функції і якості життя (в тому числі оцінки EQ-5D). [Нове 2011]

Дослідження повинні проводитися стосовно того, чи пацієнти з НДКРЛ з поганою легеневою функцією мають кращі показники виживаності, захворюваності і якості життя, коли отримують радикальну променево терапію порівняно з відсутністю лікування або отримання хіміотерапії або хіміо-променевої терапії. [2005]

<sup>6</sup> The GPH recognises that radiotherapy techniques have advanced considerably since the 2005 guideline and centres would reasonably wish to offer these techniques (including SBRT and 4-D planning) to patients. These treatments have the advantage of reducing the risk of damage to normal tissue (estimated by using measurements such as V20).

## 5.4.2. Радикальна променева терапія при стадії IIIA і IIIB НДКРЛ

Без лікування пацієнти зі стадією IIIA і IIIB НДКРЛ мають поганий прогноз. У цьому розділі ми дослідили ефективність лише радикальної променевої терапії у цих пацієнтів, придатність різних груп пацієнтів для цього лікування і пов'язані з ним ускладнення.

Деякі з доказів, на яких засновані рекомендації, включають невелику кількість пацієнтів зі стадією I і II. Незважаючи на те, що дані по цих пацієнтам не можуть бути відділені, цифри є незначними і вплив на результат навряд чи буде значним.

### Рекомендації

- Пацієнтам зі стадіями IIIA або IIIB НДКРЛ, які можуть отримувати променеву терапію і хто не може перенести або не бажає хіміотерапію, слід запропонувати CHART схеми лікування. [2005]
- Якщо CHART неможливо виконати, повинна бути запропонована фракціонована променева терапія в дозі 64-66 Гр за 32-33 фракції на добу 6 1/2 тижнів, або 55 Гр за 20 фракцій впродовж 4 тижнів. [2005]

## 5.5. Комбіноване лікування НДКРЛ

### Клінічне питання: Комбіноване лікування для пацієнтів з НДКРЛ

Хоча хворі на НДКРЛ можуть отримати користь від лікування лише хірургічним методом або променевою терапією, показник виживання залишається низьким. Дані, які були переглянуті для настанови з раку легені 2005 року, дозволяють припустити, що поліпшення виживаності може бути отримане за рахунок комбінації методів лікування. У 2005 році настанова визначила ряд термінів, які використовуються в даному розділі. (Див. таблицю 5.2) Важливо розрізнити неoad'ювантну терапію (як правило, хіміотерапію) та комбіновану хіміопротерапію від первинної хіміотерапії. В обох попередніх випадках (неoad'ювантна і комбінована) метою додавання хіміотерапії є підвищення ефективності лікування шляхом хірургічного втручання або променевої терапії. Метою первинної хіміотерапії є пониження стадії пухлини, які при початку лікування не можуть розглядатися для радикальної терапії, але зі зменшенням об'єму пухлина може бути потенційно придатною для радикального лікування.

Таблиця 5.2

### Визначення хіміотерапії та променевої терапії

Терміни для опису хіміотерапії та променевої терапії	Опис
Індукційна хіміотерапія	Загальний термін, який включає в себе неoad'ювантну хіміотерапію та первинну хіміотерапію
Ад'ювантна хіміотерапія або променева терапія	Лікування після радикальної операції або променевої терапії, у спробі поліпшити показник ефективності лікування
Неoad'ювантна хіміотерапія	Хіміотерапія до планової операції або променевої терапії у пацієнтів з потенційно виліковним захворюванням на початку лікування
Комбінована хіміопротерапія	Лікування, яке призначається пацієнтам, які підходять для потенційно лікувальної променевої терапії на початку лікування, і лікування проводиться або

	послідовно, або паралельно
Первинна хіміотерапія	Хіміотерапія надається пацієнтам, які на початку лікування не вважалися придатними для операції або променевої терапії, тому що пухлина занадто велика або є неоперабельною. Хіміотерапія дається з метою зниження стадії пухлини, щоб потім можна було приступити до лікування з лікувальною метою. Показники виживаності і частота відповіді значно нижча у цій ситуації

Існує розходження у визначенні і тлумаченні термінів «операбельний» і «неоперабельний» по відношенню до перед-і післяопераційного лікування. Він може відноситися до первинної пухлини в грудях, яка технічно є неоперабельною на момент операції або біологічно неоперабельною через те, що вузли або метастази в інших органах повинні бути залишені позаду, що означає, що видалення пухлини не впливає на перебіг хвороби пацієнта. Крім того, часто неясно, чи класифікація пацієнтів на операбельних або неоперабельних відноситься до статусу пацієнта під час початку лікування або після первинної хіміотерапії. Таким чином, терміни «операбельний» і «неоперабельний» повинні бути використані стосовно можливості хірурга видалити всі тканини пухлини в повному обсязі.

Одним із труднощів при розгляді досліджень комбінованої терапії є застосування різних методів для відбору пацієнтів зі значною неоднорідністю клінічного статусу. Хоча деякі дослідження використовували радіологічний (клінічний) метод визначення стадії з КТ і ПЕТ, інші використовували хірургічний (патогістологічний) метод визначення стадії з медіастиноскопією. У цьому розділі ми дослідили докази комбінованого лікування хворих з НДКРЛ з наявністю двох або більше умов. Були включені різні комбінації і лікування.

### 5.5.1. Комбінована хіміопроменева терапія

На НДКРЛ припадає понад 85% випадків раку легені і близько 40% пацієнтів з НДКРЛ матимуть неоперабельне місцевопоширене захворювання. До 1990-х років високі дози фракційної променевої терапії були стандартним методом лікування хворих з задовільним статусом, хвороба яких могла піддаватися радикальній променевої терапії. Тим не менш, лікувальний потенціал цієї променевої терапії є низьким, і більшість пацієнтів помирають від неконтрольованого місцевого або дисемінованого захворювань. Таким чином, хіміотерапія використовується в якості системного лікування для контролю мікрومتастазів. Крім того, багато агентів хіміотерапії мають радіосенсибілізуючу дію і дає можливість контролювати місцевопоширений процес.

Хіміопроменева терапія в даний час є основним підходом до радикальної терапії пацієнтів з НДКРЛ, коли хірургічне втручання не підходить. Залишається неясним, як найкраще поєднати ці два підходи, але поєднання прискореної фракційної променевої терапії з хіміотерапією є потенційно продуктивною сферою наукових досліджень.

### 5.5.2. Хірургія з або без інших методів терапії

Незважаючи на повне радикальне видалення пухлини за допомогою хірургічної резекції, проект визначення стадії IASLC показав, що 5-річна виживаність все ще становить близько 70% для стадії IA, 40% для стадії II і ще менше для стадії III. Таким чином, навіть в обраній групі пацієнтів, які підходять для радикального оперативного втручання, існує високий ризик місцевих і віддалених рецидивів. Ад'ювантне лікування з або без хіміотерапії, або променевою терапією було використане, щоб спробувати покращити результати після операції. Згодом був розроблений ряд великих рандомізованих досліджень, щоб вивчити ці питання і, зокрема, більш чітко визначити підгрупи пацієнтів, які, швидше за все, отримають будь-яку вигоду, а також визначити найбільш ефективні комбінації хіміотерапії. Крім того, дослідження також були



розроблені, щоб перевірити теоретичні переваги хіміотерапії до операції. Клінічне обґрунтування неoad'ювантної терапії включає три компоненти:

- зменшення первинного раку, що робить наступні операції легшими, більш обмеженими і більш ефективними
- потенційні мікрометастази розглядаються на початку лікування
- інгібування можливого впливу на резидуальну пухлину факторів росту, звільненими під час операції.

### Рекомендації

- Запропонуйте пацієнтам зі стадією I-III НДКРЛ, які не підходять для оперативного втручання, обстеження у клінічного онколога, який спеціалізується на торакальній онкології, для проведення радикальної променевої терапії з. [Нове 2011]
- Розгляньте можливість проведення хіміопроменевої терапії для пацієнтів зі стадією II або III НДКРЛ, які не підходять для хірургії. Збалансуйте потенційні вигоди виживаності з ризиком додаткової токсичності. [Нове 2011]
- Забезпечте, аби усі пацієнти, потенційно придатні для комплексного лікування (хірургія, променева терапія і хіміотерапія в будь-якому поєднанні), були обстежені спеціалістом з торакальної онкології і торакальним хірургом. [Нове 2011]
- Запропонуйте післяопераційну хіміотерапію хворим з задовільним статусом (ВООЗ 0 або 1) і T1-3 N1-2 M0 НДКРЛ. [Нове 2011]
- Розгляньте можливість проведення післяопераційної хіміотерапії хворим із задовільним статусом (ВООЗ 0 або 1) і T2-3 N0 M0 НДКРЛ з пухлинами більше 4 см в діаметрі. [Нове 2011]
- Запропонуйте комбінацію хіміотерапії на основі цисплатину для ад'ювантної хіміотерапії. [Нове 2011]
- Для пацієнтів з НДКРЛ, які підходять для операцій, не пропонуйте неoad'ювантну хіміотерапію поза межами клінічного дослідження. [Нове 2011]
- Забезпечте, аби пацієнти отримували детальне обговорення ризиків і переваг ад'ювантної хіміотерапії. [Нове 2011]

### Клінічні дані

#### *SMART/HART проти променевої терапії (ПТ) з лікувальною метою / послідовна хіміотерапія / паралельна хіміопроменева терапія ± індукційна хіміотерапія:*

В одному з досліджень низької якості було розглянуто ефективність індукційної хіміотерапії + прискореної гіперфракційної променевої терапії (HART) у порівнянні з ефективністю індукційної хіміотерапії + стандартної ПТ один раз в день у пацієнтів зі стадією IIIA і IIIB НДКРЛ (Belani et al., 2005). Загальна виживаність, безрецидивна виживаність, реакція і поширеність 3 стадії і токсичність не розрізнялися між групами.

#### *Паралельна хіміопроменева терапія в порівнянні з лише променевою терапією з лікувальною метою*

Пошук визначив оновлений Кокранівський огляд з мета-аналізом, який порівнював ефективність паралельного лікування хіміопроменевою терапією з лише радикальною променевою терапією (O'Rourke et al., 2010 [оригінальний Кокранівський огляд (Rowell & O'Rourke, 2004) був включений у настанову 2005 року]). Систематичний огляд включав в цілому 2728 пацієнтів з 19 досліджень і виявив, що в порівнянні з променевою терапією (ПТ) паралельна хіміопроменева терапія була пов'язана з довшою виживаністю, довшою безрецидивною виживаністю захворювання, а також з більш високими показниками гострого езофагіту, нейтропенії і анемії. Рівень смертельних випадків від лікування, гострого пневмоніту, фіброзу легень і пізнього езофагіту не відрізнялися між групами лікування. Тим не менше, деякі з цих аналізів були відзначені неоднорідністю між дослідженнями і результати, таким чином, необхідно інтерпретувати з обережністю. Аналіз підгруп також виявив, що в

порівнянні з лише ПТ одночасна хіміопроменева терапія була пов'язана з більш тривалою виживаністю при розгляді лише досліджень з використанням хіміотерапії на основі платини, хіміотерапії на основі таксану, тижневої хіміотерапії, 2-4 тижневої хіміотерапії, ПТ один раз в день, ПТ високої дози і досліджень з подальшим наглядом  $\geq 22$  місяців або невизначеної тривалості, відповідно. Подальші аналізи підгруп, що розглядають лише випробування, які використовують щоденну хіміотерапію, низькі дози цисплатину / карбоплатину, високі дози цисплатину / карбоплатину, подальший нагляд  $<22$  місяців, ПТ два рази на день ПТ високої дози, відповідно, не виявили, що виживаність відрізнялася між групами з паралельною хіміопроменевою терапією і лише ПТ. Тим не менше, ці аналізи підгруп в багатьох випадках відзначені гетерогенністю між дослідженнями, які ставлять під загрозу цілісність висновків, і докази, представлені цим систематичним оглядом, можна вважати лише середньої якості.

### ***Паралельна хіміопроменева терапія проти послідовної хіміопроменевої терапії***

Одне РКД (Belderbos et al., 2005) і один Кокрановський огляд з мета-аналізом (O'Rourke et al., 2010 [оригінальний Кокрановський огляд (Rowell & O'Rourke, 2004) був включений у настанову 2005 року]) досліджували ефективність паралельної хіміопроменевої терапії у порівнянні з послідовною. РКД, яке надало докази низької якості і включало 158 пацієнтів, не виявило відмінностей у виживаності, виживаності без прогресування захворювання або між групами паралельної хіміопроменевої терапії та послідовної. O'Rourke et al. (2010), які включили 1024 пацієнтів з 6 досліджень у мета-аналіз, виявили довшу тривалість життя у хворих, які отримали паралельну хіміопроменеву терапію в порівнянні з послідовною, але ніяких відмінностей у виживаності без прогресування між групами паралельної хіміопроменевої терапії та послідовної не було виявлено. O'Rourke et al. (2010) не виявили ніяких відмінностей у лікуванні смертельних випадків, пов'язаних з лікуванням анемії, гострого пневмоніту або нейтропенії між схемами опромінення, але паралельна хіміопроменева терапія була пов'язана з більш високими показниками гострого запалення стравоходу. Аналіз підгруп також виявив, що в порівнянні з послідовною хіміопроменевою терапією, паралельна хіміопроменева терапія була пов'язана з більш тривалою виживаністю при розгляді лише випробувань з довгостроковим подальшим спостереженням. Подальші аналізи підгруп, що розглядають лише дослідження, які включають подальший нагляд  $<22$  місяців або використовують високі дози ПТ, не виявили відмінностей у виживаності між групами паралельної хіміопроменевої терапії та послідовної. Однак слід зазначити, що неоднорідність була очевидною між дослідженнями в деяких із зазначених вище аналізів, що ставить під сумнів висновки.

### ***Лише хірургічний метод проти неoad'ювантної хіміотерапії + операція***

Пошук визначив три РКД (Felip et al., 2010; Gilligan et al., 2007; Mattson et al., 2003) і два мета-аналізи (Burdett et al., 2007; Song et al., 2010), що порівнювали ефективність операції та ефективність неoad'ювантної хіміотерапії з подальшою операцією (Burdett et al., 2007; Felip et al., 2010; Gilligan et al., 2007; Song et al., 2010) або операцію/лікувальну ПТ (Mattson et al., 2003). Burdett et al. включили 988 пацієнтів з 7 досліджень в мета-аналіз виживаності, що показав виживаність у хворих, які отримували хіміотерапію + операцію, у порівнянні з пацієнтами, які отримували тільки хірургічне лікування (співвідношення ризиків 0,82). Однак, цей результат не досяг статистичної значущості, коли дані з дослідження Gilligan et al. (2007) були додані до мета-аналізу. Mattson et al. (2003) та Felip et al. (2010) також не виявили статистично значущих відмінностей у виживаності між групою хіміотерапія + операція і групою лише з хірургічним лікуванням. Тим не менше, у мета-аналізі, який включав всі дані, проаналізовані Burdett et al. (2007), дані Gilligan et al. (2007), а також дані з додаткових 5 досліджень (всього  $N_s = 1637$  і  $1587$  в групах неoad'ювантної терапії і хірургічного втручання відповідно), Song et al. (2010) виявили, що пацієнти, які отримали неoad'юванту хіміотерапію, зазнали більшої загальної виживаності ніж пацієнти, які отримували тільки хірургічне лікування. Ця перевага для виживаності утримується, якщо лише пацієнти з III стадією включені в аналіз, але цей результат скомпрометований неоднорідністю між дослідженнями. Burdett et al. (2007 p.)

включили в мета-аналіз 457 хворих з 3 досліджень без прогресування і виявили, що неoad'ювантна хіміотерапія була пов'язана з більш тривалою виживаністю без ознак захворювання (співвідношення ризиків 0,78), однак, існувала гетерогенність між дослідженнями в цьому аналізі, що ставить під сумнів результати, і ні Felip et al. (2010), Gilligan et al. (2007), ні Mattson et al. (2003) не виявили ніяких відмінностей у безрецидивній виживаності між групами лікування. Gilligan et al. (2007) також повідомили, що якість життя не відрізнялася між групами лікування, крім функціональних можливостей через 6 місяців, яка знизилася у неoad'ювантній групі.

### *Лише хірургія проти хірургії + ад'ювантна хіміотерапія*

П'ять систематичних оглядів з мета-аналізами (Auperin et al., 2010; Berghmans et al., 2005; Bria et al., 2009; Namada et al., 2005; Notta et al., 2004), один мета-аналіз п'яти найбільших досліджень ад'ювантної хіміотерапії на основі цисплатину (Douillard et al., 2010) і чотири РКД (Felip et al., 2010; Ichinose et al., 2003; Ou et al., 2010; Wang et al., 2007) досліджували ефективність лише операції в порівнянні з операцією+ад'ювантна хіміотерапія. Систематичні огляди були середньої якості і було істотне перекриття між дослідженнями, включеними в ці мета-аналізи. Auperin et al. (2010) включили індивідуальні дані 8447 пацієнтів і виявили, що операція в поєднанні з ад'ювантною хіміотерапією була пов'язана з більш тривалою виживаністю (співвідношення ризиків = 0,86) в порівнянні з тільки хірургічним лікуванням. Результати також показують, що пацієнти, які отримували ад'ювантну хіміотерапію, зазнали більш тривалу безрецидивну виживаність з більшим часом для місцевопоширених та віддалених метастазів, проте неясно, чи ці аналізи відзначені значною неоднорідністю між дослідженнями, і отже, результати не можуть бути повністю оцінені. Berghmans et al. (2007 р.) включили 7644 пацієнтів з 19 досліджень і виявили, що ад'ювантна хіміотерапія була пов'язана з більш тривалою виживаністю (співвідношення ризиків = 0,84), і ця перевага для виживаності утримується лише, коли у мета-аналіз включаються дослідження з використанням хіміотерапії на основі платини, дослідження з використанням тегафур + урацил хіміотерапії, дослідження без післяопераційної ПТ або дослідження з післяопераційною ПТ. Bria et al. (2009) включили 13 досліджень з загальною кількістю 7334 пацієнтів і так само виявили, що ад'ювантна хіміотерапія має перевагу для виживаності, хоча цей результат ставиться під сумнів через неоднорідність дослідження. Додаткові мета-аналізи, що включають лише дослідження з мінімум 100 пацієнтами, і лише дослідження пацієнтів з I стадією за відсутності неоднорідності між дослідженнями, припустили, що ад'ювантна хіміотерапія пов'язана з певною перевагою для виживаності.

Bria et al. (2009) також виявили, що більш тривала безрецидивна виживаність пов'язана з ад'ювантною хіміотерапією, але також у цьому випадку було виявлено дослідження, скомпрометоване неоднорідністю дослідження. Обмеження мета-аналізу дослідженнями з принаймні 100 пацієнтами, однак, дозволяє припустити, що ад'ювантна хіміотерапія пов'язана з більш тривалою безрецидивною виживаністю.

Крім того, одне з включених досліджень повідомляло, що деякі аспекти якості життя поступалися в якості у пацієнтів ад'ювантної хіміотерапії через 3 місяці, а через 9 місяців якість життя груп лікування відрізнялися і перевагами, і недоліками ад'ювантної хіміотерапії. Douillard et al. (2010) провели мета-аналіз індивідуальних даних пацієнтів з п'яти найбільших досліджень (див. наступний розділ) і повідомили, що пацієнти, які отримували ад'ювантну хіміотерапію, що складалася з цисплатину + вінорельбіну, мали більш тривалу виживаність, ніж обидві групи пацієнтів, які не отримували хіміотерапію, а також ніж пацієнти, які отримували інші комбінації ад'ювантної хіміотерапії. Ці інші комбінації хіміотерапії не впливають значно на виживаність. Подібні аналізи безрецидивної виживаності показали, що лікування цисплатином + вінорельбіном було пов'язано з більш тривалою безрецидивною виживаністю, ніж відсутність ад'ювантної хіміотерапії або інші комбінації ад'ювантної хіміотерапії.

Інші комбінації хіміотерапії були, однак, пов'язані з певними перевагами безрецидивної виживаності. Результати також показали, що ад'ювантна хіміотерапія була пов'язана з більшою кількістю смертей не від раку в перші 6 місяців спостереження, незалежно від комбінації

хіміотерапії. За весь період подальшого спостереження у пацієнтів, які отримували цисплатин + вінорельбін, не відрізнялися від відповідних контрольних пацієнтів за рівнем смертельних випадків, не пов'язаних з раком; проте пацієнти, які приймали цисплатин + вінорельбін, зазнали менше смертей, пов'язаних з раком. Пацієнти, які отримували інші комбінації хіміотерапії, зазнали значно вищий рівень смертельних випадків, не пов'язаних з раком, у порівнянні з відповідною контрольною групою впродовж усього періоду спостереження. Namada et al. (2005 р.) включили 2082 пацієнти з 6 досліджень, усі з яких досліджували вплив тегафур + урацил ад'ювантної хіміотерапії, і виявили, разом з Berghmans et al. (2005), що ад'ювантна хіміотерапія, що складається з тегафуру + урацилу, була пов'язана з більш тривалою виживаністю. Hotta et al. (2004) включили 5716 пацієнтів з 11 досліджень і так само виявили більш тривалу виживаність у пацієнтів, які отримали ад'ювантну хіміотерапію, і що цей зв'язок зберігався, лише при врахуванні CDDP (цисплатину) досліджень і лише при розгляді тегафур + урацил досліджень. Тим не менше, 16 смертей, пов'язаних з токсичністю, відбулися в повній вибірці дослідження. У РКД середньої якості Felip et al. (2010) не виявили ніяких відмінностей в безрецидивній або загальній виживаності між пацієнтами, які отримували тільки хірургічне лікування (N = 210) або з хірургічним втручанням і ад'ювантною терапією з паклітакселом і карбоплатином (N = 210).

У РКД високої якості Ichinose et al. (2003) повністю прооперували пацієнтів, які отримали ад'ювантну терапію з бестатіном або плацебо. Пацієнти, які отримували бестатін, мали більш тривалу загальну виживаність і більш високі показники 5-річної виживаності, а також більш високі показники анорексії, але за інших умов однакову токсичність для групи плацебо. Ou et al. (2010) показали, що ад'ювантна хіміотерапія з вінорельбіном/паклітакселом + карбоплатином (N = 79) була пов'язана як із більш тривалою загальною виживаністю, так і більш тривалою безрецидивною виживаністю (відношення ризиків 1,466 і 1,56, відповідно) у порівнянні з лише хірургічним лікуванням (N = 71). Крім того, в цьому РКД низької якості Ou et al. (2010) також повідомили, що частота віддалених (за винятком головного мозку), але не місцевопоширених або головного мозку (як перше місце), рецидивів була нижчою в групі ад'ювантної терапії в порівнянні з контрольною групою. Wang et al. (2007) в РКД низької якості виявили, що 1- та 2-річна виживаність була вищою у пацієнтів, які перенесли операцію та ад'ювантну терапію з вінорельбіном + карбоплатином (N = 79) у порівнянні з пацієнтами, які отримали тільки хірургічне лікування (N = 71). Медіана і 3-річна виживаність і смертність від метастазів у головному мозку, тим не менш, не відрізнялися між групами.

***Лише хірургія проти хірургії + ад'ювантна хіміотерапія: Великі (N > 300) дослідження вже включені в мета-аналіз у розділі C a.2:***

ГРН запросила індивідуальну оцінку п'яти великих (N > 300) досліджень (Arriagada et al., 2010 [оновлений аналіз даних Arriagada et al., 2004.], Butts et al., 2010 [оновлений аналіз даних Winton et al., 2005], Douillard et al., 2006; Scagliotti et al., 2003; Waller et al., 2004), які досліджують ефективність операції, а після ад'ювантної хіміотерапії у порівнянні з лише хірургічним лікуванням, хоча дані цих досліджень були включені в мета-аналізи Auperin і et al. (2010), Bria et al. (2009) та Douillard. et al. (2010) з даними двох досліджень (Arriagada et al., 2010; Scagliotti et al., 2003), які були також включені в мета-аналіз Berghmans et al. (2005) та Hotta et al. (2004). У РКД помірної методологічної якості Arriagada et al. (2010) виявили, що ефект від хіміотерапії залежав від часу, тобто впродовж перших 5-ти років спостереження на основі ад'ювантної хіміотерапії з цисплатином (N = 935) була пов'язана з більш тривалою виживаністю (CP = 0,86) і більш тривалою безрецидивною виживаністю у порівнянні з лише хірургічним лікуванням (N = 932), в той час як після 5-ти років спостереження було виявлено більш коротку виживаність. Показники місцевих і віддалених рецидивів і метастазів (не в головному мозку) були нижчими у пацієнтів, які отримували хіміотерапію, порівняно з тими, хто отримав лише хірургічне лікування, але смертність не від раку легені, других злоякісних пухлин і метастазів в головному мозку не відрізнялися між групами лікування. Результати Arriagada et al. (2010) в цілому узгоджуються з даними Douillard et al. (2006), які також показали, що ад'ювантна хіміотерапія (цисплатин + вінорельбін, N = 407) була пов'язана з більш

тривалою виживаністю і більш тривалою безрецидивною виживаністю разом з більш низьким показником місцевих рецидивів і кісткових метастазів у порівнянні з лише хірургічним лікуванням (N = 433). Показники віддалених рецидивів і метастазів в головному мозку не відрізнялися між групами в РКД Douillard et al. (2006) низької якості. Butts et al., (2010) також виявили в РКД помірної якості, що пацієнти, які отримали операції, а потім ад'ювантну хіміотерапію (цисплатин + вінорельбін, N = 242), жили довше, мали більш тривалу виживаність і мали більш низький ризик смерті від раку легені ніж пацієнти, які отримували тільки хірургічне лікування (N = 240). Ризик смерті від інших причин не відрізнявся між двома групами пацієнтів. На відміну від цих результатів, у РКД помірної якості Scagliotti et al. (2003) не виявили відмінностей у виживаності та безрецидивній виживаності у пацієнтів, які отримали операції, а після ад'ювантну хіміотерапію (цисплатин + мітоміцин С + віндезін, N = 548) і у пацієнтів, які отримували лише операції (N = 540). Waller et al. (2004) також не виявили вплив операції + ад'ювантна хіміотерапія на основі цисплатину (N = 192) на виживаність і безрецидивну виживаність у порівнянні з лише хірургічним лікуванням (N = 189) в РКД низької методологічної якості.

### ***Індукційне / консолідоване / підтримуюче / доповнююче лікування в рамках комбінованої терапії***

Три дослідження вивчили ефективність паралельної хіміопроменевої терапії ± індукційна хіміотерапія (Vokes et al., 2007), ± консолідована хіміотерапія (Hanna et al., 2008), + консолідована хіміотерапія ± підтримуюча хіміотерапія (Kelly et al., 2008) відповідно, а в одному дослідженні порівнювалася ефективність індукційної хіміотерапії + паралельна хіміопроменева терапія + радикальне локальнорегіонарне лікування з ефективністю індукційної хіміотерапії + операція + променева терапія (Thomas et al., 2008), а п'яте дослідження досліджувало вплив додавання АЕ-941 до хіміопроменевої терапії (Lu et al., 2010). В РКД середньої якості Vokes et al. (2007) не виявили ніякого впливу індукційної хіміотерапії на виживаність, виживаність без ознак захворювання або токсичності, відмінної від більш високих показників 4-го ступеня максимальної токсичності і 3-4 ступеня нейтропенії у групі хворих, які отримували індукційну терапію. Окрім більш високих показників 3-5 ступеня інфекцій і пневмонії у пацієнтів, які отримали індукційну хіміотерапію, Hanna et al. (2008) не виявили ніякого впливу консолідованої хіміотерапії на виживаність, безрецидивну виживаність або смертельних випадків, пов'язаних з лікуванням, в РКД низької помірної якості. Kelly et al. (2007) в РКД низької помірної якості виявили, що хоча показник безрецидивної виживаності не відрізнялася між групами лікування, вживання гефітінібу було пов'язане зі значно коротшою тривалістю виживаності, ніж з плацебо. Хоча Thomas et al. (2008) виявили деякі відмінності в токсичності між групами, групи не розрізнялися за виживаністю, безрецидивною виживаністю, хірургічними ускладненнями та загальним обсягом проведеної повної резекції. Існувало, однак, припущення, що з тих пацієнтів, які перенесли операцію видалення пухлини, рівень повної резекції був вищим у групі, яка одержувала паралельну хіміопроменеву терапію. У РКД низької якості Lu et al. (2010) не виявили відмінностей у медіані виживаності, середньому часі прогресування, частоті відповіді або індивідуальних токсичних ускладнень 3-5 ступеня між пацієнтами, які отримували променеву і паралельну хіміопроменеву терапію АЕ-941 (N = 188), і пацієнтами, які отримували променеву терапію і одночасно плацебо (N = 191). АЕ-941 пацієнти, проте, зазнали нижчий загальний рівень токсичних ускладнень 3-5 ступеня, ніж з плацебо.

### **Економічна оцінка у сфері охорони здоров'я**

ГРН вирішила, що ця тема може стати одним з пріоритетних напрямків економічного аналізу, тому що приблизно третина хворих з НДКРЛ може підходити для терапії з лікувальною метою. Заходи були численними і могли бути представлені в різній послідовності, з метою поліпшення показників ефективності лікування, пов'язаних з хірургічною операцією або променевою терапією, за допомогою комбінованого лікування. ГРН зазначила, що комбіноване

лікування вважалось більш дорогим, але різниця у вартості різних видів комбінованої терапії також може бути значною. База РКД стосовно цього питання була великою, але ці дослідження рідко порівнювали більш ніж два заходи. ГРН розглянула, чи можна було б провести порівняння змішаних видів лікування аби синтезувати наявні дані. Проте, вони вирішили, що, ймовірно, існуватиме неоднорідність клінічних станів і прогнозів хворих у цих РКД, що означало неможливість порівняння змішаних видів лікування. Подальший економічний аналіз, таким чином, не проводився.

### Уточнення

Ці рекомендації засновані на даних рандомізованих контрольованих досліджень, систематичних оглядів, досліджень типу серія-випадок і думці експертів. Хоча всі дослідження були рандомізованими або в шести випадках систематичними оглядами з мета-аналізами, більшість включених досліджень і аналізів мали методологічні недоліки, а систематичні огляди мали неоднорідність між дослідженнями і/або істотне перекриття між включеними дослідженнями.

#### Рекомендації щодо подальших досліджень

Дослідження в області прискореної фракційної променевої терапії з режимами хіміотерапії слід проводити у пацієнтів з НДКРЛ. Результати: смертність, легеневі ускладнення, легенева функція, перевірки якості життя (в тому числі EQ5D) [**Нове 2011**]

Дослідження в області комбінації нових таргетних агентів та режимів променевої терапії слід проводити у пацієнтів з НДКРЛ. [**Нове 2011**]

Необхідні подальші дослідження, щоб порівняти існуючі режими ад'ювантної хіміотерапії з новими таргетними агентами для лікування НДКРЛ. Результати: смертність, виживаність, токсичність. [**Нове 2011**]

Розгляньте можливість залучення пацієнтів з НДКРЛ, які отримують одночасно хіміопроменеву терапію, у випробування ад'ювантної, консолідованої або підтримувальної хіміотерапії. [**Нове 2011**]

### 5.5.3 Пухлина Пенкоста

#### Клінічне питання: Комбіноване лікування для пацієнтів з НДКРЛ

Точне визначення пухлини Пенкоста залишається спірним, і, хоча не існує загальноприйнятого визначення, Американський коледж пульмонологів (АССР) нещодавно заявив, що:

"Пухлина може бути класифікована як пухлина Пенкоста, коли вона проростає у верхню частку легені, в тому числі верхні ребра або окістя, нижні нервові корінці плечового сплетення, симпатичний ланцюжок поблизу верхньої частини легені або підключичні судини. Ці пухлини в даний час поділяються на передній, середній і задній відсік залежно від розташування у грудній клітці відповідно до прикріплення переднього і середнього драбинчастих м'язів до першого ребра".

Синдром Пенкоста є результатом проростання у нервові корінці С8, Т1-2 і симпатичний ланцюжок і є сукупністю симптомів і ознак, які включають болі у плечі й руці вздовж розподілу нервових корінців С8 і Т1-2, синдром Горнера, слабкість і атрофію руки. Згідно з визначенням АССР, наведеним вище, наявність синдрому Пенкоста не є обов'язковою умовою для пухлин, щоб бути визначеною як пухлина Пенкоста.

Біологія НДКРЛ з пухлиною Пенкоста не відрізняється від НДКРЛ в цілому й унікальні особливості пухлини Пенкоста є результатом відношення до анатомії верхньої частини легені. Настанова з лікування раку легені 2005 року рекомендувала, аби лікування пухлини Пенкоста здійснювалося так само, як і для інших випадків НДКРЛ подібної стадії. Тим не менше,

пухлина Пенкоста, за визначенням, пов'язана з грудною стінкою і її анатомічне розташування означає, що вона може проникати в різні структури, і тому хірургічне видалення може бути технічно важким або неможливим. Це історично призвело до появи іншої парадигми лікування НДКРЛ, розташованого в іншому місці в грудній клітці, незважаючи на те, що визначення стадії пухлини Пенкоста здійснюється так само, як і при звичайному НДКРЛ. Пухлина Пенкоста є принаймні T3 і стає T4, якщо є вторгнення тіл хребців або медіастінальних структур. Лімфаденопатія в пухлинах Пенкоста може лікуватися по-різному, так як іпсилатеральна надключична лімфаденопатія, хоча і стадії N3, може бути видалена шляхом резекції одним блоком. На противагу, іпсилатеральні медіастінальні вузли (N2) не можуть бути видалені.

### Рекомендації

Лікуйте пухлини Пенкоста таким же чином, як і інші види НДКРЛ. Запропонуйте комплексну терапію відповідно до резектабельності, стадії пухлини і загального стану пацієнта. [Нове 2011]

### Клінічні дані

*Пухлина Пенкоста: лише променева терапія в порівнянні з неоад'ювантною хіміопроменевою терапією + хірургія / неоад'ювантна ПТ + хірургія*

Не було виявлено досліджень, які б відповідали критеріям включення.

### Економічна оцінка у сфері охорони здоров'я

Див. Економічна оцінка у сфері охорони здоров'я у розділі нижче.

### Уточнення

Ця рекомендація ґрунтується на думці експертів, так як немає клінічних досліджень високої якості, які спеціально розглядають лікування пухлин Пенкоста. Клінічний консенсус в ГРН підкреслив, що біологічна поведінка пухлини буде такою ж, як і первинний рак, який з'являється в інших ділянках легені, і підкатегорія пухлини Пенкоста є анатомічною, заснованою на безпосередній близькості ряду важливих і чутливих структур. Існує ряд досліджень випадок-серія, які пропонують, коли хвороба локалізована, комплексний підхід, заснований на тому факті, що операції можна розглядати з хорошою виживаністю впродовж 2 і 5 років. Однак, це повинно бути збалансовано з усвідомленням того, що слідування хірургічному підходу спричинить смертність 1-3% і появу ускладнень приблизно у 30% (екстраполяція даних хірургічної резекції НДКРЛ з інших місць у легенях).

## 5.6. Профілактичне опромінення голови (РСІ) при НДКРЛ

**Клінічне питання:** Наскільки ефективним є лікування при усуненні метастазів в головному мозку у хворих на рак легені?

Ризик розвитку ураження центральної нервової системи в якийсь момент хвороби у пацієнтів з недрібноклітинним раком легені становить близько 40%. Цей показник, ймовірно, зростає, так як більш широке застосування комплексного лікування призводить до поліпшення контролю над первинною пухлиною, і головний мозок є найбільш популярним місцем для віддаленого рецидиву. Таким чином, потенційна роль профілактичного опромінення головного мозку з метою зниження ризику мозкових метастазів потребує уточнення, і необхідні дослідження, щоб побачити, чи призводить це до підвищення загальної виживаності.

## Клінічні дані

### PCI при НДКРЛ

Lester et al. (2005) провели Кокранівський огляд без мета-аналізу, який включав 4 РКД, які порівнювали PCI зі спостереженням пацієнтів з НДКРЛ, які отримували радикальну терапію. Три з чотирьох досліджень показали, що PCI був пов'язаний зі значно меншою частотою метастазів в головному мозку, при тому одне з досліджень виявило, що час до появи метастазів в головному мозку був значно більшим у групі PCI і інше дослідження дійшло висновку, що поширення метастазів в головному мозку через 1 і 2 роки істотно не розрізнялося між групою PCI і спостереження. Три з чотирьох досліджень показали, що PCI не було пов'язано з різницею у виживаності, у той час як одне з досліджень показало, що PCI було пов'язано зі значно коротшою виживаністю, ніж без PCI. Pottgen et al. (2007) провели РКД з 106 пацієнтів з операбельним НДКРЛ стадії IIIA, що припинилося достроково у зв'язку з повільними обчисленнями. Пацієнти у групі А отримали первинну радикальну резекцію, потім післяопераційну торакальну променеву терапію, а пацієнти у групі В отримали індукційну хіміотерапію, потім паралельну хіміопроменеву терапію і потім PCI. Після завершення хіміо- і променевої терапії пацієнти у групі В були направлені до торакального хірурга з метою радикального видалення пухлини. П'ятирічна загальна і безрецидивна виживаність, а також екстрацеребральні рецидиви і інтеркурентна смертність впродовж перших 3-х років після лікування істотно не розрізнялися між групами. Pottgen et al. (2007) проте виявили, що частота метастазів в головному мозку, як перше місце відмови, була значно вищою у пацієнтів, які не отримали PCI, і що ймовірність загального рецидиву мозку через 5 років була значно нижчою у тих пацієнтів, які отримали PCI.

### Економічна оцінка у сфері охорони здоров'я

ГРН визначила цю тему як з низьким пріоритетом для економічного аналізу.

### Уточнення

Дана рекомендація заснована на доказах з мета-аналізу високої якості, систематичного огляду РКД та РКД з низьким ризиком похибок.

### Рекомендації щодо досліджень

Розгляньте дослідження профілактичного опромінення головного мозку у пацієнтів з НДКРЛ.  
[Нове 2011]

### Посилання

- Albain, K. Swann, R. S. Rusch, V.W. Turrisi, A. T. Shepherd, F. A. Smith, C. Che, Y. Livingston, R. B. Feins, R. H. Gandara, D. R. Fry, W.A. Darling, G. Johnson, D.H. Green, M. Miller, R.C. Ley, J. Sause, W.T. Cox, J.D. 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(Suppl 2):379-86.
- Amar, D. Munoz, D. Shi, W. Zhang, H. Thaler, H.T. A clinical prediction rule for pulmonary complications after thoracic surgery for primary lung cancer. *Anesthesia & Analgesia* 2010 May;110(5):1343-8.
- Arriagada, R. Bergman, B., Dunant, A. Le, C. T., Pignon, J. P., Vansteenkiste, J. & International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group (2004) Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*, 350: 351-360.
- Arriagada, R. Dunant, A. Pignon, J.P. Bergman, B. Chabowski, M. Grunenwald, D. Kozlowski, M. Le, Pechoux C. Pirker, R. Pinel, M. I.; Tarayre, M.; Le, Chevalier T. (2010). Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatinbased chemotherapy in resected lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 35-42. Updated analysis of Arriagada et al. (2004) *Included in meta-analyses by Berghmans et al., Hotta et al., and Bria et al.*
- Auperin, A. Le Chevalier, T. Le Pechoux, C. Pignon, J. P. Tribodet, H. Burdett, S. Stewart, L.A. Tierney, J. F. Stephens, R. J. Arriagada, R. Higgins, J.P. Johnson, D.H. van Meerbeeck, J. Parmar, M.K.B. Souhami, R.L. Bergman, B. Dautzenberg, B. Douillard, J.Y. Dunant, A. Endo, C. Girling, D.J. Imaizumi, M. Kato, H. Keller, S.M. Kimura, H. Knuutila, A. Kodama, K. Komaki, R. Kris, M.G. Lad, T. Mineo, T. Park, J.H. Piantadosi, S. Pyrhonen, S. Rosell, R. Scagliotti, G.V. Seymour, L.W. Shepherd, F.A. Spiro, S.G. Strauss, G.M. Sylvester, R. Tada, H. Tanaka, F. Torri, V. Wada, H. Waller, D. Xu, G.C. (2010). Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*, 375, 1267-77.



- Barrera, R. Shi, W. J., Amar, D. Thaler, H. T., Gabovich, N., Bains, M. S. et al. (2005). Smoking and timing of cessation - Impact on pulmonary complications after thoracotomy. *Chest*, 127, 1977-1983.
- Belani, C. P., Wang, W. Johnson, D. H., Wagner, H., Schiller, J. Veeder, M. et al. (2005). Phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2597): induction chemotherapy followed by either standard thoracic radiotherapy or hyperfractionated accelerated radiotherapy for patients with unresectable stage IIIA and B non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology*, 23, 3760-3767.
- Belderbos, J. Uitterhoeve, L. van, Z. N. Belderbos, H. Rodrigus, P. van, d. V et al. (2007). Randomised trial of sequential versus concurrent chemotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 43, 114-121.
- Benzo, R. Kelley, G.A. Recchi, L. Hofman, A. Sciarba, F. Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis (Provisional abstract). *Respir Med* 2007;101:1790-7.
- Berghmans, T. Paesmans, M. Meert, A. P. Mascaux, C. Lothaire, P. Lafitte, J. J. et al. (2005). Survival improvement in resectable nonsmall cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer*, 49, 13-23.
- Bernard, A. Ferrand, L. Hagry, O. Benoit, L. Cheyrel, N. Favre, J.P. Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection. *Ann Thorac Surg* 2000 Oct;70(4):1161-7.
- Berrisford, R. Brunelli, A. Rocco, G. Treasure T, Utley M, Audit and guidelines committee of the European Society of Thoracic Surgeons, et al. The European Thoracic Surgery Database project: modelling the risk of in-hospital death following lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005 Aug;28(2):306-11.
- Berry, M. F. Villamizar-Ortiz, N. R. Tong, B.C. Burfeind, W. R. Jr. Harpole, D. H. D'Amico, T. A, et al. Pulmonary function tests do not predict pulmonary complications after thoracoscopic lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2010 Apr;89(4):1044-51.
- Bezjak, A. Lee, C. W. Ding, K. Brundage, M. Winton, T. Graham, B. et al. (2008). Quality-of-life outcomes for adjuvant chemotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer: results from a randomized trial, JBR.10. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26, 5052-5059. (Included in appraisal of Bria et al.)
- Bonde, P. Lung surgery: Identifying the subgroup at risk for sputum retention. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22(1):18-22.
- Bousamra, I.M. Early and late morbidity in patients undergoing pulmonary resection with low diffusion capacity. *Ann Thorac Surg* 1996;62(4):968-75.
- Bria, E. Gralla, R. J. Raftopoulos, H. Cuppone, F. Milella, M. Sperduti, I. et al. (2009). Magnitude of benefit of adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *Lung Cancer*, 63, 50-57.
- Brunelli, A. Fianchini, A. Gesuita, R. Carle, F. POSSUM scoring system as an instrument of audit in lung resection surgery. Physiological and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg* 1999 Feb;67(2):329-31.
- Brunelli, A. Al, R. M. Monteverde, M. Sabbatini, A. Xiume, F. Fianchini, A. Predictors of early morbidity after major lung resection in patients with and without airflow limitation. *Ann Thorac Surg* 2002 Oct;74(4):999-1003.
- Brunelli, A. Monteverde, M. Borri, A. Salati, M. Marasco, R.D, Fianchini, A. Predictors of prolonged air leak after pulmonary lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2004a;77(4):1205-10.
- Brunelli, A. Fianchini, A. Al, R. M. Salati, M. A model for the internal evaluation of the quality of care after lung resection in the elderly. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004b May;25(5):884-9.
- Brunelli, A. Sabbatini, A. Xiume, F. Borri, A. Salati, M. Marasco, R. D, et al. Inability to perform maximal stair climbing test before lung resection: a propensity score analysis on early outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005 Mar;27(3):367-72.
- Brunelli, A. Refai, M. A. Salati, M. Sabbatini, A. Morgan-Hughes, N.J. Rocco, G. Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006a Apr;29(4):567-70.
- Brunelli, A. Institutional report - Pulmonary: Risk-adjusted morbidity, mortality and failure-to-rescue models for internal provider profiling after major lung resection. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2006b;5(2):92-6.
- Brunelli, A. Internal validation of risk models in lung resection surgery: Bootstrap versus training-and-test sampling. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006c;131(6):1243-7.
- Brunelli, A. Risk-adjusted morbidity and mortality models to compare the performance of two units after major lung resections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007a;133(1):88-96.
- Brunelli, A. Varela, G. Rocco, G. Soggi, L. Novoa, N. Gatani, T. et al. A model to predict the immediate postoperative FEV1 following major lung resections. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007b Nov;32(5):783-6.
- Brunelli, A. Varela, G. Van, S.P Salati, M. Novoa, N. Hendriks, J.M. et al. Multicentric analysis of performance after major lung resections by using the European Society Objective Score (ESOS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2008a Feb;33(2):284-8.
- Brunelli, A. Ferguson, M.K. Rocco, G. Pieretti, P. Vigneswaran, W.T. Morgan-Hughes, N.J. et al. A scoring system predicting the risk for intensive care unit admission for complications after major lung resection: a multicenter analysis. *Ann Thorac Surg* 2008b Jul;86(1): 213-8.
- Brunelli, A. Refai, M. Xiume, F. Salati, M. Sciarra, V. Soggi, L. et al. Performance at symptom-limited stair-climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. *Ann Thorac Surg* 2008c Jul;86(1):240-7.
- Brunelli, A. Refai, M. Xiume, F. Salati, M. Marasco, R. Sciarra, V. et al. Oxygen desaturation during maximal stair-climbing test and postoperative complications after major lung resections. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008d Jan;33(1):77-82
- Brunelli, A. Berrisford, R.G. Rocco, G. Varela, G. European Society of Thoracic Surgeons Database Committee. The European Thoracic Database project: composite performance score to measure quality of care after major lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009 May;35(5):769-74.
- Burdett, S. Stewart, L. & Rydzewska, L. (2007). Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. In *Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 3* (Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd.
- Butts, C. A. Ding, K. Seymour, L. Twumasi-Ankrah, P. Graham, B. Gandara, D. Johnson, D. H. Kesler, K. A. Green, M. Vincent, M. Cormier, Y. Goss, G. Findlay, B. Johnston, M. Tsao, M.S. Shepherd, F.A. (2010). Randomized Phase III Trial of Vinorelbine Plus Cisplatin Compared With Observation in Completely Resected Stage IB and II Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Survival Analysis of JBR-10. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 29-34. (Updated analysis of Winton et al., 2005)
- Cerfolio, R.J, Bryant, A.S. Different diffusing capacity of the lung for carbon monoxide as predictors of respiratory morbidity. *Ann Thorac Surg* 2009 Aug;88(2):405-10.
- Chamogeorgakis, T. P. Connery, C. P. Bhora, F. Nabong, A. Toumpoulis, I. K. Thoracoscore predicts midterm mortality in patients undergoing thoracic surgery. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 2007 Oct;134(4):883-7.
- Crabtree, T. D. Denlinger, C. E. Meyers, B. F. El, Naqa, I Zoole, K. Krupnick, A. S. Kreisel, D. Patterson, G. A. Bradley, J. D. (2010). Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*.
- Cywinski, J. B. Predictors of Prolonged Postoperative Endotracheal Intubation in Patients Undergoing Thoracotomy for Lung Resection. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23(6):766-9.
- Damhuis, R. Coonar, A. Plaisier, P. Dankers, M. Bekkers, J. Linklater, K. et al. A case-mix model for monitoring of postoperative mortality after surgery for lung cancer. *Lung Cancer* 2006 Jan;51(1):123-9.
- Douillard, J. Y. Rosell, R. De Lena, M. Carpagnano, F. Ramlau, R. Gonzales-Larriba, J. L. Grodzki, T. Pereira, J. R. Le Groumellec, A. Lorusso, V. Clary, C. Torres, A. J. Dahabreh, J. Souquet, P. J. Astudillo, J. Fournel, P. rtal-Cortes, A. Jassem, J. Koubkova, L. His, P. Riggi, M. & Hurlteloup, P. (2006) Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa nonsmall-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncology*, 7: 719-727. Included in meta-analysis by Bria et al.
- Douillard, J. Y. Tribodet, H. Aubert, D. Shepherd, F.A. Rosell, R. Ding, K. Y. Veillard, A.S. Seymour, L. Le Chevalier, T. Spiro, S. Stephens, R. Pignon, J.P. (2010). Adjuvant Cisplatin and Vinorelbine for Completely Resected Non-small Cell Lung Cancer Subgroup Analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *Journal of Thoracic Oncology*, 5, 220-228.

- Falcoz, P.E. Conti, M. Brouchet, L. Chocron, S. Puyraveau, M. Mercier, M. et al. The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracoscore): risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 2007 Feb;133(2):325-32.
- Felip, E. Rosell, R. Maestre, J. A. Rodriguez-Paniagua, J.M. Moran, T. Astudillo, J. Alonso, G. Borro, J.M. Gonzalez-Larriba, J. L. Torres, A. Camps, C. Guijarro, R. Isla, D. Aguilo, R. Alberola, V. Padilla, J. Sanchez-Palencia, A. Sanchez, J. J. Hermsilla, E. Massuti, B. (2010). Preoperative Chemotherapy Plus Surgery Versus Surgery Plus Adjuvant Chemotherapy Versus Surgery Alone in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 3138-3145.
- Ferguson, M. K. Reeder, L. B. Mick, R. Optimizing selection of patients for major lung resection. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 1995 Feb;109(2):275-81.
- Ferguson, M. K. Durkin, A.E. A comparison of three scoring systems for predicting complications after major lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003 Jan;23(1):35-42.
- Ferguson, M.K. Vigneswaran, W. T. Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. *Ann Thorac Surg* 2008a Apr;85(4):1158-64.
- Ferguson, M. K, Siddique, J. Karrison, T. Modeling major lung resection outcomes using classification trees and multiple imputation techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008b Nov;34(5):1085-9.
- Ferguson, M. K. Gaissert, H. A. Grab, J. D. Sheng, S. Pulmonary complications after lung resection in the absence of chronic obstructive pulmonary disease: the predictive role of diffusing capacity. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 2009 Dec;138(6):1297-302.
- Gilligan, D. Nicolson, M. Smith, I. Groen, H. Dalesio, O. Goldstraw, P. et al. (2007). Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet*, 369, 1929-1937.
- Ginsberg, R.J. Rubinstein, L.V. for the Lung Cancer Study Group. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *Annals of Thoracic Surgery* 1995;60:615-23.
- Groen, H.J. van der Leest, A. H. Fokkama, E. Timmer, P.R. Nossent, G. D. Smit, W. J. Nabers, J. Hoekstra, H. J. Hermans, J. Otter, R. van Putten, J. W. et al. (2004). Continuously infused carboplatin used as radiosensitizer in locally unresectable non-small-cell lung cancer: A multicenter phase III study. *Annals of Oncology*, 15, 427-32. (Included in appraisal of Rowell et al.)
- Groth, S. S. Whitson, B. A. Kuskowski, M. A. Holmstrom, A. M. Rubins, J. B. & Kelly, R. F. (2009). Impact of preoperative smoking status on postoperative complication rates and pulmonary function test results 1-year following pulmonary resection for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 64, 352-357.
- Grills, I.S. Mangona, V.S. Welsh, R. Chmielewski, G. McNerney, E. Martin, S. Wloch, J. Ye, H. Kestin, L.L. (2010). Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 928-35
- Hamada, C. Tanaka, F. Ohta, M., Fujimura, S. Kodama, K. Imaizumi, M. et al. (2005). Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 4999-5006.
- Hanna, N. Neubauer, M. Yiannoutsos, C. McGarry, R. Arseneau, J. Ansari, R. et al. (2008). 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 oosier Oncology Group and U.S. Oncology. *Journal of clinical oncology*, 26, 5755-5760.
- Harpole, D.H. Decamp, M.M. Daley, J. Hur, K. Oprian, C.A. Henderson, W.G. et al. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117(5):969-79.
- Haruki T. 'Lung age' predicts post-operative complications and survival in lung cancer patients. *Respirology* 2010;15(3):495-500.
- Hotta, K. Matsuo, K. Ueoka, H. Kiura, K. Tabata, M. & Tanimoto, M. (2004). Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials.[see comment]. *Journal of Clinical Oncology*, 22, 3860-3867.
- Ichinose, Y. Genka, K. Koike, T. Kato, H. Watanabe, Y. Mori, T. et al. (2003). Randomized double-blind placebo-controlled trial of bestatin in patients with resected stage I squamous-cell lung carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 95, 605-610.
- Izbicki, J.R. Passlick, B. Pantel, K. Pichlmeier, U. Hosch, S.B. Karg, O. et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: Results of a prospective randomized controlled trial. *Annals of Surgery* 1998;227(1):138-44.
- Johnstone, D.W. Byhardt, R.W. Ettinger, D. Scott, C.B. Phase III study comparing chemotherapy and radiotherapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non-small cell lung cancer spread to mediastinal lymph nodes (N2); final report of RTOG 89-01. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2002;54(2):365-9.
- Kates, M. Perez, X. Gribetz, J. Swanson, S.J. McGinn, T. Wisnivesky, J.P. Validation of a model to predict perioperative mortality from lung cancer resection in the elderly. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2009 Mar 1;179(5):390-5.
- Keegan, M.T. Harrison, B.A. Brown, D.R. Whalen, F.X. Cassivi, S.D. Afessa, B. The acute physiology and chronic health evaluation III outcome prediction in patients admitted to the intensive care unit after pneumonectomy. *Journal of Cardiothoracic & Vascular Anesthesia* 2007 Dec;21(6):832-7.
- Kelly, K. Chansky, K. Gaspar, L. E. Albain, K. S. Jett, J. Ung, Y. C. et al. (2008). Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *Journal of clinical oncology*, 26, 2450-2456.
- Kohman, L.J. Meyerm, J.A. Ikins, P.M. Oates, R.P. Random versus predictable risks of mortality after thoracotomy for lung cancer. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 1986 Apr;91(4):551-4.
- Leo, F. Venissac, N. Pop, D. Anziani, M. Leon, M.E. Mouroux, J. Anticipating pulmonary complications after thoracotomy: the FLAM Score. *Journal Of Cardiothoracic Surgery* 2006;1:34.
- Lester, Jason, F. Coles, Bernadette, and MacBeth, Fergus. Prophylactic cranial irradiation for preventing brain metastases in patients undergoing treatment with curative intent for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 Issue 2. [2]. 2005. Chichester (UK), John Wiley & Sons, Ltd.
- Licker, M. J. Operative Mortality and Respiratory Complications After Lung Resection for Cancer: Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Time Trends. *Ann Thorac Surg* 2006;81(5):1830-7.
- Loddenkemper, R. Criteria of functional operability in patients with bronchial carcinoma: Preoperative assessment of risk and prediction of postoperative function. *Thorac Cardiovasc Surg* 1983;31(6):334-7.
- Loewen, G. M. Watson, D. Kohman, L. Herndon, J. E. Shennib, H. Kernstine, K. et al. Preoperative exercise Vo2 measurement for lung resection candidates: results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2007 Jul;2(7):619-25.
- Lu, C. Lee, J. J. Komaki, R. Herbst, R. S. Feng, L. Evans, W.K. Choy, H. Desjardins, P. Esparaz, B.T. Truong, M. T. Saxman, S. Kelaghan, J. Bleyer, A. Fisch, M.J. (2010). Chemoradiotherapy with or without AE-941 in stage III non-small cell lung cancer: a randomized phase III trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 102, 859-865
- Manser, R. Wright, G. Hart, D. Byrnes, G. Campbell, D. Wainer, Z. Tort, S. (2010). Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 1.
- Mason, D. P. Subramanian, S. Nowicki, E. R. Grab, J. D. Murthy, S. C. Rice, T. W. et al. (2009). Impact of smoking cessation before resection of lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database study. *Annals of Thoracic Surgery*, 88, 362-370.
- Mattson, K. V. Abratt, R. P. ten, V. G. & Krofta, K. (2003). Docetaxel as neoadjuvant therapy for radically treatable stage III non-smallcell lung cancer: a multinational randomised phase III study. *Annals of Oncology*, 14, 116-122.
- Morrison, R. Deeley, T. J. Cleland, W. P. The treatment of carcinoma of the bronchus: A clinical trial to compare surgery and supervoltage radiotherapy. *Lancet* 1963;1:683-4.
- Mishra, P. K. Cardiac comorbidity is not a risk factor for mortality and morbidity following surgery for primary non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35(3):439-43.

- Myrdal, G. Gustafsson, G. Lambe, M. Horte, L.G. Stahle, E. Outcome after lung cancer surgery. Factors predicting early mortality and major morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20(4):694-9.
- Nakagawa, M. Tanaka, H. Tsukuma, H. & Kishi, Y. (2001). Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery. *Chest*, 120, 705-710. *Please note: This paper was not identified by the search, but from the reference list of one of the studies identified by the search*
- Nia, P. S. Weyler, J. Colpaert, C. Vermeulen, P. Van Marck, E. & Van Schil, P. (2005). Prognostic value of smoking status in operated non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 47, 351-359.
- Nosotti, M. Baisi, A.; Mendogni, P. Palleschi, A. Tosi, D. Rosso, L. (2010). Muscle sparing versus posterolateral thoracotomy for pulmonary lobectomy: randomised controlled trial. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*
- O'Rourke, N. Roque, J. Figuls, M. Farre Bernado, N. Macbeth, F. (2010). Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 6.
- Ou, W. Sun, H.B. Ye, X.O. Zhang, B.B. Yang, H. Fang, Q. Li, P. Wang, S.Y. (2010). Adjuvant Carboplatin-based Chemotherapy in Resected Stage IIIA-N2 Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 5, 1033-1041
- Pastorino, U. Borasio, P. Francese, M. Miceli, R. Calabro, E. Solli, P. et al. Lung cancer stage is an independent risk factor for surgical mortality. *Tumori* 2008 May;94(3):362-9.
- Ploeg, A. J. Kappetein, A. P van Tongeren, R. B. Pahlplatz, P. V. Kastelein, G. W, Breslau, P. J. Factors associated with perioperative complications and long-term results after pulmonary resection for primary carcinoma of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003 Jan;23(1):26-9.
- Pottgen, C. Eberhardt, W. Grannass, A. Korfee, S. Stuben, G. Teschler, H. Stamatis, G. Wagner, H. Passlick, B. Petersen, V. Budach, V. Wilhelm, H. Wanke, I. Hirche, H. Wilke, H. J. and Stuschke, M. Prophylactic cranial irradiation in operable stage IIIA non small-cell lung cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy: results from a German multicenter randomized trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25[31], 4987-4992. 2007.
- Powell, E. S, Pearce, A. C. Cook, D. Davies, P. Bishay, E. Bowler, G.M. et al. UK pneumonectomy outcome study (UKPOS): a prospective observational study of pneumonectomy outcome. *Journal Of Cardiothoracic Surgery* 2009;4:41.
- Raz, D.R. Zell, J.A. Ignatius, O. Gandara, D.R. Anton-Culver, H. Jablons, D.M Natural history of Stage I lung cancer *Chest* 2007 132 (1) 193-199
- Rowell, N. P. & O'Rourke, N. (2004). Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. In *Cochrane Database of Systematic Reviews 2004 Issue 4* (Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd.
- Scagliotti, G. V. Fossati, R. Torri, V. Crino, L. Giaccone, G. Silvano, G. Martelli, M. Clerici, M. Cognetti, F. Tonato, M. & Adjuvant Lung Project Italy/European Organisation for Research Treatment of Cancer-Lung Cancer Cooperative Group Investigators (2003) Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute.*, 95: 1453-1461. *Included in meta-analyses by Berghmans et al., Hotta et al., and Bria et al.*
- Sekine, Y, Yamada, Y. Chiyo, M. Iwata, T. Nakajima, T. Yasufuku, K. et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and tumor recurrence in patients with stage IA lung cancer after complete resection. *Ann Thorac Surg* 2007 Sep;84(3):946-50.
- Sekine, Y. Chiyo, M. Iwata, T. Yasufuku, K. Furukawa, S. Amada, Y. et al. (2005). Perioperative rehabilitation and physiotherapy for lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Japanese Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*, 53, 237-243.
- Shepherd, F. A. Johnston, M.R. Payne, D. Burkes, R. Deslauriers, J. Cormier, Y. et al. Randomized study of chemotherapy and surgery versus radiotherapy for stage IIIA non-small cell lung cancer: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *British Journal of Cancer* 1998;78(5):683-5.
- Shiono, S. Yoshida, J. Nishimura, M. Hagiwara, M. Hishida, T. Nitadori J, et al. Risk factors of postoperative respiratory infections in lung cancer surgery. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2007 Jan;2(1):34-8.
- Song, W.A. Zhou, N.K. Wang, W. Chu, X.Y. Liang, C.Y. Tian, X.D. Guo, J.T. Liu, X. Liu, Y. Dai, W.M. (2010). Survival Benefit of Neoadjuvant Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Control Trials. *Journal of Thoracic Oncology*, 5, 510-516.
- Stathopoulos, G. P. Papakostas, P. Malamos, N. A. Samelis, G.F. Moschopoulos N. Chemo-radiotherapy versus chemo-surgery in stage IIIA non-small cell lung cancer. *Oncology Reports* 1996;3:673-6.
- Stephens, R. J. Girling, D.J. Hopwood, P. Thatcher N on behalf of the Medical Research Council Lung Cancer Working Party. A randomised controlled trial of pre-operative chemotherapy followed, if feasible, by resection versus radiotherapy in patients with inoperable stage T3, N1, M0 or T1-3, N2, M0 non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;49:395-400.
- Strand, T. E. Rostad, H. Damhuis, R. A. Norstein, J. Risk factors for 30-day mortality after resection of lung cancer and prediction of their magnitude. *Thorax* 2007 Nov;62(11):991-7.
- Sugi, K. Nawata, K. Fujita, N. Ueda, K. Tanaka, T. Matsuoka, T. et al. Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small cell lung cancer less than 2 cm in diameter. *World Journal of Surgery* 1998;22:290-5.
- Sugi, K. Kaneda, Y. Esato, K. Video-assisted thoroscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. *World Journal of Surgery* 2000;24:27-31.
- Thomas, M. RuBe, C. Hoffknecht, P. Macha, H. N. Freitag, L. Linder, A. et al. (2008). Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *The lancet oncology*, 9, 636-648.
- van Meerbeek, J.P. Kramer, G.W.P.M. Van Schil, P.E.Y. Legrand, C. Smit, E.F. Schramel, F et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 Non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442-50.
- Vaporciyan, A. A. Merriman, K. W. Ece, F. Roth, J. A. Smythe, W. R. Swisher, S. G. et al. (2002). Incidence of major pulmonary morbidity after pneumonectomy: Association with timing of smoking cessation. *Annals of Thoracic Surgery*, 73, 420-425.
- Vokes, E. E. Herndon, J. E. Kelley, M. J. Cicchetti, M. G. Ramnath, N. Neill, H. et al. (2007). 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. *Journal of clinical oncology*, 25, 1698-1704.
- von Knorring, J. Lepantalo, M. Lindgren, L. Lindfors, O. Cardiac arrhythmias and myocardial ischemia after thoracotomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992 Apr;53(4):642-7.
- Waller, D. Peake, M. D. Stephens, R. J. Gower, N. H. Milroy, R. Parmar, M. K. Rudd, R. M. & Spiro, S. G. (2004) Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *European journal of cardio thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio thoracic Surgery*, 26: 173-182. *Included in meta-analysis by Bria et al.*
- Wang, S.-Y. Ou, W. Lin, Y.-B. Liang, Y. Ye, X. Zhang, B.-B. et al. (2007). A prospective randomized study of adjuvant chemotherapy in completely resected stage III-N2 non small cell lung cancer. *Chinese Journal of Cancer Research.*, 19, 189-194.
- Warram, J. on behalf of collaborating investigators. Preoperative irradiation of cancer of the lung: final report of a therapeutic trial (a collaborative study). *Cancer* 1975;36(3):914-25.
- Winton, T. Livingston, R. Johnson, D. Rigas, J. Johnston, M. Butts, C. Cormier, Y. Goss, G. Incelet, R. Vallieres, E., Fry, W., Bethune, D. Ayoub, J. Ding, K. Seymour, L. Graham, B. Tsao, M. S. Gandara, D. Kesler, K. Demmy, T. Shepherd, F. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group & National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR. (2005) Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*, 352: 2589-2597.
- Wright, C.D. Gaissert, H.A. Grab, J.D. O'Brien, S.M. Peterson, E.D. Allen, M.S. Predictors of prolonged length of stay after lobectomy for lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database risk-adjustment model. *Ann Thorac Surg* 2008 Jun;85(6):1857-65.
- Wu, Y.L. Huang, Z.F. Wang, S.Y. Yang, X.N. Ou, W. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002;36:1-6.
- Yamashita, S. Haga, Y. Nemoto, E. Nagai, S. Ohta, M. E-PASS (The Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress) scoring system helps the prediction of postoperative morbidity and mortality in thoracic surgery. *Eur Surg Res* 2004 Jul;36(4):249-55.

- Yamashita, S. Haga, Y. Nemoto, E. Imanishi, N. Ohta, M. Kawahara, K. Comparison of surgical outcome using the prediction scoring system of E-PASS for thoracic surgery. *Japanese Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 2006 Sep;54(9):391-5.
- Yano, T. The current status of postoperative complications and risk factors after a pulmonary resection for primary lung cancer A multivariate analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11(3):445-9.
- Zatloukal, P. Petruzelka, L. Zemanova, M. Havel, L. Janku, F. Judas, L. Kubik, A. Krepela, E. Fiala, P. Pecan, L. (2004). Concurrent versus sequential radiochemotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer. a randomized study. *Lung Cancer*, 46, 87-98. *Included in appraisal of Rowell et al.*

## 6. Хіміотерапія при НДКРЛ

Після публікації настанови з лікування раку легені NICE в 2005 році ряду нових системних терапій було надано дозвіл на застосування ЕМЕА для використання пацієнтами з НДКРЛ. NICE видав оцінку технологій для пеметрекседу, гефітинібу і ерлотинібу. NICE планував видати окрему настанову, яка б оновлювала хіміотерапію при НДКРЛ, але ця настанова не буде зараз розроблятися. Для хіміотерапії при НДКРЛ існує цілий ряд оцінок технологій з фінансовими директивами, які в даний час діють, кілька запланованих оцінок технологій в проєкті і кілька оцінок технологій, які вимагають оновлення. Це обмежує рамки запропонованої настанови і тому було вирішено не оновлювати поточні рекомендації з хіміотерапії при НДКРЛ.

NHS доручив огляд терапії першої лінії при НДКРЛ в рамках Програми NIHR HTA, яка повинна бути опублікована у 2011 році.

### Рекомендації

- Хіміотерапія повинна пропонуватися хворим з III або IV стадією НДКРЛ і задовільним загальним станом здоров'я (ВООЗ 0, 1 або за Карновським 80-100 балів) для поліпшення виживаності, контролю захворюваності та покращення якості життя. [2005]
- Хіміотерапія занедбаного НДКРЛ повинна включати комбінацію одного препарату третьої лінії (доцетаксел, гемцитабін, паклітаксел або вінорельбін) та препарати платини. Карбоплатин або цисплатин може вводитися з урахуванням їх токсичності, ефективності та зручності. [2005]
- Пацієнтам, які не можуть витримати комбінації з платиною, можна запропонувати хіміотерапію з одним препаратом третьої лінії. [2005]
- Монотерапію з доцетакселем слід розглядати, якщо лікування другої лінії підходить для пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним НДКРЛ, у яких розвився рецидив після попередньої хіміотерапії. [2005]

### Гефітиніб

- Див. розділ "Гефітиніб для терапії першої лінії місцевопоширеного або метастатичного дрібноклітинного раку легені" (NICE technology appraisal guidance 192 [2010]), за адресою [www.nice.org.uk/guidance/TA192](http://www.nice.org.uk/guidance/TA192)

### Пеметрексед

- Див. розділ "Пеметрексед для терапії першого ряду недрібноклітинного раку легені" (NICE technology appraisal guidance 181 [2010]), за адресою [www.nice.org.uk/guidance/TA181](http://www.nice.org.uk/guidance/TA181)

### Ерлотиніб

- Див. розділ "Ерлотиніб для лікування недрібноклітинного раку легені" (NICE technology appraisal guidance 162 [2008]), за адресою [www.nice.org.uk/guidance/TA162](http://www.nice.org.uk/guidance/TA162)

### Для Оцінок технологій в розробці – див. сайт NICE

<http://www.nice.org.uk/guidance/ta/indevelopment/index.jsp>

### The ESMO Clinical Practice Guidelines 2013

#### *Застосування інгібіторів тирозинкінази (ІТК)*

Терапію першої лінії ІТК (ерлотиніб або гефітиніб) слід застосовувати в пацієнтів з пухлинами, які мають активуючі (сенсibiliзуючі) мутації EGFR, враховуючи суттєво кращі показники частоти відповіді, безрецидивної виживаності і якості життя порівняно з хіміотерапією першої лінії [1, 2] [I, A]. Пацієнтам з показником загального стану 3–4 також

можна пропонувати лікування EGFR ІТК [II, A]. Доцільність продовження лікування після прогресування хвороби нез'ясована.

У пацієнтів з диким типом (ДТ) гена EGFR не рекомендують застосовувати EGFR ІТК при терапії першої лінії, оскільки таке лікування є менш ефективним порівняно з хіміотерапією [I, A]. У пацієнтів із НДКРЛ і мутаціями гена ALK варто розмірковувати над застосуванням впродовж хвороби кризотинібу — подвійного ALK і MET ІТК. Поки що не було здійснено прямого порівняння такого лікування з хіміотерапією, і оптимальна стратегія лікування нез'ясована [3].

Усі пацієнти з активуючими (сенсibiliзуючими) мутаціями EGFR мають отримувати EGFR ІТК в ролі підтримуючої терапії, якщо їх не застосовували в схемах першої лінії [II, A].

Пацієнтам із клінічними або рентгенологічними ознаками прогресування після першої лінії хіміотерапії незалежно від застосування підтримуючої чи ад'ювантної хіміотерапії з показником загального стану 0–2 слід пропонувати хіміотерапію другої лінії. Не було продемонстровано переваг застосування комбінованих схем порівняно з монохіміотерапією [4]. Монотерапія поліпшує симптоми захворювання і виживаності. Еквівалентними схемами терапії другої лінії є пеметрексед (лише для пацієнтів з неплюскоклітинною гістологією) [5] або доцетаксел [6] [I, B]. Було засвідчено, що ерлотиніб поліпшує загальну виживаність як препарат другої або третьої лінії лікування в пацієнтів зі всіма гістологічними типами НДКРЛ, які не є кандидатами для подальшої хіміотерапії, включно з пацієнтами з показником загального стану на рівні 3 [7]. В рандомізованому дослідженні було засвідчено, що ерлотиніб є еквівалентним порівняно з пеметрекседом чи доцетакселом для рефрактерних пацієнтів (прогресування на фоні чотирьох циклів стандартної хіміотерапії з двох препаратів на основі платини) [8] [I, B]. Gefitinib виявився не гіршим порівняно з доцетакселом у великому рандомізованому дослідженні [9] з ліпшим профілем безпеки і якості життя. Мало того, згідно з неопублікованими даними, застосування пеметрекседу чи ерлотинібу приводить до практично однакових результатів [10]. Всі пацієнти з активуючими (сенсibiliзуючими) мутаціями EGFR повинні отримувати EGFR ІТК у другій лінії терапії, якщо вони не отримували цей препарат раніше [I, A].

В разі наявності перестановки ALK слід розмірковувати над застосуванням кризотинібу, якщо пацієнти не отримували цей препарат у схемах першої лінії [2, 11], хоч офіційне затвердження препарату Європейським агентством ліків ще не завершено.

Немає даних щодо оптимальної тривалості лікування другої лінії, яке слід індивідуалізувати. Варто зазначити, що лікування можна продовжити в разі контролю хвороби і при незначній токсичності [II, B].

Пацієнти з прогресуванням на фоні другої лінії хіміотерапії можуть бути кандидатами для подальшого лікування. Клінічні докази наявні лише для ерлотинібу, який показаний у пацієнтів з ДТ EGFR, які до того не отримували EGFR ІТКs, з показником загального стану на рівні 0–3 [II, B]. Всі пацієнти з активуючими (сенсibiliзуючими) мутаціями EGFR повинні отримувати EGFR ІТК в будь-якій лінії лікування, якщо до того його не отримували [I, A].

#### Посилання

1. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957.
2. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239–246.
3. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1004–1012.
4. 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.
5. 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.
6. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095–2103.
7. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123–132.

8. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 300–308.
9. Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 1809–1818.
10. Vamvakas LAS, Kentepozidis NK, Karampeazis A et al. Pemetrexed (MTA) compared with erlotinib (ERL) in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a randomized phase III Hellenic Oncology Research Group trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: suppl abstr 7519.
11. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4247–4253.

## NICE CG 121. The diagnosis and treatment of lung cancer (update)

### 7. Лікування дрібноклітинного раку легені (ДКРЛ)

В Англії та Уельсі близько 10% пацієнтів з раком легені щороку встановлюють діагноз ДКРЛ. Це становить близько 3000 нових випадків на рік. ДКРЛ вважається агресивною формою раку легені, яка швидко зростає і часто поширюється (метастазує) за межі легень на момент встановлення діагнозу. ДКРЛ часто піддається лікуванню за допомогою хіміотерапії, але в більшості пацієнтів, в той час як тривалість життя може бути продовжена, рак невиліковний. Рішення про відповідне лікування ДКРЛ визначається ступенем захворювання на початку лікування і придатністю пацієнта. National Lung Cancer Audit визначив, що, незважаючи на високий рівень відповіді на хіміотерапію і/або променевою терапію, більш ніж 30% пацієнтів в Англії та Уельсі не отримали жодного лікування (National Lung Cancer Audit<sup>1</sup>).

<sup>1</sup> National Lung Cancer Audit. 2009.

#### 7.1. Визначення стадії ДКРЛ

У клінічній практиці і більшості досліджень використовувалися визначення Veterans' Administration Lung Study Group (VALSG) для постановки діагнозу дрібноклітинного раку легені. Ця класифікація на основі практичного лікування поділяє ДКРЛ на локалізовану форму (ЛФ ДКРЛ) і поширену форму (ПФ ДКРЛ). ЛФ ДКРЛ характеризується пухлинами, що обмежуються однією половиною грудної клітки; місцеве поширення та на іпсилатеральні надключичні лімфатичні вузли, якщо вони можуть бути включені в потенційно лікувальну променевою терапію. Не повинно бути ніяких метастазів поза межами грудної клітки. Всі інші хвороби класифікуються як ПФ ДКРЛ.

Нещодавно Міжнародна асоціація по вивченню раку легені (IASLC) запропонувала прийняти сьоме видання Американського об'єднаного комітету з питань раку (AJCC) та Міжнародного союзу проти раку легені (UICC) систему визначення стадії пухлини, лімфатичних вузлів, метастазів (TNM) для ДКРЛ. Перевірка TNM для ДКРЛ була проведена з використанням бази даних IASLC, включаючи аналіз виживаності більше 12 000 пацієнтів з ДКРЛ (Shepherd et al., 2007; Goldstraw et al., 2006; Rami-Porta et al., 2007). Більш точне визначення стадії ураження групи лімфатичних вузлів, за прогнозами, має полегшити планування променевої терапії та забезпечити поліпшення оцінки прогнозу, залежно від ступеня захворювання.

У той час як використання системи TNM було запропоновано для майбутнього визначення стадії дрібноклітинного раку легені, дані клінічних досліджень, що розглядаються в даному розділі, головним чином були повідомлені відповідно до системи визначення стадії VALSG з включенням пацієнтів з ЛФ або ПФ ДКРЛ. Таким чином, до визначення стадії за VALSG будуть часто посилатися у цьому розділі з ЛФ ДКРЛ, включаючи пацієнтів зі стадіями T1-4, N0-3, M0, і ПФ ДКРЛ, включаючи пацієнтів з T1-4, N0-3, M1a/b в оновленій класифікації TNM. Пацієнти із злякисним плевральним випотом входять до групи ПФ ДКРЛ, хоча в базі даних IASLC їм присвоєно проміжний прогноз між ЛФ та ПФ.

Для більшої чіткості цей розділ буде посилатися на локалізовані і поширені форми хвороби, хоча лікарям рекомендується визначати стадію пацієнтів з ДКРЛ, відповідно до переглянутого сьомого видання системи TNM UICC для визначення стадії раку легені.

#### 7.2. Оцінка пацієнтів з ДКРЛ

Прогноз для пацієнтів з ДКРЛ, які не отримують лікування, є несприятливим з середньою тривалістю життя близько 2-4 місяців. Хоча немає клінічних досліджень високої якості, що оцінюють вплив своєчасного направлення пацієнта та оцінки торакальним



онкологом, клінічний консенсус в рамках групи розробки настанови (ГРН) підкреслив важливість цього. Це було засноване на розумінні того, що ДКРЛ - це агресивний рак, який зазвичай поширюється за межі легені і може призвести до швидких змін у придатності пацієнта для лікування.

#### Рекомендації

Забезпечте пацієнтам з дрібноклітинним раком легені (ДКРЛ) доступ до оцінки торакальним онкологом впродовж 1 тижня з моменту прийняття рішення про лікування. [Нове 2011]

#### Економічна оцінка у сфері охорони здоров'я

Ця тема розглядалася з низьким пріоритетом для економічного аналізу у сфері охорони здоров'я, тому що поширеність ДКРЛ зменшується і пацієнтів зараз небагато (близько 10% від хворих на рак легені). ГРН також вирішила, що неможливо чітко визначити економічний вплив обстеження впродовж першого тижня у порівнянні з подальшим обстеженням.

#### Уточнення

Дані National Lung Cancer Audit припускають, що незважаючи на те, що ДКРЛ є чутливим до хіміотерапії, принаймні одна третина пацієнтів не отримують хіміотерапію. Хоча немає прямих клінічних досліджень, які б підтримували той факт, що час від встановлення діагнозу до обстеження впливає на хіміотерапію, яка пропонується пацієнтам, ГРН погодилася, що ДКРЛ часто швидко прогресує і придатність пацієнта для лікування може змінюватися впродовж короткого періоду часу. Експертний висновок зазначив, що для того, щоб покращити придатність пацієнтів для хіміотерапії, ця рекомендація повинна включати конкретні терміни, що підкреслює необхідність клінічної команди уникнути затримок, а для пацієнтів, щоб бути швидко направленими на розгляд спеціалістів-онкологів.

### 7.3. Лікування першої лінії у пацієнтів з локалізованою формою ДКРЛ (що відповідає T1-4, N0-3, M0)

**Клінічне питання:** Яке найбільш ефективне лікування першої лінії для пацієнтів з локалізованою формою дрібноклітинного раку легені?

Близько 35% пацієнтів з ДКРЛ на момент діагностики, як вважається, матимуть ЛФ ДКРЛ (National Lung Cancer Audit<sup>2</sup>). Без лікування середня тривалість життя в цій групі хворих становить менше чотирьох місяців. ДКРЛ, як правило, є чутливим до хіміотерапії і променевої терапії. Поєднання хіміотерапії і променевої терапії грудної клітки зараз є стандартним видом терапії першої лінії для ЛФ ДКРЛ; рандомізовані контрольовані дослідження повідомляють про медіану виживаності від 14 до 18 місяців. Незначна частка пацієнтів (<20%) житиме принаймні 5 років.

Для більшості пацієнтів з ЛФ ДКРЛ початкове обстеження торакальним онкологом буде включати в себе оцінку придатності для хіміотерапії і променевої терапії. Визначення прогностичних факторів може допомогти поінформувати пацієнтів про можливі наслідки та токсичність лікування, а також надати інформацію, яка допоможе оцінити виживаність.

<sup>2</sup> National Lung Cancer Audit. 2009.

#### Рекомендації

Запропонуйте пацієнтам з локалізованою формою ДКРЛ (що відповідає T1-4, N0-3, M0) 4-6 цикли комбінованої хіміотерапії на основі цисплатину. Розгляньте можливість заміни

карбоплатину у пацієнтів з порушеннями функції нирок, незадовільним загальним станом (ВООЗ 2 і більше) або значними супутніми захворюваннями. [Нове 2011]

□ Запропонуйте паралельну хіміопроменеву терапію для пацієнтів з локалізованою формою ДКРЛ (що відповідає T1-4, N0-3, M0) і загальним станом ВООЗ 0 або 1, якщо вони звертаються із захворюваннями, які можуть бути включені в радикальну променеву терапію. Почніть променеву терапію впродовж першого або другого курсу хіміотерапії. [Нове 2011]

□ Запропонуйте послідовну радикальну променеву терапію пацієнтам з локалізованою формою ДКРЛ (що відповідає T1-4, N0-3, M0), які непридатні для паралельної хіміопроменевої терапії, але чутливі до хіміотерапії. [Нове 2011]

## **Клінічні дані**

### ***Хіміотерапія***

Дев'ять досліджень вивчили ефективність різних режимів хіміотерапії для лікування ЛФ ДКРЛ (Altinbas et al., 2004; Amarasena et al., 2008; Artal-Cortes et al., 2004; Baka et al., 2008; Grote et al., 2005; Jiang et al., 2009; Reck et al., 2003, 2006 [same data as Reck et al., 2003]; Thatcher et al., 2005), але якість доказів коливалася від низької до високої.

### ***Агенти, що містять платину, проти тих, що не містять***

Кокранівський огляд (Amarasena et al., 2008) включав мета-аналіз восьми досліджень, які показали відсутність статистично значущої різниці у відповіді пухлини або загальної виживаності (з високою неоднорідністю даних) між хіміотерапією на основі платини та не на основі платини. Вака et al. (2008) виявили, що пацієнти, які отримували доксорубіцин + циклофосфамід + етопозид в якості першої лінії лікування, не мали переваги у виживаності в порівнянні з пацієнтами, які отримували цисплатин + етопозид.

### ***Високі дози / інтенсивний режим хіміотерапії***

Artal-Cortes et al. (2004) не виявили відмінностей у виживаності, часу до прогресування, загальній відповіді, фебрильній нейтропенії, рівні гемоглобіну і тромбоцитів у хворих, які отримували високі дози епірубіцину + цисплатину в порівнянні з тими, хто отримував цисплатин + етопозид. Тим не менше, пацієнти, які отримують цисплатин + етопозид, зазнали більш низькі рівні нейтропенії 3/4 ступеня. Jiang et al. (2009) провели систематичний огляд п'яти досліджень низької якості і не показали відмінностей у рівні об'єктивної відповіді, загальній виживаності або мінімальному рівні лейкоцитів між інтенсивною хіміотерапією першої лінії з гемопоетичними стовбуровими клітинами (ІСНР) і стандартною хіміотерапією. Разом з тим, при ІСНР більш високий мінімальний рівень гемоглобіну і тромбоцитів.

### ***Різні режими хіміотерапії***

Thatcher et al. (2005) встановили, що іфосфамід + карбоплатин + етопозид + месна + вінкристин надають перевагу у виживаності для пацієнтів з ЛФ ДКРЛ в порівнянні зі стандартною хіміотерапією (як правило, цисплатин + етопозид або доксорубіцин + циклофосфамід + етопозид). Схеми не відрізняються з точки зору відповіді на лікування, токсичності та якості життя. Reck et al. (2003, 2006 [ті ж дані]) виявили, що хоча відповідь на лікування була схожою, виживаність була покращена для пацієнтів, які отримували паклітаксел + етопозид + карбоплатин в порівнянні з тими, хто отримував карбоплатин + етопозид + вінкристин. Grote et al. (2005) не виявили відмінностей у реакції пухлини шляхом додавання або епоетину альфа, або плацебо до цисплатину + етопозиду. Altinbas et al. (2004) показали, що додавання низькомолекулярних гепаринів до хіміотерапії з циклофосфамідом + епірубіцином + вінкристином, поліпшило загальну виживаність, виживаність без прогресування та рівень відповіді пухлини відповіді.

### ***Хіміопроменева терапія***

Сім рандомізованих досліджень вивчили ефективність різних схем комбінованої хіміо- і променевої терапії для лікування ЛФ ДКРЛ (Blackstock et al., 2005; Schild et al., 2004, 2005 [такі ж дані Schild et al., 2004]; Han et al., 2008; McClay et al., 2005; Bogart et al., 2008 [такі ж дані McClay et al., 2005]; Sculier et al., 2008), якість доказів коливалася від низької до помірної.

Blackstock et al. (2005 р.) дали своїм пацієнтам режим хіміотерапії, що складався з цисплатину + етопозиду в циклах 1, 2 і 5 і з циклофосфаміду + доксорубіцину + вінкрістину в циклах 3, 4 і 6. Цей режим хіміотерапії був поєднаний з або дробним курсом променевої терапії (ПТ), що складається загалом з 50 Гр за 20 фракцій (20 Гр за 8 фракцій на 8-17 днів в циклах 1 і 2 та 10 Гр за 4 фракції у 8 і 11 день циклу 3), або безперервна ПТ, що складається загалом з 50 Гр за 25 фракцій (5 днів / тиждень цикли 1 і 2). Групи з дробним курсом ПТ і безперервною ПТ не відрізняються з точки зору виживаності, відповіді, токсичності або іпсилатеральної легеневої недостатності. Schild et al. (2004) досліджували вплив ПТ два рази на день (48 Гр за 32 фракцій) у порівнянні з ПТ один раз на день (50,4 Гр за 28 фракцій) у двох групах пацієнтів, які також отримували цисплатин і етопозид. Групи з ПТ один раз на день і два рази на день не відрізняються з точки зору виживаності, безрецидивної виживаності, частоти відмов або гематологічної токсичності, але група з ПТ два рази на день зазнала більше 3-го ступеня + і 5-го ступеня негематологічної токсичності, ніж група з ПТ один раз на день. Han et al. (2008) досліджували, чи застосування аміфостину і епоетину-альфа було пов'язане з різницею в результатах у пацієнтів, які отримували режим хіміопроменевої терапії, що складається з цисплатину і індукційної терапії з іринотеканом, а після цього курс лікування, який складається з гіперфракційної ПТ (два рази на день ПТ в загальній складності до 45 Гр), і етопозид + цисплатин. Han et al. виявили, що виживаність, безрецидивна виживаність і відповідь не відрізняється між групами, які вживали аміфостин і епоетин-альфа. Група аміфостину частіше мала фебрильну нейтропенію, нудоту класу 2/3 і анемію класу 2/3, ніж група епоетину-альфа, а також зниження гемоглобіну було вищим у групі аміфостину, ніж у групі епоетину-альфа під час променевої терапії. McClay et al. (2005) досліджували вплив високих доз тамоксифену на виживаність, виживаність без прогресування захворювання, відповідь і токсичність у хворих, які отримували хіміопроменеву терапію, що складається з цисплатину + етопозиду і 50 Гр ПТ за 25 фракцій, і виявили, що всі результати можна було порівняти з контрольною групою, яка отримала такий самий режим хіміопроменевої терапії з цисплатину + етопозиду і 50 Гр ПТ за 25 фракцій, але без тамоксифену. Sculier et al. (2008) додали щоденний цисплатин (6 мг/м<sup>2</sup> у дні 1-5, 8-12 і 15-19) в якості радіосенсибілізатора до першого циклу індукційної хіміопроменевої терапії, яка складалася з цисплатину (90 мг/м<sup>2</sup> в 1 день) + етопозид (дні 1-3) і 39,9 Гр ПТ за 15 фракцій (починаючи з 1-го дня), але виявили, що в порівнянні з контрольною групою, яка отримувала таке ж стандартне лікування, але без щоденної дози цисплатину в якості радіосенсибілізатора, щоденне вживання цисплатину не було пов'язане ні з якими відмінностями у виживаності, безрецидивній виживаності, відповіді, легеневої та нефротоксичності або езофагіту. Пацієнти, які отримували цисплатин щодня, тим не менше, зазнали більш високих рівнів тромбоцитопенії.

### ***Підтримувальна терапія***

На додачу до доказів, які вивчали ефективність хіміопроменевого лікування першої лінії, два дослідження вивчали, чи пероральний вандетаніб або вакцинації з Vec2/BCG впливають на виживаність у пацієнтів з ЛФ ДКРЛ, які мали загальну відповідь на лікування першої лінії, що складалася з хіміопроменевої терапії для більшості пацієнтів і лише хіміотерапії для решти (Arnold et al., 2007, and Giaccone et al., 2005, відповідно). Ці дослідження показали, що вандетаніб і Vec2/BCG щеплення, відповідно, не впливають на загальну виживаність або безрецидивну виживаність. Також не було впливу Vec2/BCG щеплення на якість життя, за винятком на 6-му тижні, коли група Vec2/BCG зазнала більшої частоти болю у плечі й руці, ніж у контрольній групі (Giaccone et al., 2005; Bottomley et al., 2008 [такі ж дані Giaccone et al., 2005]). Третє дослідження (Lee et al., 2009) не виявило ніяких відмінностей у виживаності у

хворих з ЛФ ДКРЛ, які приймали або талідомід, або капсули з плацебо, одночасно з і після хіміотерапії першого ряду за 2 роки.

**Коментар робочої групи:**

*Станом на 01.04.2014 ліківський засіб вандетаніб в Україні не зареєстрований.*

**Прогностичні фактори виживаності для пацієнтів з ЛФ ДКРЛ**

П'ять досліджень (Artal-Cortes et al., 2004; Bogart et al., 2008; Giaccone et al., 2005; Sculier et al., 2008; Schild et al., 2005) провели ряд аналізів прогностичних факторів щодо виживаності, більшість з яких були багатовимірними дослідженнями. Найбільш стійким висновком було те, що задовільний загальний стан був передумовою більш тривалої виживаності (Artal-Cortes et al., 2004; Bogart et al., 2008; Sculier et al., 2008).

Ряд прогностичних факторів були представлені різними окремими дослідженнями (наприклад, вік, втрата ваги до постановки діагнозу, тривалість симптомів, стать, рівень лактату дегідрогенази, рівень тромбоцитів, супутня променева терапія грудної клітки, профілактичні опромінення головного мозку і статус пухлини), і якщо їх розглядати відповідно до даних низької помірної якості з оцінки прогностичних факторів в цілому, ніяких висновків не може бути зроблено щодо цих змінних.

**Економічна оцінка у сфері охорони здоров'я**

Ця тема розглядалася з низьким пріоритетом для економічного аналізу у сфері охорони здоров'я, тому що поширеність ДКРЛ зменшується і пацієнтів зараз небагато (близько 10% від хворих на рак легені). ГРН також зазначила, що режими хіміотерапії, які зараз розглядаються, використовують більш старі засоби, які не такі дорогі.

**Уточнення**

Ці рекомендації засновані на рандомізованих дослідженнях і систематичних оглядах від низької до високої якості. Дані РКД підтримують до 6 курсів хіміотерапії на основі цисплатину. ГРН не вважає докази досить сильними, щоб зробити конкретні рекомендації по оптимальному графіку променевої терапії, яка залишається предметом триваючих клінічних випробувань (наприклад, CONVERT trial<sup>3</sup>). Крім того, ГРН не знайшла доказів того, що підтримуюча терапія для пацієнтів з LD ДКРЛ пропонує перевагу у виживаності.

**7.4. Хірургічне лікування пацієнтів з ДКРЛ**

**Клінічне питання:** Наскільки ефективним є хірургічне лікування для пацієнтів з дрібноклітинним раком легені?

ДКРЛ є зазвичай системним захворюванням на момент первинного обстеження і операція, як правило, не розглядається в якості відповідної терапії першої лінії, навіть якщо обмежується однією частиною грудної клітки. Тим не менше, проти використання хірургічного методу при ДКРЛ повідомлялося при двох різних умовах. По-перше, ДКРЛ діагностується, коли один легеневиий вузлик видалений, а також діагноз поставлений по заморожених зрізах під час операції, або на остаточному гістологічному обстеженні. По-друге, ДКРЛ може бути діагностований на ранній стадії до операції. Проведені обмежені дослідження не використовують сучасні методи візуалізації, які підвищують точність доопераційної постановки діагнозу. Невтішні результати, таким чином, не можуть бути екстрапольовані в сучасній практиці. Хірургічне лікування може бути застосоване до дуже невеликого числа пацієнтів і повинно розглядатися з урахуванням супутніх захворювань та потенційної смертності.

У Великобританії близько 1000 пацієнтів щорічно дізнаються про діагноз ЛФ ДКРЛ і близько 50-100 з них можуть бути потенційними кандидатами для проходження операції.

Загалом користь від операції при ДКРЛ невідома і повинна бути визначена перевага від сучасних методів постановки діагнозу і більш ефективних нехірургічних методів лікування у порівнянні з операцією. Оцінка придатності, як і для НДКРЛ, однаково доречна, див. розділ 5. Більшість пацієнтів, що перенесли операцію з приводу ДКРЛ, будуть також розглядатися для хіміотерапії та/або променевої терапії.

3 <http://www.christie.nhs.uk/research/themes/convert/default.aspx#patients>

### Рекомендації

Розгляньте можливість операції у пацієнтів з ранніми стадіями ДКРЛ (T1-2a, N0, M0). [**Нове 2011**]

### Клінічні дані

Докази ефективності хірургічного лікування ДКРЛ складаються з двох ретроспективних порівняльних досліджень (Badzio et al., 2004; Screiber et al., 2010). Badzio et al. (2004) порівняли операцію + хіміотерапію ± PCI у 67 пацієнтів з післяопераційним діагнозом ДКРЛ з хіміотерапією ± ПТ у 67 відповідних пацієнтів з ДКРЛ і виявили, що хірургічне лікування було пов'язано з більш тривалою виживаністю, більшим часом до прогресування/рецидиву і більш низькими рівнями місцевих рецидивів у порівнянні з нехірургічним лікуванням. Рівні віддалених рецидивів не відрізнялися між групами. Багатомірний аналіз визначив хірургічне лікування, жіночу стать і незалучення регіональних лімфатичних вузлів як значущі прогностичні фактори виживаності, але не стадію пухлини, втрату ваги, загальний стан, вік і розмір пухлини. Screiber et al. (2010) порівняли операцію ± післяопераційну ПТ (N = 863) з безопераційним лікуванням (N = 13 316) і виявили, що операція була пов'язана з більш тривалим виживаністю, за умови що аналіз включав усіх пацієнтів або був обмеженим для пацієнтів з локалізованим захворюванням, з регіонарною хворобою, з N0, з N1 або N2.

### Економічна оцінка у сфері охорони здоров'я

Ця тема розглядалася з низьким пріоритетом для економічного аналізу у сфері охорони здоров'я, тому що операція розглядається як варіант лікування лише у дуже невеликій групі пацієнтів з ДКРЛ.

### Уточнення

Ці рекомендації засновані на дослідженнях випадок-серія і дослідженнях фази II. Існує ряд досліджень серій-випадків, які пропонують, в дуже обмеженій кількості хвороб, де операція може розглядатися з сприятливою 5-річною виживаністю. Тим не менш, дані дослідження обмежені тим, що багато пацієнтів отримали діагноз ДКРЛ після хірургічної резекції. Це ускладнює екстраполяцію в процесі прийняття рішення для пацієнтів з виявленим ДКРЛ. Це посилюється відсутністю рандомізованих досліджень і малими числами вибірки. Слідування хірургічному підходу тягне за собою смертність (1-3% в очікуванні того, що кількість випадків пневмонектомії буде низькою, тому що багато з пухлин будуть невеликими за розміром) й ускладнення приблизно у 30%, екстраполюючи з даних хірургічного лікування НДКРЛ. Також можна очікувати 5-річну виживаність до 40%. Серйозніший випадок може виникнути для продовження резекції в тих випадках, коли діагноз встановлений під час операції. Контраргументом може бути те, що ці спеціальні підгрупи пацієнтів з ранньою стадією ДКРЛ можуть непогано справлятися зі стандартною хіміопроменевою терапією та 5-річна виживаність у цій обраній групі може наблизитися до даних хірургічного лікування, які згадувалися вище.

## 7.5. Лікування першої лінії поширених форм ДКРЛ (що відповідає T1-4, N0-3, M1 a/b)

**Клінічне питання:** Яким є найбільш ефективним режим хіміотерапії для хворих з поширеною формою ДКРЛ?

Приблизно дві третини пацієнтів з діагнозом ДКРЛ мають поширену форму захворювання на (National Lung Cancer Audit<sup>4</sup>). Більшість з них будуть мати симптоми раку і багатьох інших вже існуючих хвороб. Деякі пацієнти будуть занадто хворі для хіміотерапії і будуть підходити лише для паліативної променевої терапії або догляду. У багатьох пацієнтів будуть швидко прогресувати симптоми і термінове обстеження у торакального онколога, як частини мультидисциплінарної команди, матиме важливе значення. Медіана виживаності для хворих без лікування становить два місяці. Тим не менш, початковий рівень відповіді на хіміотерапію з високою медіаною загальної виживаності у пацієнтів, які отримували хіміотерапію, продовжується на період з 9 до 12 місяців. Оцінка придатності (у тому числі загальний стан), а також узгоджені прогностичні бальні системи часто використовуються для передбачення переваг і ризиків лікування для підтримки вибору пацієнта. Пацієнти з ПФ ДКРЛ, які вважаються придатними для хіміотерапії, як правило, лікуються комбінованою хіміотерапією, включаючи цисплатин або карбоплатин і, зазвичай, етопозид. Залежно від відповіді і токсичності, більшість пацієнтів отримують від 4 до 6 циклів. Для пацієнтів, у яких хвороба реагує на хіміотерапію, пропонуються профілактичні опромінення головног мозку (PCI), а для деяких пацієнтів - опромінення грудної клітки. Незважаючи на високий початковий рівень відповіді на хіміотерапію, у більшості пацієнтів, в кінцевому рахунку, розвинеться прогресуюча хвороба. Залишається необхідність цілеспрямованих досліджень для поліпшення результатів.

4 National Lung Cancer Audit. 2009.

### Рекомендації

- 
- Запропонуйте хіміотерапію на основі платини хворим з поширеною формою ДКРЛ (що відповідає T1-4, N0-3, M1a/b - в тому числі церебральні метастази), якщо вони достатньо підходять. [Нове 2011]
- Оцініть стан хворого перед кожним циклом хіміотерапії при поширеній формі ДКРЛ (що відповідає T1-4, N0-3, M1a/b) і запропонуйте максимум шість циклів, залежно від реакції і токсичності. [Нове 2011]
- Для пацієнтів з поширеною формою ДКРЛ слід розглядати променеву терапію грудної клітки після хіміотерапії, якщо була повна відповідь у віддалених ділянках і хоча б задовільний рівень відповіді у грудній клітці. [Нове 2011]

### Підтримувальна терапія при ДКРЛ

### Рекомендації

- Запропонуйте підтримуючу терапію для пацієнтів з ДКРЛ тільки в рамках клінічних випробувань. [Нове 2011]

### Клінічні дані

#### *Агенти, що містять платину, проти тих, що не містять*

П'ять досліджень порівнювали ефективність схем хіміотерапії на основі платини і на іншій основі для лікування ПФ ДКРЛ (Amarasena et al., 2008; Baka et al., 2008; De Jong et al., 2007; Greco et al., 2005 [включений в Amarasena et al., 2008]; Quoix et al., 2005 [включений в

Amarasena et al., 2008]) і якість доказів коливалася від низької до високої. Amarasena et al. (2008) провели Кокранівський огляд, який включав 16 досліджень, і виявили, що 6-, а не 12- або 24-місячна виживаність відрізнялася між схемами хіміотерапії на основі платини, забезпечуючи триваліше 6-місячну виживаність, в порівнянні з хіміотерапією не на основі платини. Amarasena et al. (2008) також повідомили, що хоча в цілому реакція не розрізнялася між схемами, хіміотерапія на основі платини була пов'язана з більш високим рівнем повних відповідей порівняно з неплатиновою хіміотерапією. Vaka et al. (2008) виявили, що виживаність пацієнтів, які отримували терапію першої лінії на основі платини, не відрізнялася від виживаності пацієнтів, які отримували терапію першої лінії не на основі платини. De Jong et al. (2007) також виявили, що у пацієнтів, які отримували хіміотерапію на основі платини і ні, не відрізнялася виживаність, а також відповідь, безрецидивна виживаність та тривалість відповіді. Тим не менш, режим без платини був пов'язаний з більшою лейкоцитопенією 4-го ступеня, смертністю, пов'язаною з лікуванням, та госпіталізацією. Обидва РКД, проведені Vaka et al. (2008) і De Jong et al. (2007), були помірної методологічної якості. Ми розрахували чотири мета-аналізи, додаючи дані Vaka et al. (2008) і De Jong et al. (2007) до мета-аналізу, розрахованого Amarasena et al. (2008) для 12-місячної виживаності, 24-місячної виживаності (результат не повідомлявся De Jong et al.), рівня загальної і повної відповіді (результат не повідомлявся Vaka et al.). Ці аналізи не змінили напрямок результатів, повідомлених Amarasena et al. (2007), тобто 12-ти і 24-місячна виживаність і загальна відповідь не відрізнялися між схемами хіміотерапії на основі платини і ні, у той час як схеми на основі платини були пов'язані з більш високим рівнем повної відповіді по відношенню до режимів без платини.

#### ***Цисплатин проти карбоплатина***

Okamoto et al. (2007) провели РКД низької методологічної якості і показали, що виживаність, безрецидивна виживаність, відповідь, тимчасове полегшення і токсичність, крім тромбоцитопенії, не відрізнялися між пацієнтами, які отримували цисплатин + етопозид, і тими, хто отримував карбоплатин + етопозид. Режим карбоплатин + етопозид був, проте, пов'язаний з підвищеною швидкістю тромбоцитопенії 3-4 ступеня у порівнянні з режимом цисплатин + етопозид. Socinski et al. (2006) провели дослідження II фази з випадковим розподілом пацієнтів, які отримували або цисплатин + пеметрексед, або карбоплатин + пеметрексед. Тим не менш, результати цього проспективного рандомізованого дослідження II фази були проаналізовані тільки описово і, отже, у подальшому тут не згадуватимуться.

#### ***Підтримувальна хіміотерапія для хворих, які відповідають на індукційну хіміотерапію***

У рандомізованому дослідженні II фази низької середньої якості Arnold et al. (2007) не виявили відмінностей у виживаності та безрецидивної виживаності між підтримуючою терапією на основі вандетанібу та плацебо. Han et al. (2008) порівняли підтримуючу терапію на основі іринотекану із спостереження лише в рандомізованому дослідженні II фази. Тим не менш, результати були проаналізовані тільки описово і, отже, не згадуватимуться далі в цьому розділі. В РКД середньої якості Lee et al. (2009b) виявили коротшу виживаність у пацієнтів з ПФ ДКРЛ, які приймали талідомід одночасно з і після хіміотерапії першої лінії впродовж 2-х років, в порівнянні з пацієнтами, які отримували плацебо замість талідоміду. Рандомізоване дослідження II фази низької якості, проведене Pandya et al. (2007), виявило тривалішу виживаність у хворих, які отримували високі дози темсіролімусу, в порівнянні з пацієнтами, які отримували низькі дози темсіролімусу. Виживаність без прогресування не розрізнялася між групами, і також незрозуміло, чи відрізнялася токсичність різних доз. Pujoil et al. (2008) провели РКД від помірної до високої методологічної якості і показали, що виживаність, безрецидивна виживаність і відповідь не відрізнялися між пацієнтами, які отримували підтримуючу терапію, що складалася з талідоміду або плацебо.

#### ***Коментар робочої групи***

*Станом на 01.04.2014 лікарський засіб темсіролімус в Україні незареєстрований.*

### *Хіміотерапія з додаванням чинників зростання / підтримки крові*

В РКД помірно-високої якості Grote et al. (2005) рандомізували пацієнтів, які отримували цисплатин + етопозид з епоетином-альфа або плацебо, і не виявили ніяких відмінностей у частоті відповіді після 3 або 6 циклів між двома групами. Niell et al. (2005) визначили в РКД з доказами середньої якості, що виживаність і безрецидивна виживаність не відрізняються між пацієнтами, які отримували схему цисплатин + паклітаксел + етопозид з гранулоцитарним колонійстимулюючим фактором людини (G-CSF), і пацієнтами, які отримували схему, що складається з цисплатину + етопозиду. Неясно, чи буде швидкість відповіді і токсичність відрізнятися між цими двома режимами. В РКД помірно-високої якості Pirker et al. (2008) порівняли пацієнтів, які отримують хіміотерапію першої лінії на основі платини з дарбепоетином-альфа або з плацебо, і показали, що виживаність, безрецидивна виживаність і зміни в функціональній оцінці не відрізнялися між групами, але група плацебо зазнала великих змін у концентрації гемоглобіну в порівнянні з вихідним рівнем і отримала більше переливань крові, ніж група з дарбепоетином-альфа. Тим не менш, група з дарбепоетином зазнала вищий рівень серцево-судинних/тромбоемболічних побічних ефектів, ніж група плацебо. Неясно, чи відрізнялися групи за іншими побічними явищами, пов'язаними з токсичністю. Heigener et al. (2009) порівняли трьохтижневий режим, що складається з карбоплатину + етопозиду (190 мг/м<sup>2</sup>) з ленограстімом та чотирьохтижневим режимом, що складається з карбоплатину і етопозиду (140 г/м<sup>2</sup>), і не виявили жодної різниці між цими схемами з точки зору виживаності, безрецидивної виживаності, відповіді і інфекціями 3-4 ступеня, анемії і втоми. Однак, трьохтижневий режим був пов'язаний з більш високими рівнями тромбоцитопенії 3-4 ступеня і більш низькими показниками нейтропенії 3-4 ступеня, ніж чотирьохтижневий режим. Докази, представлені в РКД Heigener et al. (2009), мають низьку якість. У рандомізованому дослідженні II фази Sekine et al. (2008) рандомізували пацієнтів, які отримували іринотекан + цисплатин з або без етопозиду і профілактичних доз філгастиму/леногастиму, і не виявили ніяких відмінностей у виживаності, частоті відповіді, фебрильній нейтропенії 3-4 ступеня, анемії, діареї, втомі, гіпонатріємії, блюванні, підвищенні рівня АСТ або CRN і потребі у тромбоцитарних концентратах між групами. Тим не менш, безрецидивна виживаність було більш тривалим і випадки нейтропенії 3-4 ступеня, лейкоцитопенії, тромбоцитопенії і переливання еритроцитарної маси були збільшені в режимі з етопозидом і профілактичними дозами філгастиму / леногастиму в порівнянні з режимом лише з цисплатином + іринотеканом. Altinbas et al. (2004) провели РКД, яке надавало докази низької середньої якості, де пацієнти були рандомізовані для отримання хіміотерапії, що складалася з циклофосфаміду + епірубіцину + вінкристину з або без низькомолекулярного гепарину. Незважаючи на те, що частота відповідей не розрізнялася між групами, пацієнти, які отримували гепарин, мали більшу тривалість життя і більшу безрецидивну виживаність, ніж пацієнти, які не отримували гепарин. У цьому дослідженні не було пов'язаних з лікуванням смертей.

### *Інтенсивність дози та графіки*

Ardizzoni et al. (2005) у вибірці, що складалася з пацієнтів як з локалізованою, так і з поширеною формами ДКРЛ, але були у віці 70 або вище (і, отже, можуть вважатися пацієнтами з несприятливим прогнозом незалежно від стадії захворювання), порівняли повний курс лікування з послабленням дози цисплатину + етопозиду. У цьому рандомізованому дослідженні II фази низької методологічної якості Ardizzoni et al. (2005) виявили, що відповідь була вищою у групі з повною дозою, ніж у групі з послабленою дозою (висновок на основі 95% довірчого інтервалу), але так як результати були проаналізовані описово, жодні подробиці не будуть тут надані. Artal-Cortes et al. (2004) провели РКД низької помірної методологічної якості, що порівнювало пацієнтів, які отримували високі дози епірубіцину + цисплатину, з пацієнтами, які отримували цисплатин + етопозид, і не виявили ніяких відмінностей між групами у виживаності, часу до прогресування, відповіді, фебрильній нейтропенії, рівні гемоглобіну і тромбоцитів. Тим не менш, пацієнти, які отримали високі дози епірубіцину + цисплатину, мали більш низькі показники нейтропенії 3-4 ступеня в порівнянні з пацієнтами, які отримували



цисплатин + етопозид. Jiang et al. (2009) провели систематичний огляд з мета-аналізами низької середньої якості, що вивчали ефективність та безпеку інтенсивної хіміопроменевої терапії з гемопоетичними стовбуровими клітинами (ІСНР) в порівнянні з контрольною хіміотерапією без застосування гемопоетичного лікування у пацієнтів з ДКРЛ, менша частина яких мала поширену форму захворювання. Цей систематичний огляд включав 626 пацієнтів з 5 рандомізованих досліджень, чотири з яких розглядали хіміотерапію першої лінії, і не виявили ніяких відмінностей у частоті об'єктивної відповіді, загальній виживаності або мінімальному рівні лейкоцитів між групами лікування. ІСНР, разом з тим, була пов'язана зі значно більш високими показниками мінімального рівня гемоглобіну і тромбоцитів, ніж стандартна хіміотерапія. У рандомізованому дослідженні II фази, що надає докази низької якості, Sekine et al. (2003) порівняли режим, що складається з щотижневого цисплатину + іринотекану, який змінюється два рази на тиждень (у тижні 1, 3, 5, 7 і 9) і етопозиду два рази на тиждень (у тижні 2, 4, 6 і 8 + G-CSF) з 4-х тижневим цисплатином + іринотеканом + етопозидом + G-CSF. Хоча результати були проаналізовані описово і тому не можуть бути представлені детально, стало ясно, що відповіді не відрізнялися між режимами.

### ***Різні режими хіміотерапії***

Jiang et al. (2010) провели високоякісний систематичний огляд досліджень, які порівнюють ефективність і токсичність, пов'язану з лікуванням іринотеканом + платиною, і тією, що пов'язана з лікуванням етопозидом + платиною. У мета-аналізі Jiang et al. (2010) відповідь, загальна виживаність і безрецидивна виживаність не відрізнялися суттєво між двома схемами лікування, незалежно від того, чи дослідження із застосуванням карбоплатину були виключені з аналізу. Режимми на основі іринотекану, разом з тим, були пов'язані з більш низьким рівнем анемії і тромбоцитопенії і більш високим рівнем блювоти і проносу, ніж режимами на основі етопозиду. Два режими не різнилися істотно за кількістю смертельних випадків, які були пов'язані з лікуванням. Hermes et al. (2008, дані також включені в мета-аналіз Jiang et al. 2010) та Schmittle et al. (2006, дані також включені в мета-аналіз Jiang et al. 2010) обидва порівнювали лікування іринотеканом + карбоплатином з лікуванням етопозидом + карбоплатином Hermes et al. (2008) виявили довшу тривалість життя, підвищення частоти повної відповіді, краще емоційне функціонування, більш високий рівень паліативного лікування порушення сну і задишки, але і більш високі рівні діареї 3-4 ступеня у групі іринотекан + карбоплатин в порівнянні з групою етопозид + карбоплатин. Рівні іншої виявленої токсичності, показників якості життя та тимчасове покращення не розрізнялися між групами лікування в цьому РКД низької помірної методологічної якості. Schmittle et al. (2006) виявили більш тривалу виживаність без прогресування захворювання і більш низькі рівні нейтропенії 3-4 ступеня, тромбоцитопенії і лейкопенії у групі іринотекан + карбоплатин по відношенню до групи етопозид + карбоплатин в рандомізованому дослідженні II фази. Відповідь, тривалість відповіді й інші виявлені токсичності не відрізнялися між групами. Докази, представлені дослідженням Schmittle et al. (2006) мають низьку методологічну якість. У двох РКД, що надають докази помірної якості, загальної виживаності, безрецидивної виживаності і відповідь не розрізнялися між пацієнтами, які отримували лікування іринотеканом + цисплатином або етопозидом + цисплатином (Hanna et al., 2006 [data also included in meta-analysis by Jiang et al., 2010]; Lara et al., 2009 [data also included in meta-analysis by Jiang et al., 2010]). Hanna et al. (2006) виявили, що рівні нейтропенії 3-4 ступеня були знижені в групі іринотекан + цисплатин в порівнянні з групою етопозид + цисплатин. Lee et al. (2009a) порівняли режими хіміотерапії, що складаються з цисплатину + етопозиду, з режимом, що складається з гемцитабіну + карбоплатину, і виявили, що, хоча схеми не відрізняються з точки зору виживаності, відповіді або часу до прогресування, вони були пов'язані з різними рівнями токсичності і якості життя. Частота захворюваності на тромбоцитопенію 3-4 ступеня, анемію і лейкопенію була збільшена у групі гемцитабин + карбоплатин, так само, як і ступінь поліпшення когнітивних функцій. З іншого боку, частота госпіталізацій у зв'язку з хіміотерапією, нудота і облісіння 2-3 ступеня і засмученість через втрату волосся були збільшені в групі цисплатин + етопозид по відношенню до групи гемцитабин + карбоплатин. Схеми лікування не відрізнялися з точки зору частоти

нейтропенії 3-4 ступеня й інфекції або висипу та іншої виявленої токсичності. Дослідження Lee et al. (2009a) має низьку методологічну якість. Reck et al. (2003, 2006 [ті ж дані]) провели РКД помірно методологічної якості і виявили, що ні виживаність, ні відповідь не відрізнялися між групами пацієнтів, які отримували або режим паклітаксел + етопозид + карбоплатин, або режим, що складається з карбоплатину + етопозиду + вінкристину. В рандомізованому дослідженні низької середньої якості II фази De Marinis et al. (2005) лікували пацієнтів з режимом, що складається з цисплатину + гемцитабину з або без етопозиду (24/70 пацієнтів у кожній групі мали обмежене захворювання з несприятливим прогнозом). Хоча результати були проаналізовані тільки описово, було ясно, що відповідь і тривалість відповіді не відрізнялися між схемами лікування. Rudin et al. (2008) в рандомізованому дослідженні II фази низької методологічної якості дали своїм пацієнтам карбоплатин + етопозид з або без облімерсена і виявили, що незважаючи на те, що без рецидивна виживаність, відповідь і токсичність 4+ ступеня не відрізнялися між групами, пацієнти, які не отримували облімерсен, жили довше, ніж ті, хто отримав облімерсен. В РКД низької середньої якості Socinski et al. (2009) виявили, що пацієнти, які отримували комбінацію етопозиду і карбоплатину, мали більш тривалу загальну виживаність і безрецидивну виживаність, а також більш високі показники об'єктивної відповіді, нейтропенії, лейкопенії, фебрильної нейтропенії та облісіння і більш високий рівень використання G-CSF або GM-CSF і антибіотиків, ніж пацієнти, які отримували пеметрексед і карбоплатин. Пацієнти, які отримували карбоплатин + пеметрексед, відзначалися більш високими показниками анемії і нудоти, ніж група етопозид + цисплатин. Рівні тромбоцитопенії, втоми, діареї, блювоти і гіпонатріємії істотно не розрізнялися між групами лікування так само як і не розрізнялося використання еритропоетичних агентів та кількість пацієнтів, які отримали одне або кілька переливань або хто потребує одне або декілька госпіталізацій з приводу побічних ефектів лікування.

***Коментар робочої групи:***

*Станом на 01.04.2014 лікарський засіб облімерсен в Україні незареєстрований.*

***Прогностичні фактори виживаності у пацієнтів з ПФ ДКРЛ***

П'ять досліджень (Artal-Cortes et al., 2004; Niell et al., 2005; Okamoto et al., 2007; Pujol et al., 2007; Rudin et al., 2008) розглянули різні змінні стосовно їх прогностичного значення для виживаності. Найбільш послідовними висновками було те, що стать (Niell et al., 2005; Okamoto et al., 2007; Pujol et al., 2007; Rudin et al., 2008) та функціональний статус (Artal-Cortes et al., 2004; Okamoto et al., 2007; Pujol et al., 2007; Rudin et al., 2008) не були прогностичними стосовно виживаності. Два дослідження вивчили прогностичну цінність раси і виявили, що раса не була пов'язана з виживаністю (Niell et al., 2005). Три з чотирьох досліджень, які вивчали вік в якості прогностичного фактора, показали, що вік не був у значній мірі пов'язаний з виживаністю (Artal-Cortes et al., 2004; Okamoto et al., 2007; Rudin et al., 2008), в той час як четверте дослідження встановило, що вік нижче 70 років був пов'язаний з більш тривалою виживаністю, ніж вік  $\geq 70$  років (Niell et al., 2005). Два дослідження розглянули рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ) як прогностичний фактор для виживаності і одне з цих досліджень (Okamoto et al., 2007) виявило, що низький рівень ЛДГ був пов'язаний з поліпшенням виживаності в порівнянні з високим рівнем (відношення ризиків 1.69). В іншому дослідженні (Artal-Cortes et al., 2004) не виявили, що рівень ЛДГ був прогностичним стосовно виживаності у значній мірі. Нарешті, різноманітні окремі дослідження повідомили про ряд прогностичних факторів (наприклад, рівень лужної фосфатази, лейкоцитів, метастази в печінці, етнічна приналежність, втрата ваги, плевральний випіт, метастази в головному мозку і кількість ділянок метастазів) і, якщо розглядати спільно з низькою середньою якістю даних, які оцінюють прогностичні фактори, загалом жодних висновків не може бути зроблено відносно цих змінних. Див. також клінічні дані в розділі «Лікування метастазів в головному мозку» (розділ 8.5).

## Економічна оцінка у сфері охорони здоров'я

Ця тема розглядалася з низьким пріоритетом для економічного аналізу у сфері охорони здоров'я, тому що поширеність ДКРЛ зменшується і пацієнтів зараз небагато (близько 10% від хворих на рак легені). ГРН також зазначила, що режими хіміотерапії, які зараз розглядаються, використовують більш старі засоби, які не такі дорогі.

### Уточнення

Рекомендації по вибору хіміотерапії та тривалості лікування походить від систематичного огляду, що включає РКД, опубліковані як до, так і після 2003 року. Більшість РКД лікували пацієнтів хіміотерапією до 6 курсів і ГРН не знайшла доказів на підтримку більш тривалих курсів лікування. Крім того, підтримуюча терапія була вивчена в декількох РКД і немає доказів, що підтверджують це. Рекомендації щодо хіміотерапії церебральних метастазів засновані на даних досліджень типу випадок-контроль і когортних досліджень, доповнених екстрапольованими даними з РКД стосовно використання хіміотерапії для захворювань інших ділянок.

### 7.5.1. Профілактичне опромінення голови (РСІ) при ДКРЛ

**Клінічне питання:** Наскільки ефективним є лікування в управлінні метастазами в головному мозку у хворих на рак легені?

Метастази в головному мозку є поширеним явищем при ДКРЛ. На момент постановки діагнозу до 18% пацієнтів з ДКРЛ мають симптоматичні або асимптоматичні метастази в головному мозку, в той час в ході хвороби частота метастазів в головному мозку значно збільшується, з ризиком виникнення через 2 роки до 80%.

#### Рекомендації

- 
- Запропонуйте профілактичне опромінення головного мозку в дозі 25 Гр за 10 фракцій для пацієнтів з обмеженими стадіями ДКРЛ і загальним станом ВООЗ 2 або менше, якщо їх хвороба не прогресувала при терапії першої лінії. [Нове 2011]
- Запропонуйте профілактичне опромінення головного мозку пацієнтам з поширеною формою ДКРЛ і загальним станом ВООЗ 2 або менше, якщо хвороба не прогресувала при терапії першої лінії. [Нове 2011]

#### Клінічні дані

Одне добре проведене РКД виявило, що РСІ у пацієнтів з ПФ ДКРЛ надає перевагу у загальній виживаності та безрецидивній виживаності, а також низької частоти виникнення метастазів у головному мозку (Slotman et al., 2007). Cao et al. (2005) у РКД помірно низької якості виявили, що хоча частота метастазів в головному мозку скоротилася у вибірці пацієнтів з ЛФ ДКРЛ, які отримали РСІ з профілактичною метою, не було різниці між групами з точки зору виживаності. Le Pechoux et al. (2009) порівняли РСІ стандартними дозами з РСІ високими дозами у пацієнтів з ЛФ ДКРЛ у РКД помірно-високої якості і виявили, що частота метастазів мозку і екстракраніальних метастазів, а також 2-річна загальна і безрецидивна виживаність не відрізнялися значно між групами лікування. Тим не менш, 2-річна частота рецидивів була нижчою, а частота метастазів у головному мозку як ізольованому місці першого порушення була вищою у групі лікування з стандартними дозами РСІ, ніж у групі з високими дозами лікування. Групи, здавалося, не відрізняються стосовно пов'язаних з лікуванням несприятливих / токсичних ускладнень.

## Економічна оцінка у сфері охорони здоров'я

ГРН визначила цю тему як низький пріоритет для економічного аналізу.

### Уточнення

Ці рекомендації засновані на даних мета-аналізу високої якості, систематичного огляду РКД і РКД з низьким ризиком похибок. Рекомендація щодо ЛФ захворювання ґрунтується на РКД з використанням зазначеної дози. Рекомендації ПФ захворювання були засновані на РКД, що порівнював РСІ з відсутністю РСІ з різними дозами фракціонування, що використовуються в лікувальній групі.

## 7.6. Лікування другої лінії у пацієнтів з ДКРЛ, які мали рецидив після первинного лікування

**Клінічне питання:** Яким групам пацієнтів з дрібноклітинним раком легені підходить лікування другої лінії?

Клінічні переваги від застосування хіміотерапії другого ряду у хворих з ДКРЛ з рецидивом після первинного лікування є невизначеними, тому лікування здійснюється з метою паліативної допомоги. В цілому, пацієнти з хорошим статусом і ті, хто відповів на хіміотерапію першої лінії, швидше за все, є прийнятними для терапії другої лінії. Введення профілактичного опромінення головного мозку (РСІ) при ПФ ДКРЛ сприяло появі більшої кількості пацієнтів, які вважаються придатними для хіміотерапії другої лінії.

Частота відповіді є нижчою, ніж у терапії першої лінії, хоча для відповідних пацієнтів медіана загальної виживаності може бути продовжена на кілька місяців з комбінованою хіміотерапією. В залежності від тривалості відповіді на терапію першої лінії, вибір хіміотерапії другої лінії, як правило, обмежується повторним лікуванням пацієнтів з графіками, що містять платину, або комбінованою хіміотерапією на основі антрациклінів, такою як САV (циклофосфан, доксорубіцин і вінкрестин) або АСЕ (доксорубіцин, циклофосфан і етопозид). На сьогоднішній день немає рандомізованих клінічних досліджень високої якості, що порівнювали б ефективність повторного лікування з платиною та етопозидом з лікуванням на основі антрациклінів. Топотекан, доступний як перорально, так і внутрішньовенно, є єдиним ліцензованим препаратом хіміотерапії з одним агентом, доступним в якості терапії другої лінії при рецидиві ДКРЛ, і був оцінений за оцінкою технологій NICE 184<sup>5</sup>.

<sup>5</sup> <http://guidance.nice.org.uk/TA184>

### Рекомендації

- Запропонуйте пацієнтам з ДКРЛ, які мали рецидив після терапії першої лінії, обстеження у торакального онколога. [**Нове 2011**]
- Поінформуйте пацієнтів, у яких хвороба не відповіла на терапію першої лінії, що існує дуже мало доказів, що хіміотерапія другої лінії принесе користь. [**Нове 2011**]
- Запропонуйте пацієнтам з рецидивом ДКРЛ, які підходять для хіміотерапії, лікування антрацикліном або подальше лікування на основі платини максимум до шести курсів. [**Нове 2011**]
- Запропонуйте променеви терапію для паліативного лікування місцевих симптомів у пацієнтів з ДКРЛ, які мали рецидив після терапії першої лінії. [**Нове 2011**]

### Топотекан

Див. розділ "Топотекан для лікування дрібноклітинного раку легені" (NICE technology appraisal guidance 184 [2009]), за адресою [www.nice.org.uk/guidance/TA184](http://www.nice.org.uk/guidance/TA184).

## **Клінічні дані**

### ***Хіміотерапія***

В одному дослідженні вивчалася ефективність і безпека пеметрекседу у пацієнтів з рецидивуючим ДКРЛ (Socinski et al., 2008). У загальній складності 121 пацієнт були розділені на чотири групи на підставі їх відповіді на терапію першої лінії (тобто, чутливість / нечутливість) і на підставі дози пеметрекседу, яку вони отримали (500 або 900 мг/м<sup>2</sup>). Однак результати цього проспективного рандомізованого дослідження II фази були проаналізовані тільки описово і, отже, далі тут не повідомляються.

### ***Прогностичні фактори виживаності у пацієнтів з рецидивуючим ДКРЛ***

Три дослідження (Froeschl et al., 2008; Kim et al., 2008; Sundstrom et al., 2005) досліджували різні змінні для потенційного прогностичного значення. Froeschl et al., (2008) проаналізували всіх пацієнтів у серії випадків, які розглядалися для лікування другої лінії, незалежно від того, чи вони дійсно отримали лікування (107/169 пацієнтів не отримали). Kim et al. (2008) і Sundstrom et al. (2005 р.) включили їх в аналіз тільки пацієнтів, які отримали хіміотерапію другої лінії. Усі три дослідження показали, що хороший загальний стан при рецидиві був пов'язаний з більш тривалою виживаністю і що стать не була пов'язана з виживаністю (Froeschl et al. 2008; Kim et al. 2008; Sundstrom et al. 2005). Частота відповіді на лікування першої лінії і рівень гемоглобіну та тромбоцитів також не пов'язані з виживаністю (Froeschl та ін, 2008; Sundstrom et al. 2005). Kim et al. (2008) виявили, що чутливість (у порівнянні з нечутливістю до лікування) до терапії першої лінії була прогностичною для виживаності, але Froeschl et al. (2008) та Sundstrom et al. (2005) повідомили, що чутливість до терапії першої лінії не була прогностичною для виживаності. Два дослідження показали, що ні форма хвороби (локалізована або поширена) при рецидиві, ні вік не були пов'язаними з виживаністю (Kim et al. 2008; Sundstrom et al. 2005), в той час як Froeschl et al. (2008) знайшли зв'язок між віком і виживаністю.

Декілька прогностичних чинників були повідомлені тільки в одному дослідженні, і якщо розглядати у взаємодії з низькою якістю даних з оцінки прогностичних факторів в цілому, не можна зробити, таким чином, ніяких висновків відносно цих змінних.

## **Економічна оцінка у сфері охорони здоров'я**

Хіміотерапія другої лінії у хворих з ДКРЛ впливає на відносно невелике число пацієнтів. Крім того, додаткові переваги для здоров'я між різними режимами незначні в порівнянні з іншими темами в цій настанові, незважаючи на ймовірність відмінностей в токсичності та вартості. Тому ГРН вирішили, що це питання має низький пріоритет для економічного аналізу у сфері охорони здоров'я.

## **Уточнення**

ГРН вирішила, що дані стосовно ефективності терапії другої лінії у пацієнтів з ДКРЛ обмежені у зв'язку з дуже малою кількістю досліджень, опублікованих з 2003 року. ГРН переглянула дані РКД аби оцінити, які пацієнти повинні розглядатися для терапії другої лінії при рецидиві, при чому більшість досліджень включають лише пацієнтів із загальним станом ВООЗ 0-2. Деякі дослідження стратифікували пацієнтів в залежності від їхньої реакції на терапію першої лінії, і було прийнято, що, хоча дані обмежені для тих пацієнтів, які не відповіли на хіміотерапію першої лінії, це не повинно бути критерієм повного виключення для надання терапії другої лінії. Роль променевої терапії в пом'якшенні симптомів не розглядалася офіційно як частина доказів. Тим не менш, думка експертів свідчила, що променева терапія повинна розглядатися для пацієнтів з рецидивуючим ДКРЛ для паліативного лікування місцевих симптомів, пов'язаних з раком.

## Посилання

- Altinbas, M. Coskun, H. S. Er, O. Ozkan, M. Eser, B. Unal, A. Cetin, M. & Soyuer, S. (2004) A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.*, 2: 1266-1271.
- Artal-Cortes, A. Gomez-Codina, J. Gonzalez-Larriba, J. L. Barneto, I. Carrato, A. Isla, D. Camps, C. Garcia-Giron, C. Font, A. Meana, A. Lomas, M. Vadell, C. Arrivi, A. Alonso, C. Maestu, I. Campbell, J. & Rosell, R. (2004) Prospective randomized phase III trial of etoposide/cisplatin versus high-dose epirubicin/cisplatin in small-cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer*, 6: 175-183.
- Amarasena, I. U. Walters Julia, A. E. Wood-Baker, R. & Fong, K. (2008). Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 4* Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd.
- Ardizzoni, A. Favaretto, A. Boni, L. Baldini, E. Castiglioni, F. Antonelli, P. Pari, F. Tibaldi, C. Altieri, A.M. Barbera, S. Cacciani, G. Raimondi, M. Tixi, L. Stefani, M. Monfardini, S. Antilli, A. Rosso, R. Paccagnella, A. (2005). Platinum-etoposide chemotherapy in elderly patients with small-cell lung cancer: results of a randomized multicenter phase II study assessing attenuated-dose or full-dose with lenograstim prophylaxis--a Forza Operativa Nazionale Italiana Carcinoma Polmonare and Gruppo Studio Tumori Polmonari Veneto (FONICAP-GSTPV) study. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 569-575.
- Arnold, A. M. Seymour, L. Smylie, M. Ding, K. Ung, Y. Findlay, B. Lee, C. W. Djurfeldt, M. Whitehead, M. Ellis, P. Goss, G. Chan, A. Meharchand, J. Alam, Y. Gregg, R. Butts, C. Langmuir, P. Shepherd, F. & National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR. (2007) Phase II study of vandetanib or placebo in small-cell lung cancer patients after complete or partial response to induction chemotherapy with or without radiation therapy: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.20. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25: 4278-4284.
- Artal-Cortes, A. Gomez-Codina, J. Gonzalez-Larriba, J. L. Barneto, I. Carrato, A. Isla, D. Camps, C. Garcia-Giron, C. Font, A. Meana, A. Lomas, M. Vadell, C. Arrivi, A. Alonso, C. Maestu, I. Campbell, J. & Rosell, R. (2004) Prospective randomized phase III trial of etoposide/cisplatin versus high-dose epirubicin/cisplatin in small-cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer*, 6: 175-183.
- Badzio, A. Kurowski, K. Karnicka-Mlodkowska, H. & Jassem, J. (2004) A retrospective comparative study of surgery followed by chemotherapy vs. non-surgical management in limited-disease small cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 26: 183-188.
- Baka, S. Califano, R. Ferraldeschi, R. Aschroft, L. Thatcher, N. Taylor, P. Faivre-Finn, C. Blackhall, F. & Lorigan, P. (2008) Phase III randomised trial of doxorubicin-based chemotherapy compared with platinum-based chemotherapy in small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer*, 99: 442-447.
- Blackstock, A. W. Bogart, J. A. Matthews, C. Lovato, J. F. McCoy, T. Livengood, K. Ho, C. White, D. Atkins, J. N. & Miller, A. A. (2005) Split-course versus continuous thoracic radiation therapy for limited-stage small-cell lung cancer: final report of a randomized phase III trial. *Clinical Lung Cancer*, 6: 287-292.
- Bogart, J. A. Watson, D. McClay, E. F. Evans, L. Herndon, J. E. Laurie, F. Seagren, S. L. Fitzgerald, T. J. Vokes, E. & Green, M. R. (2008) Interruptions of once-daily thoracic radiotherapy do not correlate with outcomes in limited stage small cell lung cancer: analysis of CALGB phase III trial 9235. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 62: 92-98.
- Bottomley, A. Debruyne, C. Felip, E. Millward, M. Thiberville, L. D'Addario, G. Rome, L. Zatloukal, P. Coens, C. & Giaccone, G. (2008) Symptom and quality of life results of an international randomised phase III study of adjuvant vaccination with Bec2/BCG in responding patients with limited disease small-cell lung cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 44: 2178-2184
- Cao, K. J. Huang, H. Y. Tu, M. C. & Pan, G. Y. (2005). Long-term results of prophylactic cranial irradiation for limited-stage small-cell lung cancer in complete remission. *Chinese Medical Journal*, 118, 1258-1262.
- De Jong, W. K. Groen, H. J. Koolen, M. G. Biesma, B. Willems, L. N. Kwa, H. B. van, B. A. van, T. H. & Smit, E. F. (2007) Phase III study of cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide compared with carboplatin and paclitaxel in patients with extensive disease small-cell lung cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 43: 2345-2350.
- De, Marinis, F. Nelli, F. Lombardo, M. Ferrau, F. Barbera, S. Bertetto, O. Barni, S. Michetti, G. Labianca, R. & Gridelli, C. (2005) A multicenter, randomized, Phase II study of cisplatin, etoposide, and gemcitabine or cisplatin plus gemcitabine as first-line treatment in patients with poor-prognosis small cell lung carcinoma. *Cancer*, 103: 772-779.
- Dong, R. Chen, X. Wu, T. & Liu, G. J. (2007). Elemene for the treatment of lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 4* Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd. Eckardt, J. R. von, P. J. Papai, Z. Tomova, A. Tzekova, V. Crofts, T. E. Brannon, S. Wissel, P. & Ross, G. (2006) Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naive patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24: 2044-2051.
- Froeschl, S. Nicholas, G. Gallant, V. & Laurie, S. A. (2008) Outcomes of second-line chemotherapy in patients with relapsed extensive small cell lung cancer.[see comment]. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 3: 163-169.
- Giaccone, G. Debruyne, C. Felip, E. Chapman, P. B. Grant, S. C. Millward, M. Thiberville, L. D'Addario, G. Coens, C. Rome, L. S. Zatloukal, P. Masso, O. & Legrand, C. (2005) Phase III study of adjuvant vaccination with Bec2/bacille Calmette-Guerin in responding patients with limited-disease small-cell lung cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08971-08971B; Silva Study). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23: 6854-6864.
- Greco, F. A. Thompson, D. S. Morrissey, L. H. Erland, J. B. Burris, H. A. Spigel, D. R. Joseph, G. Corso, S. W. Spremulli, E. & Hainsworth, J. D. (2005) Paclitaxel/carboplatin/etoposide versus paclitaxel/topotecan for extensive-stage small cell lung cancer: a Minnie Pearl Cancer Research Network randomized, prospective phase II trial. *The oncologist.*, 10: 728-733. (Reported in Amarasena et al., 2008)
- Grote, T. Yeilding, A. L. Castillo, R. Butler, D. Fishkin, E. Henry, D. H. Deleo, M. Fink, K. & Sullivan, D. J. (2005) Efficacy and safety analysis of epoetin alfa in patients with small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23: 9377-9386.
- Han, J. Y. Kim, H. T. Lim, K. Y. Yoon, S. J. Lee, D. H. & Lee, J. S. (2008) Randomized phase II study of maintenance irinotecan therapy versus observation following induction chemotherapy with irinotecan and cisplatin in extensive disease small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 3: 1039-1045.
- Han, H. S. Han, J. Y. Yu, S. Y. Pyo, H. R. Kim, H. Y. Cho, K. H. Lee, D. H. Kim, H. T. & Lee, J. S. (2008) Randomized phase 2 study of subcutaneous amifostine versus epoetin-alpha given 3 times weekly during concurrent chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy for limited-disease small cell lung cancer. *Cancer*, 113: 1623-1631.
- Hanna, N. Bunn, P. A. Langer, C. Einhorn, L. Guthrie, T. Beck, T. Ansari, R. Ellis, P. Byrne, M. Morrison, M. Hariharan, S. Wang, B. & Sandler, A. (2006) Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24: 2038-2043.
- Heigener, D. F. Manegold, C. Jager, E. Saal, J. G. Zuna, I. & Gatzemeier, U. (2009) Multicenter randomized open-label phase III study comparing efficacy, safety, and tolerability of conventional carboplatin plus etoposide versus dose-intensified carboplatin plus etoposide plus lenograstim in small-cell lung cancer in "extensive disease" stage. *American Journal of Clinical Oncology*, 32: 61-64.
- Hermes, A. Bergman, B. Bremnes, R. Ek, L. Fluge, S. Sederholm, C. Sundstrom, S. Thaning, L. Vilsvik, J. Aasebo, U. & Sorenson, S. (2008) Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26: 4261-4267.

- Ignatiadis, M. Mavroudis, D. Veslemes, M. Boukovinas, J. Syrigos, K. Agelidou, M. Agelidou, A. Gerogianni, A. Pavlakou, G. Tselepatiotis, E. Nikolakopoulos, J. & Georgoulis, V. (2005) Sequential versus alternating administration of cisplatin/etoposide and topotecan as first-line treatment in extensive-stage small-cell lung cancer: preliminary results of a Phase III Trial of the Hellenic Oncology Research Group. *Clinical Lung Cancer*, 7: 183-189.
- Jiang, L. Yang, K. H. Mi, D. H. Liu, Y. L. Tian, J. H. Ma, B. Tan, J. Y. & Bai, Z. G. (2007) Safety of irinotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: a metaanalysis. *Clinical Lung Cancer*, 8: 497-501.
- Jiang, J.; Shi, H. Z.; Deng, J. M.; Liang, Q. L.; Qin, S. M.; Wu, C. (2009). Efficacy of intensified chemotherapy with hematopoietic progenitors in small-cell lung cancer: A meta-analysis of the published literature. *Lung Cancer*, 65, 214-18.
- Jiang, J. W.; Liang, X. H.; Zhou, X. L.; Huang, L. Z.; Huang, R. F.; Chu, Z. H.; Zhan, Q. O. (2010). A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Irinotecan/Platinum with Etoposide/Platinum in Patients with Previously Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 5, 867-873.
- Kim, Y. H. Goto, K. Yoh, K. Niho, S. Ohmatsu, H. Kubota, K. Saijo, N. & Nishiwaki, Y. (2008) Performance status and sensitivity to firstline chemotherapy are significant prognostic factors in patients with recurrent small cell lung cancer receiving second-line chemotherapy. *Cancer*, 113: 2518-2523.
- Lara, P. N.; Natale, R.; Crowley, J.; Lenz, H.J.; Redman, M. W.; Carleton, J. E.; Jett, J.; Langer, C. J.; Kuebler, J. P.; Dakhil, S. R.; Chansky, K.; Gandara, D. R. (2009). Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 2530-2535.
- Le, Pechoux C. Dunant, A. Senan, S. Wolfson, A. Quoix, E. Faivre-Finn, C. Ciuleanu, T. Arriagada, R. Jones, R. Wanders, R. Lerouge, D. Laplanche, A. and Prophylactic Cranial Irradiation (PCI) Collaborative Group. 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. *The Lancet Oncology* 10[5],467-474. 2009.
- Lee, S. M. James, L. E. Qian, W. Spiro, S. Eisen, T. Gower, N. H. Ferry, D. R. Gilligan, D. Harper, P. G. Prendiville, J. Hocking, M. & Rudd, R. M. (2009a) Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer. *Thorax*, 64: 75-80.
- Lee, S. M.; Woll, P. J.; Rudd, R.; Ferry, D.; O'Brien, M.; Middleton, G.; Spiro, S.; James, L.; Ali, K.; Jitlal, M.; Hackshaw, A. (2009b). Anti-angiogenic therapy using thalidomide combined with chemotherapy in small cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 101, 1049-57.
- McClay, E. F. Bogart, J. Herndon, J. E. Watson, D. Evans, L. Seagren, S. L. Green, M. R. & Cancer and Leukemia Group (2005) A phase III trial evaluating the combination of cisplatin, etoposide, and radiation therapy with or without tamoxifen in patients with limited-stage small cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Study (9235). *American Journal of Clinical Oncology*, 28: 81-90.
- Niell, H. B. Herndon, J. E. Miller, A. A. Watson, D. M. Sandler, A. B. Kelly, K. Marks, R. S. Perry, M. C. Ansari, R. H. Otterson, G. Ellerton, J. Vokes, E. E. Green, M. R. & Cancer and Leukemia Group (2005) Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23: 3752-3759.
- Okamoto, H. Watanabe, K. Kunikane, H. Yokoyama, A. Kudoh, S. Asakawa, T. Shibata, T. Kunitoh, H. Tamura, T. & Saijo, N. (2007) Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *British Journal of Cancer*, 97: 162-169.
- Pandya, K. J. Dahlberg, S. Hidalgo, M. Cohen, R. B. Lee, M. W. Schiller, J. H. Johnson, D. H. & Eastern Cooperative Oncology Group (2007) A randomized, phase II trial of two dose levels of temsirolimus (CCI-779) in patients with extensive-stage small-cell lung cancer who have responding or stable disease after induction chemotherapy: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1500). *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2: 1036-1041.
- Pirker, R. Ramlau, R. A. Schuetz, W. Zatloukal, P. Ferreira, I. Lillie, T. & Vansteenkiste, J. F. (2008) Safety and efficacy of darbeoetin alpha in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26: 2342-2349.
- Pujol, J. L. Breton, J. L. Gervais, R. Tanguy, M. L. Quoix, E. David, P. Janicot, H. Westeel, V. Gameroff, S. Geneve, J. & Maraninchi, D. (2007) Phase III double-blind, placebo-controlled study of thalidomide in extensive-disease small-cell lung cancer after response to chemotherapy: an intergroup study FNCLCC cleo04 IFCT 00-01. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25: 3945-3951.
- Quoix, E. Breton, J. L. Gervais, R. Wilson, J. Schramel, F. Cardenal, F. Ross, G. Preston, A. Lymboura, M. & Mattson, K. (2005) A randomised phase II study of the efficacy and safety of intravenous topotecan in combination with either cisplatin or etoposide in patients with untreated extensive disease small-cell lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 49: 253-261. (Reported in Amarasena et al. 2008)
- Reck, M. von, P. J. Macha, H. N. Kaukel, E. Deppermann, K. M. Bonnet, R. Ulm, K. Hessler, S. & Gatzemeier, U. (2003) Randomized phase III trial of paclitaxel, etoposide, and carboplatin versus carboplatin, etoposide, and vincristine in patients with small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 95: 1118-1127.
- Reck, M. von, P. J. Macha, H. N. Kaukel, E. Deppermann, K. M. Bonnet, R. Ulm, K. Hessler, S. & Gatzemeier, U. (2006) Efficient palliation in patients with small-cell lung cancer by a combination of paclitaxel, etoposide and carboplatin: quality of life and 6-years'-follow-up results from a randomised phase III trial. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 53: 67-75.
- Rudin, C. M. Salgia, R. Wang, X. Hodgson, L. D. Masters, G. A. Green, M. & Vokes, E. E. (2008) Randomized phase II Study of carboplatin and etoposide with or without the bcl-2 antisense oligonucleotide oblimersen for extensive-stage small-cell lung cancer: CALGB 30103. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26: 870-876.
- Schaefer, P. L. Marks, R. S. Mahoney, M. R. Sloan, J. A. Bauman, M. D. Tazelaar, H. D. Kugler, J. W. Mailliard, J. A. Ebbert, L. P. & Wiesenfeld, M. (2003) Randomized phase II study of daily versus continuous-infusion schedules of topotecan in the treatment of extensive-stage small cell lung cancers. *American Journal of Clinical Oncology*, 26: 236-240.
- Schild, S. E. Bonner, J. A. Shanahan, T. G. Brooks, B. J. Marks, R. S. Geyer, S. M. Hillman, S. L. Farr, G. H. Tazelaar, H. D. Krook, J. E. Geoffroy, F. J. Salim, M. Arusell, R. M. Mailliard, J. A. Schaefer, P. L. & Jett, J. R. (2004) Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 59: 943-951.
- Schild, S. E. Stella, P. J. Brooks, B. J. Mandrekar, S. Bonner, J. A. McGinnis, W. L. Mailliard, J. A. Krook, J. E. Deming, R. L. Adjei, A. A. Jatoi, A. & Jett, J. R. (2005) Results of combined-modality therapy for limited-stage small cell lung carcinoma in the elderly. *Cancer*, 103: 2349-2354.
- Schmittl, A. Fischer von, W. L. Sebastian, M. Martus, P. Schulze, K. Horig, P. Reeb, M. Thiel, E. & Keilholz, U. (2006) A randomized phase II trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin treatment in patients with extended disease small-cell lung cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 17: 663-667.
- Schreiber, D.; Rineer, J.; Weedon, J.; Vongtama, D.; Wortham, A.; Kim, A.; Han, P.; Choi, K.; Rotman, M. (2010). Survival Outcomes With the Use of Surgery in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer Should Its Role Be Re-Evaluated? *Cancer*, 116, 1350-1357
- Sculier, J. P. Lafitte, J. J. Efreimidis, A. Florin, M. C. Lecomte, J. Berchier, M. C. Richez, M. Berghmans, T. Scherpereel, A. Meert, A. P. Koumakis, G. Leclercq, N. Paesmans, M. Van, H. P. & European Lung Cancer Working Party (ELCWP) (2008) A phase III randomised study of concomitant induction radiochemotherapy testing two modalities of radiosensitisation by cisplatin (standard versus daily) for limited small-cell lung cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 19: 1691-1697.
- Seifart, U. Jensen, K. Ukena, J. Mueller, C. Schroder, M. Fuhr, H. G. Keppler, U. Neubauer, A. Staab, H. J. & Wolf, M. (2005) Randomized phase II study comparing topotecan/cisplatin administration for 5 days versus 3 days in the treatment of extensive stage small cell lung cancer (JKPJ). *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 48: 415-422.

- Seifart, U. Fink, T. Schade-Brittinger, C. Hans, K. Mueller, C. Koschel, G. Schroeder, H. Lorenz, R. Dethling, J. & Wolf, M. (2007) Randomised phase II study comparing topotecan/carboplatin administration for 5 versus 3 days in the treatment of extensive-stage small-cell lung cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.*, 18: 104-109.
- Sekine, I. Nishiwaki, Y. Noda, K. Kudoh, S. Fukuoka, M. Mori, K. Negoro, S. Yokoyama, A. Matsui, K. Ohsaki, Y. Nakano, T. Saijo, N. & Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Lung Cancer Study Group (2003) Randomized phase II study of cisplatin, irinotecan and etoposide combinations administered weekly or every 4 weeks for extensive small-cell lung cancer (JCOG9902-DI). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.*, 14: 709-714.
- Sekine, I. Nokihara, H. Takeda, K. Nishiwaki, Y. Nakagawa, K. Isobe, H. Mori, K. Matsui, K. Saijo, N. & Tamura, T. (2008) Randomised phase II trial of irinotecan plus cisplatin vs irinotecan, cisplatin plus etoposide repeated every 3 weeks in patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer*, 98: 693-696.
- Socinski, M. A. Weissman, C. Hart, L. L. Beck, J. T. Choksi, J. K. Hanson, J. P. Prager, D. Monberg, M. J. Ye, Z. & Obasaju, C. K. (2006) Randomized phase II trial of pemetrexed combined with either cisplatin or carboplatin in untreated extensive-stage small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24: 4840-4847.
- Socinski, M. A.; Smit, E. F.; Lorigan, P.; Konduri, K.; Reck, M.; Szczesna, A.; Blakely, J.; Serwatowski, P.; Karaseva, N. A.; Ciuleanu, T.; Jassem, J.; Dediu, M.; Hong, S.; Visseren-Grul, C.; Hanauske, A. R.; Obasaju, C. K.; Guba, S. C.; Thatcher, N. (2009). Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naive patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 4787-92
- Socinski, M. A. Raju, R. N. Neubauer, M. Smith, D. A. Richards, D. A. Savin, M. Ruxer, R. L. Reynolds, C. H. Zhan, F. Bromund, J. L. Chen, R. & Obasaju, C. (2008) Pemetrexed in relapsed small-cell lung cancer and the impact of shortened vitamin supplementation lead-in time: results of a phase II trial. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 3: 1308-1316.
- Slotman, B. Faivre-Finn, C. Kramer, G. Rankin, E. Snee, M. Hatton, M. et al. (2007). Prophylactic cranial irradiation in extensive smallcell lung cancer. *The New England journal of medicine*, 357, 664-672.
- Sundstrom, S. Bremnes, R. M. Kaasa, S. Aasebo, U. Aamdal, S. & Norwegian Lung Cancer Study Group (2005) Second-line chemotherapy in recurrent small cell lung cancer. Results from a crossover schedule after primary treatment with cisplatin and etoposide (EP-regimen) or cyclophosphamide, epirubicin, and vincristin (CEV-regimen). *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 48:251-261.
- Thatcher, N. Qian, W. Clark, P. I. Hopwood, P. Sambrook, R. J. Owens, R. Stephens, R. J. & Girling, D. J. (2005) Ifosfamide, carboplatin, and etoposide with midcycle vincristine versus standard chemotherapy in patients with small-cell lung cancer and good performance status: clinical and quality-of-life results of the British Medical Research Council multicenter randomized LU21 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23: 8371-8379.



## 8. Паліативні втручання, підтримуюча та паліативна допомога

Настанова з раку легені 2005 року включала великий розділ, присвячений паліативним втручанням та підтримці і паліативній допомозі. Цей розділ не зазнав повного перегляду як частина цього оновлення. Загальні дані і рекомендації з настанови 2005 року наводяться тут разом з оновленим розділом про лікування ендобронхіальної обструкції і виявлених церебральних метастазів. Аспекти, що стосуються комунікації, були розглянуті у розділі 2.

Ця тема розглядалася ГРН в якості області з великим значенням, особливо тому, що більшість пацієнтів з раком легені мають невиліковну хворобу. Підтримуюча терапія є міждисциплінарною цілісною допомогою, що пропонується всім пацієнтам та їх опікунам на всьому шляху їх лікування, щоб допомогти їм впоратися з раком і вилікувати його. Вона включає в себе такі питання, як надання інформації, контроль симптомів, психологічна, соціальна та духовна підтримка. Паліативна допомога передбачає аналогічний цілісний підхід, але є характерною для пацієнтів з поширеною прогресуючою хворобою. Прогностичні фактори, такі як загальний стан і ступінь захворювання, дають змогу виявити тих пацієнтів, для яких доцільними є більш інтенсивні методи лікування, спрямовані на розширення виживаності, на відміну від пацієнтів з несприятливим прогнозом, де основна увага буде зосереджена на тимчасовому полегшенні і поліпшенні якості життя.

Рекомендації та вказівки Національного інституту здоров'я та досконалості клінічної допомоги (NICE) доступні для поліпшення підтримки та паліативного догляду для дорослих з раком<sup>1</sup>. Ці рекомендації повинні використовуватися поряд з цим документом. Рекомендації являють собою базу даних про те, як послуги повинні бути організовані і надаватися з використанням онкологічної мережі для поліпшення догляду за пацієнтами з онкологічними захворюваннями. Рекомендації включають в себе координацію допомоги, участь користувачів, комунікації віч-на-віч, інформацію, психологічні служби підтримки, соціальні послуги, духовні служби підтримки, загальну паліативну допомогу (в тому числі догляд за вмираючими пацієнтами), послуги фахівців в області паліативного догляду, реабілітаційні послуги, додаткові послуги терапії, послуги для сімей та опікунів (у тому числі допомога при переживанні втрати близьких) та трудова реабілітація.

Інші рекомендації, які наведені послідовно за важливістю для цього розділу, включають в себе:

- National Cancer Action Team. Цілісна загальна оцінка потреб у підтримуючій та паліативній допомозі дорослим з раком: Assessment guidance. National Cancer Action Team, Лондон, 2007.
- National Cancer Action Team. Підтримка та поліпшення введення послуг з реабілітації. National Cancer Action Team, Лондон. 2009 рік.
- National Cancer Action Team. Реабілітація: Легені. National Cancer Action Team, Лондон. 2009 рік.
- [http://www.cancer.nhs.uk/rehabilitation/documents/pathways/care\\_pathways/NCAT\\_Rehab\\_Lung.pdf](http://www.cancer.nhs.uk/rehabilitation/documents/pathways/care_pathways/NCAT_Rehab_Lung.pdf)
- Департамент охорони здоров'я. Advance Care Planning: настанова для персоналу у сфері охорони здоров'я і соціального догляду. Департамент охорони здоров'я, Лондон. 2008 рік.
- Департамент охорони здоров'я. Стратегія по життєвому догляду. Сприяння високоякісній медичній допомозі для всіх дорослих в кінці життя. Департамент охорони здоров'я, Лондон. 2008 рік.

<sup>1</sup> <http://guidance.nice.org.uk/CSGSP>

### Рекомендації

- Підтримуюче і паліативне лікування повинно надаватися спеціалістом загальної практики та провайдерами паліативної допомоги у відповідності з настановою NICE «Покращення підтримуючого та паліативного лікування дорослих з раком». [2005]

Пацієнти, які б могли отримати користь від фахівців служби паліативної допомоги, мають бути визначені і направлені без зволікання. [2005]

## 8.1. Загальні симптоми раку легені

Загальні симптоми раку легені включають втому, втрату апетиту, втрату ваги, задишку, кашель, кровохаркання, осиплість голосу, біль у грудях, болі в кістках, здавлення спинного мозку, метастази в головний мозок і обструкцію верхньої порожнистої вени. Грудні симптоми були поділені на диспное (задишку), в тому числі злоякісний плевральний випіт, необструктивні дихальні симптоми (кашель, кровохаркання, захриплість та біль у грудях) і обструкція верхньої порожнистої вени. Неврологічні симптоми включають в себе ті, які викликані метастазами в головний мозок і компресією спинного мозку. Лікування болю в кістках і патологічних переломів здійснюється в рамках розділу, присвяченого кістковим метастазам. Ніяких конкретних даних про лікування болю не було розглянуто, тому що це є загальним симптомом раку і не є специфічним для раку легені, що не входить в рамки цього розділу. Тим не менш, управління болем визначається ГРН як таке, що має особливе значення, і ГРН приділяє велику увагу якнайшвидшій оцінці та ефективному лікуванню болю.

Багато з цих симптомів можуть бути дуже сильними і значно знижувати якість життя. Інші - небезпечні для життя і потребують негайного лікування. Деякі види лікування з паліативною метою на додачу до полегшення симптомів і поліпшення якості життя можуть збільшити виживаність; це особливо важливо, коли основна причина є небезпечною для життя (наприклад, обструкція верхньої порожнистої вени, злоякісна гіперкальціємія). ГРН розглянула різні симптоми, що зустрічаються, і оцінила докази ефективності втручання для поліпшення симптомів. Механізми виникнення симптомів, стадія та загальний стан пацієнта також визначають необхідне лікування.

## 8.2. Паліативна променева терапія

Паліативна променева терапія залишається важливою і широко поширеним методом лікування для пацієнтів з раком легені. Паліативна променева терапія застосовується для лікування симптомів, пов'язаних з первинним раком або ділянками вторинного розповсюдження пухлини. Первинний рак можна лікувати, коли він викликає такі симптоми, як задишка через ендобронхіальну обструкцію або обструкцію судин, кашель, кровохаркання і біль у грудях. Режими променевої терапії варіюються від одної до декількох фракцій і призначаються у високих дозах з метою істотно зменшити розмір пухлини. Вторинні ділянки, як правило, лікуються променевою терапією, якщо вони викликають розвиток болю. Симптоми реагують у близько 2/3 пацієнтів.

### Рекомендації

Пацієнти, яким не може бути запропоноване радикальне лікування, і які є кандидатами на паліативну променево терапію, можуть знаходитися під спостереженням до появи симптомів, а потім починають лікування, або починають проводити паліативну променево терапію негайно. [2005]

## 8.3. Лікування ендобронхіальної обструкції

**Клінічне питання:** Наскільки ефективні брахітерапія / стентування (дихальних шляхів) / фотодинамічна терапія / лазер / електрокоагуляція / кріотерапія / (хірургічне) циторедуктивне втручання (через жорстку бронхоскопію) для лікування хворих на рак легені з ендобронхіальною обструкцією?

Ендотрахеальна або ендобронхіальна обструкції можуть бути класифіковані як внутрішні, зовнішні та змішані; внутрішні обструкції викликані раком в порожнині дихальних шляхів, а зовнішні обструкції спричинені пухлиною, яка ззовні стискає дихальні шляхи. Симптоми можуть включати в себе кашель, задишку і обструктивну пневмонію. Обструкція трахеї є небезпечною для життя і вимагає термінового обстеження та лікування.

Є цілий ряд процедур для профілактики або лікування обструкції дихальних шляхів, включаючи стандартну дистанційну променевою терапію, хірургічне ендобронхіальне циторедуктивне втручання, стентування та ендоскопічне ендобронхіальне лікування. Ендобронхіальне хірургічне циторедуктивне втручання може здійснюватися за допомогою жорсткої або гнучкої бронхоскопії. Переваги процедури жорсткої бронхоскопії під загальним наркозом включають в себе можливість видалення великих ділянок пухлини, підтримки достатньої вентиляції і дозволяє зупиняти великі обсяги кровотечі. Тим не менш, гнучка бронхоскопія все частіше використовується для процедур циторедуктивного втручання. Ці процедури, як правило, проводяться для пом'якшення симптомів і покращення якості життя, але у деяких пацієнтів полегшення від ендобронхіальної обструкції дає можливість проведення оцінки для подальшої терапії з лікувальною метою.

Доступні ендобронхіальні методики: а) або використовуються для зменшення розмірів пухлини (брахітерапія, електрокоагуляція, кріотерапія, термічна лазерна абляція і фотодинамічна терапія), б) або використовуються для підтримки/відновлення прохідності дихальних шляхів (ендобронхіальне стентування). Було відзначено, що термічна лазерна абляція, хірургічне циторедуктивне втручання і стентування були сприятливими варіантами у випадках, де не потрібне негайне полегшення ендобронхіальної обструкції, особливо, якщо є відносно велика пухлина. Процедури ендобронхіального циторедуктивного втручання, як правило, не підходять в тих випадках, коли основною причиною обструкції дихальних шляхів є зовнішня компресія. У таких випадках може бути розглянуте стентування дихальних шляхів для збереження/відновлення прохідності дихальних шляхів та/або дистанційна променевою терапія, спрямована на лікування раку. Дистанційна променевою терапія є ефективним методом лікування у близько двох третин пацієнтів і є менш інвазивним у порівнянні з іншими ендобронхіальними методами. Будь ласка, див. таблицю 8.1.

Таблиця 8.1

### Методи ендобронхіального лікування

Лікування	Опис
<b>Брахітерапія</b>	Катетер розміщується бронхоскопічно, що використовується для доставки радіоактивного джерела (як правило, іридій-192) в межах або поблизу ендобронхіального раку. Це забезпечує високу дозу локального опромінення
<b>Електрокаустика (діатермія)</b>	Використовується високочастотний електричний струм, який виробляє тепло з електричного опору тканин для знищення ракових клітин. Аргоноплазмова коагуляція (АПК) є безконтактним способом електрокаустики, яка також може бути застосована з використанням гнучкої бронхоскопії. Це призводить до висихання і коагуляції екзофітного ендобронхіально раку
<b>Кріотерапія</b>	Екстремальний холод використовується для затримки місцевого руйнування ракових тканин. Вона застосовується в циклах заморожування і відтавання, викликаючи некроз тканин
<b>Термічна лазерна абляція</b>	В лазерній терапії теплова енергія від лазерного випромінювання використовується для коагуляції і випаровування тканини ендобронхіального раку. Більшість публікацій повідомляють про використання Nd-YAG (неодим-ітрій-алюміній-гранат) лазера
<b>Фотодинамічно і терапії (ФДТ)</b>	В ФДТ застосовується системний фотосенсибілізатор, який вибірково зберігається і концентрується в ракових клітинах. Подальший вплив світла певної довжини хвилі викликає загибель ракових клітин

<b>Стентування дихальних шляхів</b>	Стентування дихальних шляхів застосовується для паліативного лікування задишки. Трахеальні та бронхіальні стенти часто використовуються у пацієнтів з ендолюмінальною обструкцією і зовнішнім стисненням для підтримки прохідності і цілісності дихальних шляхів. Існують пластикові (тобто силіконові) і металеві стенти. Силіконові стенти розгортаються за допомогою жорсткої бронхоскопії під загальним наркозом. Металеві стенти дихальних шляхів можуть бути розгорнуті за допомогою або гнучкої бронхоскопії, або жорсткої бронхоскопії. В даний час стандартом є металеві стенти дихальних шляхів зі сплаву нітінола, що самостійно розширюються
-------------------------------------	---

<p><b>Рекомендації</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Коли пацієнти мають велике ураження дихальних шляхів, проведіть моніторинг (клінічно і рентгенологічно) щодо наявності ендобронхіальної обструкції аби переконатися, що лікування пропонується вчасно. [<b>Нове 2011</b>]</li> <li><input type="checkbox"/> Запропонуйте дистанційну променеви терапію та/або ендобронхіальне циторедуктивне втручання або стентування хворим з загрозою ендобронхіальної обструкції. [<b>Нове 2011</b>]</li> <li><input type="checkbox"/> Кожна онкологічна мережа повинна гарантувати, що пацієнти мають швидкий доступ до команди, здатної забезпечити інтервенційне ендобронхіальне лікування. [<b>Нове 2011</b>]</li> </ul>
---

**Коментар робочої групи:**

*Пацієнтам з ендобронхіальною обструкцією проводити стентування є недоцільним у зв'язку із великою кількістю ускладнень.*

**Клінічні дані**

Докази стосовно ефективності різних методів лікування ендобронхіальної обструкції у зв'язку з раком легені складалася з одного рандомізованого дослідження II фази (Mallick et al., 2006 р.), яке порівнювало три різні графіки ендобронхіальної брахітерапії (ЕББТ) з або без зовнішнього опромінення (ЗО) для паліативного лікування поширеного недрібноклітинного раку легені. Група А (N = 15) отримувала ЗО в дозі 30 Гр за 10 фракцій впродовж 2-х тижнів, ендобронхіальні компреси і брахітерапію на 6-й і 13-й день. Зовнішнє опромінення не використовувалося одночасно з ЕББТ в той же день. Доза ЕББТ становила 8 Гр на 1 см від осі джерела на кожному з цих компресів. Група В (N = 15) отримала той же графік, як і група А, для зовнішнього опромінення на додачу до ендобронхіальних компресів і брахітерапії на 13-й день з однією фракцією у 10 Гр на 1 см. Група С (N = 15) отримала одну фракцію ЕББТ в дозі 15 Гр на 1 см. Переважна більшість пацієнтів у всіх трьох групах лікування досягнули полегшення симптомів після лікування, але ступінь полегшення симптомів не відрізнявся між групами. Крім того, групи не розрізнялися суттєво з точки зору частоти відповіді або тривалості відповіді. Не було повідомлено про гострі ускладнення 2-4 ступеня.

**Економічна оцінка у сфері охорони здоров'я**

Ця тема мала середній пріоритет для економічної оцінки у сфері охорони здоров'я, тому що ендобронхіальна обструкція виникає 25% всіх хворих на рак легені і чинить негативний вплив на якість життя. Однак ГРН було відомо, що клінічні бази даних, ймовірно, будуть невеликими і що буде недостатньо даних для порівняння. У зв'язку з цим, подальший економічний аналіз не був проведений.

## Уточнення

Огляд доказів виявив лише дослідження низької якості для більшості методів ендобронхіального лікування і одне рандомізоване дослідження, яке порівнювало брахітерапію із зовнішньою променевою терапією. Тому рекомендації були засновані на думці експертів і рандомізованому дослідженні.

## 8.4. Інші види лікування з паліативною метою

### 8.4.1. Плевральний випіт

Задишка, спричинена плевральним випотом, може бути полегшена шляхом видалення рідини за допомогою голки або постійного катетеру з вузьким отвором. Тим не менш, зменшення симптомів простим дренажем, як правило, нетривале через повторне накопичення рідини впродовж кількох днів або кількох тижнів. Ця тема не входить в оновлення 2011 року, так що рекомендації 2005 року наводяться нижче.

#### Рекомендації

- Плевральна аспірація або дренаж повинні виконуватися в спробі полегшити симптоми плевального випоту. [2005]
- Пацієнтам, які отримують полегшення від симптоматичної аспірації або дренажу рідини, слід запропонувати плевродез тальком для більш тривалого полегшення [2005]

### 8.4.2. Немедикаментозне лікування задишки

Причини задишки при раку легені часто багатофакторні. Вона може бути викликана самою пухлиною, наприклад, обструкцією дихальних шляхів, лікуванням раку, наприклад, анемією від хіміотерапії, або супутніми захворюваннями, такими як хронічні захворювання легені або хвороби серця, тривога, депресія і панічні розлади. Ретельна оцінка важлива для забезпечення того, що лікування спрямоване на правильні причини і за допомогою відповідної терапії. Немедикаментозні заходи включають в себе вивчення розуміння задишки і її значення пацієнтом, надання роз'яснень, дихальні вправи і управління тривогою.

#### Рекомендації

- Немедикаментозне лікування на основі психосоціальної підтримки, контролю дихання і стратегії виживаності повинні розглядатися у пацієнтів з задишкою. [2005]
- Немедикаментозне лікування задишки повинно надаватися мультидисциплінарною командою, координуватися спеціалістом із задишки і зі знаннями методів (наприклад, медсестра, фізіотерапевт або трудотерапевт). Хоча ця підтримка може бути здійснена у відділенні, де лікується задишка, пацієнти повинні мати доступ до неї в усіх лікувальних установах. [2005]

### 8.4.3. Лікування кашлю

Близько 80% хворих на рак легені мають кашель і одна третина - кровохаркання. Основою лікування є дистанційна променева терапія та медикаментозна терапія. Інші протипухлинні методи лікування, такі як паліативна хіміотерапія і деякі ендобронхіальні методи лікування, також можуть принести полегшення.

**Рекомендації**

- Опіоїди, такі як кодеїн або морфін, слід розглядати як засіб для зменшення кашлю. [2005]

**8.4.4. Лікування хрипоти**

Близько 10% хворих на рак легені зіткнулися з хрипотою голосу. Збільшення жорсткості голосових зв'язок може перешкодити парадоксальному руху і привести до деякого поліпшення в голосі.

**Рекомендації**

- Пацієнти з хрипотою, у зв'язку з рецидивом паралічу гортанного нерва, повинні направлятися до отоларинголога на консультацію. [2005]

**8.4.5. Обструкція верхньої порожнистої вени**

Обструкція верхньої порожнистої вени (ОВПВ) обумовлена або пухлиною, що виникає у правому основному або верхньому бронху, або наявністю медіастинальних лімфатичних вузлів великого об'єму, що зазвичай виникають з правої паратрахеальної або прекарінальної груп. Це викликає набряки обличчя, шиї та рук. Розширені вени на грудях також, зазвичай, явно виражені. ОВПВ наявна на момент постановки діагнозу у 10% пацієнтів з ДКРЛ і 2% пацієнтів з НДКРЛ. Традиційне лікування ОВПВ включає системні кортикостероїди (наприклад, дексаметазон) і / або зовнішню променеви терапію (частіше використовується для НДКРЛ), або хіміотерапію (як правило, для ДКРЛ). Все частіше для зняття стиснення і відновлення кровотоку використовується саморозширювані ендovasкулярні стенти, розташовані підшкірно у верхній порожнистій вені.

**Рекомендації**

- Пацієнтам з обструкцією верхньої порожнистої вени пропонують хіміо- та променеви терапію в залежності від стадії захворювання і загального стану. [2005]
- Стентування розглядається для негайного полегшення важких симптомів обструкції верхньої порожнистої вени або після невдалого попереднього лікування [2005]

**8.5. Лікування метастазів в головному мозку**

Метастази в головний мозок часто відбуваються у пацієнтів з раком легені, особливо ДКРЛ, і мають величезний вплив як на якість життя, так і на виживаність. Лікування церебральних метастазів включає кортикостероїди, променеви терапію всього мозку (ПТВМ) або стереотаксичну променеви терапію, хіміотерапію, таргетні агенти і хірургічну резекцію.

**8.5.1. Лікування встановлених церебральних метастазів**

**Клінічне питання:** Наскільки ефективним є лікування в управлінні метастазами в головний мозок у хворих на рак легені?

Кортикостероїди зменшують симптоми, викликані церебральними метастазами, за рахунок зменшення набряку мозку. Найбільш часто використовується дексаметазон. Медіана виживаності хворих з метастазами в головний мозок з первинного раку легені становить 1-2 місяці при лікуванні лише кортикостероїдами. Паліативна променеви терапія всього головного

мозку (ПТВМ) може бути запропонована для поліпшення симптомів. Поліпшення неврологічних симптомів спостерігається у половини хворих через 2 тижні і у 3/4 впродовж 4-х тижнів.

Близько третини хворих з церебральними метастазами мають ізольовані ураження. У пацієнтів з НДКРЛ і задовільним загальним станом тривала виживаність була відмічена після або нейрохірургічної резекції, або стереотаксичної радіохірургії (СРХ). Існує дискусія про роль хіміотерапії в лікуванні церебральних метастазів.

### Рекомендації

- Запропонуйте дексаметазон пацієнтам з симптоматичними метастазами в головний мозок і знизьте до мінімуму необхідні підтримуючі дози для симптоматичної відповіді. [Нове 2011]
- Розгляньте можливість паліативної променевої терапії всього мозку у хворих з симптоматичними метастазами в головний мозок з задовільним загальним станом (ВООЗ 0 або 1). [Нове 2011]

### Клінічні дані

#### *Променева терапія метастазів у головний мозок при раку легені*

В РКД низької якості Aoyama et al. (2007) не виявили статистично значущих відмінностей в нейрокогнітивній функції у хворих з 1-4 метастазами в головний мозок (більшість з яких від раку легені), які отримували або стереотаксичну радіохірургію (СРХ) + променеву терапію всього головного мозку (ПТВМ), або лише СРХ. Sperduto et al. (2010) виявили у ретроспективній вибірці 1888 пацієнтів з метастазами в головний мозок від НДКРЛ, що в порівнянні з пацієнтами, які лікувалися від метастазів в головному мозку за допомогою ПТВМ, пацієнти, які отримували СРХ, ПТВМ + СРХ, СРХ + хірургію, хірургію + ПТВМ і хірургію + ПТВМ + СРХ усі мали знижений ризик смерті.

#### *Хіміотерапія і променева терапія всього мозку для лікування метастазів в головний мозок від раку легені*

Одинадцять досліджень (Chua et al., 2010; Dae et al., 2008; Guerrieri et al., 2004; Kim et al., 2005; Lee et al., 2008; Liu et al., 2010; Mehta et al., 2003 (including Meyers et al., 2004), 2009; Neuhaus et al., 2009; Quantin et al., 2010; Suh et al., 2006)) порівняли хіміотерапію з або без променевої терапії всього головного мозку (з або без радіохірургії гамма-ножем, Kim et al., 2005) з радіотерапією всього головного мозку з або без хіміотерапії, і повідомили, що виживаність не розрізнялася між групами. Аналогічні результати були отримані для інших наслідків, а саме відповіді і прогресування / виживаність без ознак захворюваності, за винятком Mehta et al. (2003), які виявили, що час до неврологічної прогресії був більш тривалим у групі хіміотерапії з променевою терапією всього мозку в порівнянні з групою лише ПТВМ, і за винятком Liu et al. (2010), які виявили вищу частоту часткової і повної відповіді і нижчу швидкість прогресування захворювання у пацієнтів, які отримували томозоллід + ПТВМ, в порівнянні з пацієнтами, які отримали лише ПТВМ. В цілому, дані з більшості цих досліджень мають якість від низької до помірної.

#### *Прогностичні фактори виживаності у пацієнтів з метастазами в головний мозок*

Десять досліджень (Gerosa et al., 2005; Guerrieri et al., 2004; Kepka et al., 2005; Rades et al., 2007; Serizawa, 2009; Sperduto et al., 2010; Sundaresan et al., 2010; Tang et al., 2005; Videtic et al., 2007, 2009) провели ряд аналізів прогностичних факторів для виживаності, більшість з яких були багатомірними. Найбільш послідовними висновками було те, що задовільний загальний стан передбачає (Gerosa et al., 2005; Guerrieri et al., 2004; Kepka et al., 2005; Rades et al., 2007; Serizawa, 2009; Sperduto et al., 2010; Sundaresan et al., 2010; Tang et al., 2005; Videtic et al., 2007, 2009) і що стать (Guerrieri et al., 2004; Kepka et al., 2005; Rades et al., 2007; Serizawa, 2009) не передбачає більш тривалу виживаність. З прогностичних факторів розглядаються два або три

дослідження, що тип раку легені (ДКРЛ, НДКРЛ; Керка et al., 2005; Serizawa, 2009) не є прогностичним щодо тривалості життя. Ряд прогностичних факторів був повідомлений тільки в одному дослідженні, і якщо їх розглядати відповідно до даних низької якості з оцінки прогностичних факторів в цілому, ніяких висновків не може бути зроблено щодо цих змінних.

### **Якість життя**

Тільки два дослідження явно повідомляли про якість життя (Slotman et al., 2007, 2009 [те ж населення]; Serizawa, 2009). Slotman et al., виявили, що пацієнти з ПФ ДКРЛ, які отримали профілактичне опромінення голови, зазнали більше втоми, випадання волосся, нудоти і блювання, слабкості ніг, запорів, головного болю, невпевненості в майбутньому і моторної дисфункції, ніж пацієнти контрольної групи, соціальне функціонування яких також було кращим. Ці дві групи, однак, не відрізнялися за своїм загальним станом здоров'я, а також емоційними, рольовими і когнітивними функціями. Serizawa (2009) виявив, що у вибірці пацієнтів з НДКРЛ (N = 387) або ДКРЛ (N = 56), які отримали хірургію гамма-ножем метастазів в головний мозок, висока здатність до самообслуговування була пов'язана з наявністю 10 або менше уражень, задовільним загальним станом здоров'я до початку лікування і відсутністю карциноматозного менінгіту.

### **Економічна оцінка у сфері охорони здоров'я**

ГРН визначила цю тему як низький пріоритет для економічного аналізу.

### **Уточнення**

Рекомендації щодо кортикостероїдів засновані на думці експертів і свідченнях досліджень «випадок-контроль» і когортних досліджень, доповнених екстрапольованими даними з РКД щодо застосування променевої терапії для лікування церебральних метастазів з інших ділянок ураження.

Використання таргетних агентів (наприклад, інгібітори рецепторів епідермального фактору росту) для лікування церебральних метастазів, було описано у звітах клінічних випадків і малих серіях пацієнтів з раком легені. Тим не менше, потрібні подальші дослідження, і враховуючи низьку якість доказів, ніяких рекомендацій в даний час не може бути зроблено стосовно їх використання.

### **Рекомендації досліджень**

Розгляньте дослідження променевої терапії при виявлених церебральних метастазах із включенням прогностичних показників. **[Нове 2011]**

Використання хірургічної резекції або стереотаксичної променевої терапії або радіохірургії в лікуванні церебральних метастазів первинного раку легені слід проводити в добре спланованих клінічних дослідженнях або з використанням національних перевірених клінічних настанов, і слід розглядати для цього пацієнтів із задовільним загальним станом і низьким загальним обсягом ураження в первинних або метастатичних ділянках. **[Нове 2011]**

### **Коментар робочої групи:**

*У зв'язу з наявністю в Україні можливості лікування метастазів раку легені у головний мозок за допомогою лінійного прискорювача "Trilogy" та кібер-ножа, слід вивчити віддалені результати цих методів з подальшим вирішенням доцільності хірургічного втручання у цих випадках.*



## 8.6. Компресія спинного мозку

Компресія спинного мозку, спричинена, як правило, метастатичним епідуральним раком, може привести до неврологічних порушень і паралічу. На момент постановки діагнозу найбільш поширеними симптомами є біль, слабкість, вегетативна дисфункція або втрата чутливості. Ця тема не була оновлена в 2011 році і тому ми відсилаємо читача до нещодавно опублікованої клінічної настанови NICE для лікування метастатичної компресії спинного мозку: діагностика та лікування пацієнтів з ризиком або з компресією через метастази спинного мозку <http://guidance.nice.org.uk/CG75>

## 8.7. Гіперкальціємія, болі в кістках і патологічні переломи

Був опублікований звіт НТА щодо лікування гіперкальціємії<sup>2</sup>. Кістки є одним з найбільш поширених місць для утворення метастазів при раку легені, що може призвести до болю і патологічних переломів. Методи лікування кісткових метастазів включають променеви терапію, бісфосфонати і блокаду нервів. Все частіше можна розглядати ортопедичні втручання, наприклад, вертебропластику. Ця тема не була оновлена і рекомендації 2005 року наводяться нижче.

2 Ross JR et al. (2004) A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease.

### Рекомендації

Для пацієнтів з кістковими метастазами, які вимагають використання паліативних методів лікування та для яких стандартні знеболювальні препарати є неефективними, слід призначити однофракційну променеви терапію. [2005]

### Рекомендації ESMO:

Застосування золедронової кислоти знижує розвиток кісткових ускладнень (патологічних переломів, опромінення або оперативного втручання на кістках, компресії спинного мозку) і рекомендується при кісткових метастазах при IV стадії<sup>1</sup> [II, B]. Деносумаб не поступається [I;] і демонструє вищу ефективність щодо профілактики розвитку кісткових ускладнень<sup>2</sup> [II, B].

1. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, doubleblind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100: 2613–2621.

2. Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1125–1132.

## 8.8. Інші симптоми: втрата ваги, втрата апетиту, утруднене ковтання, втома і депресія

Ретельна оцінка важлива для здійснення відповідного управління членами мультидисциплінарної групи при забезпеченні цілісної підтримки та паліативної допомоги. Ця тема не розглядається як частина оновлення 2011 року.

### Рекомендації

Інші симптоми, в тому числі втрата ваги, втрата апетиту, депресія і труднощі з ковтанням повинні лікуватися мультидисциплінарною командою, яка включає спеціалістів з підтримуючої і паліативної терапії. [2005]

## Посилання

- Aoyama, H. Tago, M. Kato, N. Toyoda, T. Kenjyo, M. Hirota, S. *et al.* (2007). Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 68, 1388-1395.
- Chua, D. Krzakowski, M. Chouaid, C. Pallotta, M. G. Martinez, J. I. Gottfried, M. Curran, W. and Throuvalas, N. Whole-brain radiation therapy plus concomitant temozolomide for the treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer: a randomized, openlabel phase II study. *Clin Lung Cancer* 11[3], 176-181. 2010.
- Dae, H. L. Primary chemotherapy for newly diagnosed nonsmall cell lung cancer patients with synchronous brain metastases compared with whole-brain radiotherapy administered first: Result of a randomized pilot study. *Cancer* 113[1], 143-149. 2008.
- Fuentes, R. Bonfill, C. X. & Expysito, H. J. (2006). Surgery versus radiosurgery for patients with a solitary brain metastasis from nonsmall cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: Reviews. In *Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 1* (Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd.
- Gerosa, M. Nicolato, A. Foroni, R. Tomazzoli, L. & Bricolo, A. (2005). Analysis of long-term outcomes and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer brain metastases treated by gamma knife radiosurgery. *Journal of Neurosurgery*, 102 Suppl, 75-80.
- Guerrieri, M. Wong, K. Ryan, G. Millward, M. Quong, G. & Ball, D. L. (2004). A randomised phase III study of palliative radiation with concomitant carboplatin for brain metastases from non-small cell carcinoma of the lung. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 46, 107-111.
- Kepka, L. Cieslak, E. Bujko, K. Fijuth, J. & Wierzchowski, M. (2005). Results of the whole-brain radiotherapy for patients with brain metastases from lung cancer: the RTOG RPA intra-classes analysis. *Acta Oncologica*, 44, 389-398.
- Kim, D. Y. Lee, K. W. Yun, T. Kim, D. W. Kim, T. Y. Heo, D. S. *et al.* (2005). Efficacy of platinum-based chemotherapy after cranial radiation in patients with brain metastasis from non-small cell lung cancer. *Oncology Reports*, 14, 207-211.
- Lee, D. H. Han, J. Y. Kim, H. T. Yoon, S. J. Pyo, H. R. Cho, K. H. *et al.* (2008). Primary chemotherapy for newly diagnosed nonsmall cell lung cancer patients with synchronous brain metastases compared with whole-brain radiotherapy administered first : result of a randomized pilot study. *Cancer*, 113, 143-149.
- Liu, R. F. Wang, X. H. Ma, B. Yang, K. H. Zhang, Q. N. and Tian, J. H. Concomitant or adjuvant temozolomide with whole-brain irradiation for brain metastases: a meta-analysis. *Anti-Cancer Drugs* 21[1], 120-128. 2010.
- Mallick I, Sharma SC, Behera D, Ghoshal S, Oinam AS. (2006). Optimization of dose and fractionation of endobronchial brachytherapy with or without external radiation in the palliative management of non-small cell lung cancer: A prospective randomized study. *J Can Res Ther* [serial online; cited 2010 Jun 17];2:119-25. Available from: <http://www.cancerjournal.net/text.asp?2006/2/3/119/27586>.
- Mehta, M. P. Rodrigus, P. Terhaard, C. H. Rao, A. Suh, J. Roa, W. *et al.* (2003). Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21, 2529-2536.
- Mehta, M. P. Shapiro, W. R. Phan, S. C. Gervais, R. Carrie, C. Chabot, P. Patchell, R. A. Glantz, M. J. Recht, L. Langer, C. Sur, R. K. Roa, W. H. Mahe, M. A. Fortin, A. Nieder, C. Meyers, C. A. Smith, J. A. Miller, R. A. and Renschler, M. F. Motexafin gadolinium combined with prompt whole brain radiotherapy prolongs time to neurologic progression in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: results of a phase III trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 73[4], 1069-1076. 2009.
- Meyers, C. A. Smith, J. A. Bezjak, A. Mehta, M. P. Liebmann, J. Illidge, T. *et al.* (2004). Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22, 157-165.
- Neuhaus, T. Ko, Y. Muller, R. P. Grabenbauer, G. G. Hedde, J. P. Schueller, H. *et al.* (2009). A phase III trial of topotecan and whole brain radiation therapy for patients with CNS-metastases due to lung cancer. *British Journal of Cancer*, 100, 291-297.
- Quantin, X. Bozonnat, M. C. and Pujol, J. L. Recursive Partitioning Analysis Groups II-III Brain Metastases of Non-small Cell Lung Cancer A Phase II Randomized Study Comparing Two Concurrent Chemoradiotherapy Regimens. *Journal of Thoracic Oncology* 5[6], 846-851. 2010.
- Rades, D. Schild, S. E. Lohynska, R. Veninga, T. Stalpers, L. J. & Dunst, J. (2007). Two radiation regimens and prognostic factors for brain metastases in non-small cell lung cancer patients. *Cancer*, 110, 1077-1082.
- Serizawa, T. (2009). Metastatic brain tumors: lung cancer. *Progress in Neurological Surgery*, 22, 142-153.
- Slotman, B. J. Mauer, M. E. Bottomley, A. Faivre-Finn, C. Kramer, G. W. Rankin, E. M. *et al.* (2009). 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. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 78-84.
- Sperduto, P.W.; Chao, S.T.; Sneed, P.K.; Luo, X.H.; Suh, J.; Roberge, D.; Bhatt, A.; Jensen, A.W.; Brown, P.D.; Shih, H.; Kirkpatrick, J.; Schwer, A.; Gaspar, L.E.; Fiveash, J.B.; Chiang, V.; Knisely, J.; Sperduto, C.M.; Mehta, M. (2010). Diagnosis-Specific Prognostic Factors, Indexes, and Treatment Outcomes for Patients with Newly Diagnosed Brain Metastases: A Multi-Institutional Analysis of 4,259 Patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 77, 655-661.
- Suh, J. H. Stea, B. Nabid, A. Kresl, J. J. Fortin, A. Mercier, J. P. *et al.* (2006). Phase III study of efaproxiral as an adjunct to whole-brain radiation therapy for brain metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24, 106-114.
- Sundaresan, P. Yeghiaian-Alvandi, R. and Gebiski, V. Prognostic index to identify patients who may not benefit from whole brain radiotherapy for multiple brain metastases from lung cancer. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 54[1], 69-75. 2010.
- Tang, S. G. Tseng, C. K. Tsay, P. K. Chen, C. H. Chang, J. W. Pai, P. C. *et al.* (2005). Predictors for patterns of brain relapse and overall survival in patients with non-small cell lung cancer. *Journal of Neuro-Oncology*, 73, 153-161.
- Videtic, G. M. Adelstein, D. J. Mekhail, T. M. Rice, T. W. Stevens, G. H. Lee, S. Y. *et al.* (2007). Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for small-cell lung cancer-only brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 67, 240-243
- Videtic, G. M. Reddy, C. A. Chao, S. T. Rice, T. W. Adelstein, D. J. Barnett, G. H. Mekhail, T. M. Vogelbaum, M. A. S. and Suh, J. H. Gender, race, and survival: a study in non-small-cell lung cancer brain metastases patients utilizing the radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis classification. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 75[4], 1141-1147. 15-11-2009.

## 9. Подальше спостереження і перспективи пацієнтів

**Клінічне питання:** Яка модель подальшого нагляду для хворих на рак легені є найбільш ефективною?

Цей розділ відноситься до огляду пацієнтів після закінчення лікування або коли пацієнтам дають найкращу підтримуючу терапію. Подальший нагляд раку легені включає моніторинг результатів лікування та ускладнень, виявлення рецидивів, виявлення і лікування симптомів, інформування пацієнтів, надання підтримки та паліативної допомоги. Акцент на цілі подальшого нагляду буде відрізнятися в залежності від методу лікування, який був використаний. При лікуванні з лікувальною метою більше уваги буде приділяти виявленню рецидиву захворювання, у той час, якщо здійснювалося активне лікування з паліативною метою, акцент може бути поставлений на виявленні прогресування захворювання і симптомів. При відсутності активного лікування подальший нагляд буде спрямований на контроль симптомів. Настанова 2005 року включає клінічні практичні рекомендації стосовно подальшого нагляду при раку легені і відмічає брак доказів у цій галузі. Деякі рекомендації з настанови 2005 року були дещо змінені і включені в діючі рекомендації.

### Рекомендації

- Запропонуйте всім пацієнтам початкове призначення у спеціаліста стосовно подальшого нагляду впродовж 6-ти тижнів після завершення лікування для обговорення поточної допомоги. Запропонуйте регулярні зустрічі у майбутньому, а не покладайтеся на пацієнтів, які домовлятимуться про зустріч, коли відчують симптоми. [Нове 2011]
- Запропонуйте подальший нагляд відповідно до протоколу на чолі з клінічною медсестрою-спеціалістом з раку легені в якості опції для хворих з очікуваною тривалістю життя більше 3-х місяців. [Нове 2011]
- Переконайтеся, що пацієнти знають, як зв'язатися з клінічною медсестрою-спеціалістом з раку легені, яка бере участь в нагляді за ними, між їх запланованими відвідуваннями лікарні. [Нове 2011]

### Клінічні дані

Пошук, проведений з цієї теми, визначив три ретроспективні дослідження низької якості (Nakamura et al., 2010; Virgo et al., 1995; Younes et al., 1999). У вибірці з 1398 пацієнтів, які перенесли операцію з НДКРЛ, Nakamura et al. (2010) виявили, що подальший нагляд хірургами призводив до незалежного збільшення ризику смерті у порівнянні з подальшим наглядом фахівцем в області торакальної медицини. Virgo et al. (1995) вивчали пацієнтів зі I-IIIА стадією раку легені, які пройшли терапію з лікувальною метою, на предмет того, чи певний ряд результатів відрізнявся між тими, хто отримав інтенсивне подальше спостереження (N = 120), і тими, хто отримав неінтенсивне подальше спостереження (N = 62). Тривалість подальшого нагляду та базові характеристики груп були порівняні, за тим винятком, що група з інтенсивним подальшим наглядом мала значно більше супутніх захворювань і значно більш тривалий інтервал без захворювання, ніж група без інтенсивного подальшого нагляду. Інтенсивність подальшого нагляду істотно не впливає на час, необхідний для виявлення місцевих або регіонарних рецидивів, виявлення додаткового вогнища первинної пухлини, виявлення метастазів, виживаність (для всіх пацієнтів або лише для пацієнтів I стадії), виживаність після виявлення місцевих або регіонарних рецидивів, виживаність після виявлення додаткового вогнища первинної пухлини, виживаність після виявлення метастазів, місцевих і регіонарних рецидивів, додаткових вогнищ первинної пухлини, метастазів і множинних метастазів. У пацієнтів, які перенесли повну оперативну і патологічну резекцію недрібноклітинного раку легені, Younes et al. (1999) виявили, що виживаність без ознак захворювання та виживаність

після рецидиву не відрізнялися між пацієнтами, яким надавали суворий (N = 67) або на основі симптомів (N = 63) графік подальшого нагляду, але пацієнти, які отримували подальший нагляд на основі симптомів, зазнали більше моментів (проблем зі здоров'ям), виявлених у відділенні невідкладної допомоги, мали більше проблем зі здоров'ям при лікуванні стаціонарно і провели більше днів у стаціонарі через проблеми зі здоров'ям у порівнянні з пацієнтами, які отримували суворий графік подальшого нагляду, і які з іншого боку мали більше проблем зі здоров'ям при лікуванні в амбулаторних умовах.

### **Економічна оцінка у сфері охорони здоров'я**

Ця тема мала середній пріоритет для економічної оцінки у сфері охорони здоров'я, тому що незважаючи на те, що інтенсивний подальший нагляд може бути дорогим і також мати високу альтернативну вартість, переваги для здоров'я важко чітко визначити і навряд чи будуть знайдені клінічні дані високої якості. У зв'язку з цими, подальший економічний аналіз не був проведений.

### **Уточнення**

Ці рекомендації засновані на порівняльних дослідженнях низької якості. Брак доказів не дозволяє зробити чіткі науково обгрунтовані рекомендації. Однак, доказова база не показала, що регулярне подальше спостереження призводить до зменшення кількості ускладнень, пов'язаних із загостреннями. Такі кризи викликають занепокоєння у пацієнтів і доглядачів, не в останню чергу тому, що процес вирішення надзвичайних ситуацій зазвичай є важким і у Великобританії, принаймні, часто призводить до стаціонарного лікування, здійсненого не фахівцями.

Тому ймовірно, що ця рекомендація принесе користь пацієнтам і призведе до більш ефективного використання ресурсів NHS. Були визначені декілька досліджень, які вивчали використання конкретних заходів в умовах подальшого спостереження. На жаль, жодне з досліджень не є достатньої якості, аби навести рекомендації на основі цих даних.

Питання про терміни подальшого спостереження залишається неясним, і, отже, ГРН висловила рекомендації на основі консенсусу.

### **Рекомендації досліджень**

Рандомізовані контрольовані дослідження повинні бути проведені, щоб перевірити значення методів променевої діагностики та інших заходів у сфері контролю за відповіддю і рецидивом захворювання. [Нове 2011]

Рандомізовані контрольовані дослідження повинні бути проведені, щоб перевірити значення різних моделей подальшого нагляду. [Нове 2011]

Використання прогностичних факторів для розробки моделей стратифікації ризику для визначення оптимальної моделі подальшого нагляду повинні бути розглянуті в рамках великих клінічних досліджень. [Нове 2011]

## **9.1. Перспективи пацієнтів**

Публікація Департаменту охорони здоров'я рекомендує аби послуги були орієнтовані на пацієнта. Цей документ відкрив шлях для участі хворого на рак легені у процесі надання послуг.<sup>1</sup> Нещодавно було вироблено стратегію, яка встановлює рамки для досягнення цієї мети. В Англії відповідним документом є *Involving Patients and the Public in Healthcare* (2001), а в Уельсі, *Signposts – A Practical Guide to Public and Patient Involvement in Wales* (2001). Ці стратегії підкреслюють переваги залучення користувачів послугами у процес поліпшення результатів медико-санітарної допомоги, підвищення задоволеності пацієнтів і зміцнення

довіри населення до NHS. Вони забезпечують основу для пацієнтів та громадськості аби бути залученими як на колективному / стратегічному рівні, так і на індивідуальній основі.

Участь у наданні послуг, загалом, досягається двома способами:

- Консультації пацієнт через опитування та анкети або через фокус-групи з участю пацієнтів.
- Активне партнерство з представниками користувачів в якості членів комітетів або робочих груп.

Хоча рак легені є найбільш поширеною формою раку у Великобританії, в даний час існує небагато представників пацієнтів, які беруть участь у плануванні та наданні послуг. Існує ряд бар'єрів, властивих цьому захворюванню, на шляху такої участі пацієнта. При тому, що медіана виживаності складає чотири місяці з моменту постановки діагнозу, близько 80% хворих помирають за один рік і лише близько 7% виживають впродовж п'яти років, середній пацієнт з раком легені може не пережити тривалість робочої групи. Крім того, оскільки більшість людей з раком легені не лише літні люди, але й менш пристосовані, ніж їх однолітки, і часто страждають від пов'язаних з палінням захворювань, вони можуть бути занадто хворими аби бути присутніми на засіданнях.

Тим не менш, деякі організації (такі, як Roy Castle Lung Foundation та Macmillan Cancer Support) займаються питаннями захисту пацієнтів, хворих на рак легені, і прагнуть використовувати увесь спектр поглядів пацієнтів з метою формування майбутніх послуг і досліджень з раку легені.

1 Department of Health (2007) World class commissioning. Vision. London. Department of Health. Available from [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_080956](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_080956)

### **9.1.1. Думки пацієнтів з раком легені**

В рамках NHS досвід і потреби пацієнтів та їх сімей, які живуть з діагнозом раку легені, були об'єднані в наступні ініціативи:

#### ***Анкетування пацієнтів онкологічною службою***

У липні 2002 року було проведено опитування щодо надання онкологічних послуг, яке відображало думки більш ніж 65000 пацієнтів (74% опитаних). 4000 (6%) опитаних були мали рак легені. Дослідження показало, що в більшості випадків пацієнти отримували допомогу високого рівня - наприклад, 86% мали повну впевненість у своїх лікарях, 79% вважали, що до них ставляться з повагою і гідністю впродовж лікування. Тим не менше, дослідження підкреслили відмінності між трастами. Опитані пацієнти прийшли зі 172 трастів NHS в Англії і отримали питання пов'язані з лікуванням в період з липня 1999 по червень 2000 року. Оскільки Національний план з онкології (2000) був опублікований після завершення опитування, результати будуть узяті за основу, порівняно з якою можна бути визначити поліпшення на рівні окремого трасту. З 65 000 респондентів лише 4000 (6%) мали рак легені.

#### ***Повідомлені результати пацієнтами (PROMS)***

PROMs є ширшим, ніж просто досвід пацієнта з догляду, і включає в себе оцінку активності, специфічних симптомів, довгострокових ефектів лікування і обширний інструмент для вимірювання якості життя. Крім оцінки якості життя (яке важко використовувати в повсякденній клінічній практиці) немає перевірених PROMs для раку легені, незважаючи на те, що вони можуть бути ключем до розуміння, моніторингу та забезпечення того, щоб пацієнти мали найкращі результати лікування понад просту виживаність. PROMs повинні бути розроблені для конкретних онкологічних захворювань і, можливо, конкретних груп лікування. Існує нагальна необхідність розробки і затвердження корисних PROMs для раку легені.

#### ***Спільні проекти з онкологічних послуг і досвіду пацієнтів***

В Англії у рамках спільного проекту з онкологічних послуг, ряд проектів визначили, як пацієнти оцінюють надання послуг та здійснюють моніторинг впливу системних змін. Одним з головних напрямків було поліпшення зв'язку між пацієнтами та клінічною командою фахівців.

Це було досягнуто різними шляхами, в тому числі за допомогою інформаційних буклетів для пацієнтів, документації та консультацій пацієнтів. Посібник з вдосконалення послуг (виданий агентством з модернізації NHS), включаючи посібник з раку легені, надає деталі окремих проектів й інформацію з приводу того, як зміни призвели до покращення.

Пацієнти з раком легені повідомили, що відчують більш високий рівень незадоволення психологічних, соціальних та економічних потреб, ніж інші групи хворих на рак. Вони також були менш задоволені рівнем надання допомоги, ніж інші пацієнти. Національна оцінка потреб пацієнтів з раком легені та їх опікунів, проведена за дорученням Macmillan Cancer Support, виявила безліч недоліків в організації надання медичної допомоги та у сфері інформації та підтримки.

В рамках цієї настанови Roy Castle Lung Cancer Foundation (RCLCF), у співпраці з National Collaborating Centre for Acute Care, проаналізував досвід і думки 61 пацієнта з раком легені та їх опікунів. Повну інформацію можна знайти на веб-сайті RCLCF ([www.roycastle.org](http://www.roycastle.org)). Загальні теми, виражені цією групою стосовно організації послуг, включають:

- Доступ до послуг - респонденти висловили бажання мати швидкий доступ до спеціалізованих послуг, з переважною більшістю на користь швидкого доступу до діагностичних клінік. Багато хто також повідомив про готовність долати значні відстані, щоб отримати доступ до послуг фахівців.
- Респонденти також наголосили на консультуванні з одним і тим же лікарем при кожному відвідуванні лікарні.
- Важливість доступу до медсестри з підтримки при раку легені впродовж усього лікування.
- Постійний догляд - мало хто в цій групі мав доступ до громадських служб підтримки, ті ж, хто мав, оцінили їх високо.

Необхідно провести велику роботу з опрацювання конкретних думок хворих на рак легені та їх опікунів стосовно організації онкологічних послуг.

### **9.1.2. Моніторинг впливу залучення/участі пацієнтів**

Як і у випадку Cancer Services Collaborative Patient Experience Projects, існує чимало прикладів оцінки думок пацієнта і ці результати сприяють змінам у службах з різних параметрів. Проте, не існує ніяких доказів, що така участь безпосередньо поліпшує якість медичної допомоги або результати для пацієнтів. Так як непрофесійна участь продовжує впроваджуватися в охорону здоров'я, задачею, таким чином, є переконатися, що це закономірно, репрезентативно і його вплив перевірений.

Огляд онкологічного догляду NHS в Англії та Уельсі, опублікований у грудні 2001 року, який був проведений Комісією з покращення здоров'я (СНІ) і комісією з аудиту (АС), підсумував, що онкологічним послугам ще належить пройти довгий шлях, перш ніж вони дійсно стануть орієнтованими на пацієнта. Цей огляд, однак, лише звертається до прогресу у виконанні рекомендацій доповіді Кальмана-Хайна 1995 року, «Політика з запровадження онкологічних медичних послуг». Вона не враховує різноманітних змін в політиці та ініціатив, які відбулися за минулі роки.

На місцевому рівні повинні бути системи для того, щоб забезпечити збір думок і досвіду хворих на рак легені та їх опікунів. Необхідна подальша робота для забезпечення того, щоб така участь пацієнтів мала сенс і щоб онкологічні послуги в результаті покращилися. ГРН внесла пункт з належної практики, що стосується думок та досвіду пацієнтів з раком легені та їх опікунів, які повинні бути зібрані і використані для покращення надання послуг при раку легені. Пацієнти повинні отримувати зворотний зв'язок стосовно будь-яких заходів, прийнятих в результаті таких обстежень.

**Рекомендації**

Думки і досвід хворих на рак легені та опікунів повинні збиратися і використовуватися для поліпшення надання послуг пацієнтам з раком легені. Пацієнти повинні мати зворотній зв'язок щодо будь-яких заходів, прийнятих в результаті такого огляду. [2005]

**Посилання**

- Nakamura, R. Kurishima, K. Kobayashi, N. Ishikawa, S. Goto, Y. Sakai, M. Onizuka, M. Ishikawa, H. Satoh, H. Hizawa, N. & Sato, Y. (2010). Postoperative Follow-Up for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Onkologie* 33 (1-2):14-18.
- Virgo, K. S. McKirgan, L. W. Caputo, M. C. A. Mahurin, D. M. Chao, L. C. Caputo, N. A. Naunheim, K. S. Flye, M. W., Gillespie, K. N. & Johnson, F. E. (1995) Posttreatment Management Options for Patients with Lung-Cancer. *Annals of Surgery*, 222: 700-710.
- Younes, R. N. Gross, J. L. & Deheinzeln, D. (1999) Follow-up in lung cancer: how often and for what purpose?[see comment]. *Chest*, 115: 1494-1499.

## Додаток 1

### Опитувальник з оцінки потреб, надісланий до ЛНВ в Уельсі та до керівників закладів з раку легені в Англії

#### 1.Склад і відвідуваність МДК:

а) Який спеціаліст у лікування раку легені є провідним? (Обведіть)

Пульмонолог Онколог (Клінічний/медичний) Рентгенолог Хірург Патогістолог

б) У вас є призначений член МДК з наступних дисциплін?

Вони є частиною вашого МДК кворуму?

І приблизно який відсоток МДК зробив кожен член присутній в минулому році?

	Призначений член	Кількість	Участь МДК кворуму	% проведених зустрічей
Торакальний хірург	Так / Ні		Так / Ні	
Медичний онколог	Так / Ні		Так / Ні	
Клінічний онколог	Так / Ні		Так / Ні	
Гістопатолог	Так / Ні		Так / Ні	
Радіолог	Так / Ні		Так / Ні	
Пульмонолог	Так / Ні		Так / Ні	
Учасник команди паліативної допомоги	Так / Ні		Так / Ні	
Онкологічна медсестра	Так / Ні		Так / Ні	
Кардіоторакальна медсестра	Так / Ні		Так / Ні	

в) Чи обговорюються випадки поза межами трасту NHS? (Обведіть)

Так / Ні

#### 2.Онкологічна медсестра:

а) Скільки в еквіваленті повної зайнятості (FTE) онкологічних медсестер, у вашому NHS трасті?

б) Приблизно скільки нових пацієнтів кожній медсестрі повинно бути виділено на рік? \_\_\_\_\_

в) Чи існують які-небудь формальні домовленості щодо перекриття відпустки по хворобі та щорічної відпустки? Так / Ні

г) Чи є секретарська підтримка для медсестер? Так / Ні

д) Чи призначається паліативна допомога / Macmillan медсестра? Так / Ні

е) Чи забезпечують медсестери з раку легені групи підтримки щоб дати можливість пацієнтам та опікунам обговорити питання діагностики та лікування і т.д. Так / Ні

щоб дати можливість пацієнтам та опікунам обговорити питання діагностики та лікування і т.д.

ж) Чи є клініки під керівництвом будь-якої медсестри? Так / Ні

з) Медсестри забезпечують підтримку по телефону пацієнтам і опікунам? Так / Ні

#### 3. Спеціально навчена торакальна (хірургічна) медсестра:

а) Чи маєте ви спеціально навчену тора кальну медсестру? Так / Ні

б) Якщо це так, то чи бачать вона пацієнтів до операції? Так / Ні

в) Чи пацієнт має номер телефону, щоб зв'язатися у разі виникнення післяопераційних проблем? Так / Ні

г) Чи наявні післяопераційні клініки під керівництвом медсестри. Так / Ні

#### 4. Наявність спеціалізованих послуг:



а) Будь ласка, підтвердіть, які з наступних послуг доступні або у вашій лікарні, у вашому трасті, онкологічній мережірак або на більш високому регіональному рівні. **(будь ласка, позначте відповідну колонку)**

Якщо послуги не доступні у вашій лікарні, будь ласка, вкажіть відстань від вашої лікарні до місця лікування і приблизний час очікування, щоб отримати консультацію фахівця (**1**, < 1 тиждень; **2**, 1-2 тижня; **3**, >2 тижнів)

	Доступні?				Відстань	Час очікування
	Госпіталь	Ттраст NHS	Мережа	Регіон		
ПЕТ						
<b>Інтервенційна бронхоскопія</b>						
ТБПБ						
ЕБУЗД						
ЕУЗД						
Ендобронхіальне стентування						
Електрокаустика						
Лазерна терапія						
Кріотерапія						
Фотодинамічна терапія						
Брахітерапія						
<b>Торакоскопія</b>						
Медична						
VATS						
<b>Інші послуги</b>						
Медіастіноскопія						
Легенева реабілітація						
Фахівець клініки порушення дихання						
<b>Лікувальні опції</b>						
SMART						
Радикальна ПТ						
Паліативна ПТХ						
Хіміотерапія						
Торакальна хірургія						

б) Вкажіть будь ласка, час повернення патологістологічних зразків;  
 діагностичні зразки \_\_\_\_\_ (днів)  
 хірургічні зразки \_\_\_\_\_ (днів)

### **5. Прийняття рішень МДК:**

а) Скільки пацієнтів були обговорені МДК у 2009 році? \_\_\_\_\_

б) Скільки / який відсоток з цих пацієнтів зробили ПЕТ? \_\_\_\_\_

в) Скільки / який відсоток від загальної кількості фактично отримали радикальне лікування?  
 \_\_\_\_\_

г) З тих пацієнтів, які отримують радикальне лікування, який відсоток мали хірургічні втручання? \_\_\_\_\_

- д) Який відсоток отримали радикальну променеву терапію? \_\_\_\_\_
- е) Який відсоток пацієнтів входили в клінічні випробування? <5% 5-10% >10%

**6. Адміністративна підтримка:**

- а) Чи має ваш траст координатора МДК? Так / Ні
- б) Чи має ваш траст електронну базу даних? Так / Ні
- в) Чи має ваш траст адміністратор даних? Так / Ні
- г) Чи регулярно ваш траст завантаже інформацію в LUCADA? Так / Ні

## Додаток 2

### Підсумок 7-го видання системи TNM у порівнянні з 6-им виданням

6-е видання	7-е видання	
Стадія змінена	Нова стадія	Опис
T1	T1a T1b	Максимальний розмір $\leq 2$ см Максимальний розмір 2-3 см
T2	T2a T2b T3	Максимальний розмір 3-5 см Максимальний розмір 5-7 см Максимальний розмір $> 7$ см
T4	T3	Додатковий вузлик у тій же частині
M1	T4	Додатковий вузлик в іпсилатеральній іншій частині
M1	M1a	Додаткові вузлики в контралатеральній легені
M1	M1a	іпсилатеральний плеврит

### Хірургічне групування стадій у 7-ій класифікації TNM

Група стадій	T	N	M
Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія IA	T1a, b	N0	M0
Стадія IB	T2a	N0	M0
Стадія IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Стадія IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадія IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Стадія IIIB	T4	N2	M0
	Будь-яка T	N3	M0
IV	Будь-яка T	Будь-яка N	M1a, b

## Додаток 3

### Питання для патогістологів, враховуючи оновлення настанови з раку легені NICE

1. У вашій практиці в якому відсотку випадків ви думаєте, що такі зразки аспіраційної біопсії дозволять вам розрізнити аденокарциному від не аденокарциноми?

- а. ТПБП без УЗ контролю
- б. ЕБУЗД і ЕУЗД
- в. Аспіраційна біопсія легень
- г. Зразок шийного / іншого вузла та подальша біопсія зразку
- д. Біопсія легень
- е. Зразок шийного / іншого вузла
- є. Бронхоскопічна ендобронхіальна біопсія
- ж. Медіастіноскопія
- з. Хірургічне видалення зразка

2. У вашій практиці в якому відсотку випадків ви думаєте, що такі зразки аспіраційної біопсії дозволять вам визначити статус EGFR / мутації?

- а. ТПБП без УЗ контролю
- б. ЕБУЗД і ЕУЗД
- в. Аспіраційна біопсія легень
- г. Зразок шийного / іншого вузлика та подальша біопсія зразку
- д. Біопсія легень
- е. Зразок шийного / іншого вузла
- є. Бронхоскопічна ендобронхіальна біопсія
- ж. Медіастіноскопія
- з. Хірургічне видалення зразка

3. Чи існують які-небудь нові розроблені/у процесі розробки лабораторні методи, які б покращили цю ситуацію?

4. Чи існують які-небудь спеціальні методи відбору або обробки, які можуть поліпшити диференціацію різних типів пухлин?

5. Враховуючи, що тип пухлини може вплинути на вибір лікування в майбутньому, як, на вашу думку, Tissue Pathways for Pulmonary Pathology розглянуть питання типу пухлини?

6. У дослідженнях, які визначають типи пухлин, наскільки надійним була типізація у порівнянні з методами, що застосовуються до зразків голкової цитології?

7. Що стосується спеціальних навичок:

- а. Чи більшість патологів володіють навичками для досягнення результатів у тому обсязі, що ви описали?
- б. Чи ваші навички легко передаються?
- в. Що необхідно для забезпечення основних послуг?
- г. Якими є вимоги до спеціалізованої довідкової служби?

8. Враховуючи потенційне покращення результатів лікування, за яких обставин було б доцільним змінити або додати до діагностичного шляху так, щоб забезпечити додаткові або більші зразки?
9. Яким чином рекласифікація бронхіолоальвеолярного раку вплине на необхідне лікування і відбір зразків?
10. Чи є у вас конкретні рекомендації стосовно типізації пухлини по відношенню до цитологічного зразка, які б ви хотіли включити в оновлення Настанови з раку легені NICE 2011 року?

## Додаток 4

### Економічна модель для порівняння різних методів діагностики для визначення стадії ураження середостіння у хворих на недрібноклітинний рак легені

#### Обґрунтування

У настанові NICE з раку легені 2005 року визначення стадії НДКРЛ було пріоритетним для самостійного економічного моделювання. Вже кілька років це питання залишається на порядку денному з точки зору необхідності переглянути останні дані про клінічну ефективність процедур з визначення стадії і по-новому оцінити їх економічну ефективність, особливо, коли розглядається послідовність діагностичних тестів.

Щорічна захворюваність на рак легені у Великобританії в даний час складає більше 38000 випадків і переважна більшість з цих пацієнтів (як і інші з підозрою на рак легені) будуть проходити одну або кілька процедур для визначення діагнозу та стадії захворювання. Точна діагностична інформація, особливо із ураження середостіння, допомагає лікарю визначити, яким пацієнтам підходить радикальна терапія. Ураження лімфатичних вузлів середостіння зменшує шанси хірургічного втручання на виліковування. З 2005 року кілька мінімально інвазивних методів почали застосовуватися в деяких центрах, але за вищою ціною, ніж старі процедури біопсії. ПЕТ-КТ сканери тепер всюди доступні, але залишається питання, де саме їх краще використовувати в процесі діагностики та визначення стадії.

Окрім впливу на вибір лікування і результат для здоров'я, є відмінності в стані здоров'я пов'язані з самими діагностичними процедурами. Трансбронхіальна аспіраційна біопсія (ТБПБ), ендобронхіальне ультразвукове дослідження (ЕБУЗД) і ендоскопічне ультразвукове дослідження (ЕУЗД) проводиться в амбулаторних умовах, що пов'язане з більш низькою інвазивністю, ніж хірургічне втручання. Крім того, розумно припустити, що може бути користь для здоров'я пацієнтів, якщо вони уникнуть непотрібних діагностичних процедур. Всі ці фактори важливо взяти до уваги при здійсненні незалежного моделювання для оцінки економічної ефективності різних діагностичних тестів в процесі стадіювання.

Незважаючи на те, що існують опубліковані економічні оцінки, які оцінюють економічну ефективність діагностичних тестів і процедур, жоден адекватно не розглядає їх найкращу послідовність. Невизначеність, що оточує значення корисності, яке використовується для оцінки якості життя, як і раніше викликає занепокоєння і буде вивчатися за допомогою аналізу чутливості.

#### Існуючі економічні докази

Як повідомлялося в настанові 2005 року, економічна оцінка в літературі була зосереджена на оцінці економічної ефективності візуалізації для визначення стадії у пацієнтів з НДКРЛ, зокрема, ролі ФДГ-ПЕТ. На загальну думку, здається, що ПЕТ в порівнянні з відсутністю ПЕТ (або КТ) є економічним в різних умовах; Німеччина, США, Нідерланди, Швейцарія, Франція, Італія, Канада та Австралія (Dietlein et al, 2000, Gambir et al, 1996, Scott et al, 1998, Verboom et al., 2003, Von Schulthess et al, 1998, Mansueto et al, 2007, Nguyen et al, 2005, Yip et al, 2005). Економічне моделювання, проведене для настанови 2005 року, порівнювало ПЕТ, медіастіноскопію і торакотомію для всіх пацієнтів, яким планувалася операція, та в окремому аналізі порівнювало ПЕТ з відсутністю ПЕТ для пацієнтів, яким передбачалося проведення лише променевої терапії. Результати показали, що ПЕТ і селективна медіастіноскопія є економічно ефективними у порівнянні зі стратегією безпосереднього переходу до торакотомії у пацієнтів без ознак ураження середостіння або метастатичної хвороби на КТ, з коефіцієнтом ефективності додаткових витрат (ICER) в розмірі £ 7200 за здобутий QALY. Орієнтовна ефективність додаткових витрат ПЕТ-стратегії у порівнянні з

стратегією радикальної променевої терапії склала £ 9500 за здобутий QALY. Ці моделі були засновані на економічній оцінці, проведеній Радою з технологій в охороні здоров'я Шотландії (Bradbury et al, 2002), яка була нещодавно оновлена для розширення оригінальної моделі прийняття рішень і включення пацієнт-обумовлених утілітів для ФДГ-ПЕТ (+ якщо негативна медіастіноскопія) проти медіастіноскопії для всіх (Kee et al, 2010). Оновлена модель підтвердила очевидну економічну ефективність ФДГ-ПЕТ і зазначила, що очікувана вартість повної інформації (ОВП), пов'язана з корисністю марної торакотомії, значно перевищує ту, що пов'язана із оцінкою точності тесту. Широкий пошук літератури не виявив повної економічної оцінки, яка досліджувала ефективність витрат менш інвазивних методів для визначення стадії ураження середостіння. Дослідження ASTER, яке повідомило про клінічні результати в 2010 році, мало економічну складову, яка повинна надати інформацію про рентабельність ЕУЗД-ТПА і ЕБУЗД-ТБПБ в порівнянні з медіастіноскопією і доповісти в 2011 році.

Таким чином, незалежне економічне моделювання було визнане як доцільне для цієї теми з урахуванням його клінічного значення, потенційних фінансових наслідків для NHS і при відсутності опублікованих досліджень економічної ефективності різних діагностичних методів. Причини пріоритетності цієї теми над іншими докладно викладені в супровідному економічному плані, який можна знайти в огляді доказів, який супроводжує цю настанову.

## **Мета-аналіз**

Для оцінки ефективності клінічно значимої альтернативної послідовності діагностичних тестів (вони перераховані у розділі 3.2.1.) для визначення стадії ураження середостіння в трьох підгрупах пацієнтів з недрібноклітинним раком легені (детально в Розділі 3.1) з перспективи NHS Великобританії див. таблицю Д4.1.

## **Методи**

### **Досліджувана популяція**

Окремі аналізи були проведені на трьох гіпотетичних групах пацієнтів, створених для представлення спектру пацієнтів, яким поставлений діагноз НДКРЛ і які потребують дослідження, щоб визначити стадію захворювання. Вони були визначені таким чином:

(I) Група з низькою поширеністю - пацієнти з цієї групи не мають збільшених вузлів на КТ (<10 мм коротка вісь вузлика)

(II) Група із середньою поширеністю - пацієнти з цієї групи мають невеликі вузли на КТ (визначається як один або декілька лімфатичних вузлів середостіння 10-19 мм коротка вісь)

(III) Група з високою поширеністю - пацієнти з цієї групи мають значне ураження N2 на КТ (визначається як будь-який вузол  $\geq 20$  мм)

Всі пацієнти, як передбачається, пройшли стандартні діагностичні процедури, в тому числі КТ.

### **Діагностичні втручання та втручання з метою визначення стадії**

Наступні заходи були розглянуті в рамках визначення стадії:

- Хірургічні процедури:
  - Медіастіноскопія (Мед)
- Бронхоскопія / біопсія:
  - Трансbronхіальна аспіраційна біопсія (ТБПБ)
  - Ендобронхіальне ультразвукове дослідження (ЕБУЗД)
- Радіологічні методи візуалізації:
  - ПЕТ-КТ
- Ультразвук:
  - УЗД шиї

Інші діагностичні тести, що розглядаються в клінічному огляді, такі як МРТ, сцинтиграфія кісток, ОФЕКТ, VATS і ТБПБ, зазвичай не використовуються для оцінки статусу вузлів, тому були виключені з аналізу.

Медіастіноскопія (біопсія під загальним наркозом (ЗН)) є хірургічною процедурою і пов'язана з відносно високим рівнем смертності, ніж інші мінімально інвазивні тести. Тести, проведені перед медіастіноскопією, використовуються з метою скорочення числа пацієнтів, які пройдуть цю процедуру.

ТБПБ є менш інвазивною альтернативою медіастіноскопії, але через те, що вона не пов'язана з даною настановою, вона є менш надійною у вибірці менших вузлів. ЕБУЗД і ЕУЗД є відносно новими методами, які використовуються для відбору біопсійних зразків лімфатичних вузлів середостіння і внутрішньопаренхіматозних парабронхіальних тканин легень. Рішення, чи використовувати ЕУЗД або ЕБУЗД, визначається тим, яка група лімфатичних вузлів уражена. ТБПБ, ЕУЗД і ЕБУЗД зазвичай виконуються під знеболенням із збереженням свідомості, а іноді й ЗН, як правило, для процедури на весь день. УЗД шиї зазвичай використовується на пізніх стадіях захворювання (є дешевим і дуже чутливим до N3 ураження).

ПЕТ-КТ є єдиним діагностичним дослідженням серед них, здатним виявити метастази ('M' в класифікації TNM). Це також дає лікарю цінну інформацію про стан вузлових захворювань пацієнта. Однак інформація, представлена на ПЕТ-КТ, зазвичай не є характерною і, на думку ГРН, майже завжди супроводжуватиметься ще одним тестом. Враховуючи, що наслідки як позитивного, так і негативного результату ураження N однакові, ми виключаємо результат тесту ПЕТ-КТ на N ураження в моделі. Тому для цілей моделі ПЕТ-КТ тільки надає інформацію про наявність метастазів. У клінічній практиці інформація з ПЕТ-КТ може вплинути на вибір наступного тесту, але було неможливо включити цей рівень деталізації в економічну модель. Варто також відзначити, що комбіновану ПЕТ-КТ замінили ПЕТ в якості стандартного обладнання ПЕТ в NHS.

Лише КТ (тобто стратегія «без жодного додаткового тесту») не включена, тому що операція не проводитиметься на основі лише цієї інформації. Повторні тести є поодинокими, тому не розглядаються в цьому аналізі.

### Стратегії тестування

Стратегії тестування слідують логічному порядку, як наведено нижче:

- Тести на захворювання вузлів:
  - Якщо тест позитивний - розглядати як N2/3.
  - Якщо тест негативний - перейти до наступного тесту.
- Тести на метастази:
  - Якщо тест позитивний - розглядати як M1.
  - Якщо тест негативний - перейти до наступного тесту або розглядати як M0, N0/1 (в залежності від стратегії).

Не всі стратегії визначення стадії були розглянуті ГРН як клінічно значущі альтернативи в кожній підгрупі населення. Тому стратегії в кожному аналізі розрізняються.



## Стратегії, що були розглянуті в аналізі кожної підгрупи

Стратегії						Низький рівень	Середній рівень	Високий рівень
X	ПЕТ-КТ					√		
1	ПЕТ-КТ	Мед				√		√
2	ПЕТ-КТ	ТБПБ				√	√	
3	ПЕТ-КТ	ЕБУЗД				√	√	
4	ПЕТ-КТ	ТБПБ	ЕБУЗД			√	√	
5	ПЕТ-КТ	ТБПБ	Мед			√	√	
6	ПЕТ-КТ	ЕБУЗД	Мед			√	√	
7	ПЕТ-КТ	ТБПБ	ЕБУЗД	Мед		√	√	
8	ТБПБ	ПЕТ-КТ					√	
9	ЕБУЗД	ПЕТ-КТ					√	√
10	Мед	ПЕТ-КТ					√	√
11	УЗД шиї	ПЕТ-КТ	Мед				√	√
12	ЕБУЗД	ПЕТ-КТ	Мед				√	√
13	УЗД шиї	ТБПБ	ПЕТ-КТ				√	√
14	УЗД шиї	ЕБУЗД	ПЕТ-КТ				√	√
15	УЗД шиї	Мед	ПЕТ-КТ				√	√
16	ТБПБ	ЕБУЗД	ПЕТ-КТ				√	√
17	ЕБУЗД	МЕД	ПЕТ-КТ				√	√
18	УЗД шиї	ТБПБ	ПЕТ-КТ	Мед			√	√
19	УЗД шиї	ЕБУЗД	ПЕТ-КТ	Мед			√	√
20	ТБПБ	ЕБУЗД	ПЕТ-КТ	Мед			√	√
21	ЕБУЗД	ЕБУЗД	Мед	ПЕТ-КТ			√	√
22	УЗД шиї	ТБПБ	ЕБУЗД	ПЕТ-КТ			√	√
23	УЗД шиї	ТБПБ	Мед	ПЕТ-КТ			√	√
24	УЗД шиї	ЕБУЗД	Мед	ПЕТ-КТ			√	√
25	УЗД шиї	ТБПБ	ЕБУЗД	ПЕТ-КТ	Мед		√	√
26	УЗД шиї	ТБПБ	ЕБУЗД	Мед	ПЕТ-КТ		√	√

## Результати тестування

Метою тестів на визначення стадії, що розглядаються в моделі (за винятком ПЕТ-КТ), є визначення стану вузлів в грудній клітці, тобто визначення 'N' із системи класифікації TNM, представленою в таблиці Д4.2 нижче.

Таблиця Д4.2

## N-дескриптори з TNM класифікації (версія 6)

N-дескриптор	Опис
NX	Регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені
N0	Немає регіонарних метастазів лімфатичних вузлів
N1	Метастази в іпсилатеральних перибронхіальних та/або іпсилатеральних прикореневих лімфатичних вузлах і внутрілегеневих вузлах, в тому числі ураження прямим продовженням

N2	Метастази в іпсилатеральному медиастинальному і/або субкарінальному лімфатичному вузлі (вузлах)
N3	Метастази в контралатеральному медиастинальному, контралатеральному грудному, іпсилатеральному або контралатеральному різнобічному, або надключичному лімфатичному вузлі (вузлах)

Результати досліджень класифікуються як позитивні, якщо є ураження N2/3, і негативні, якщо N0/1. Ця класифікація є найбільш поширеним методом звітності щодо точності даних тесту на визначення стадії ураження середостіння в друкованій літературі. Можливості позитивного результату для сприятливого діагнозу (дуже рідко у цільовій популяції) або недіагностичний результат (тобто неадекватно взято пробу з вузла) виключені з економічної моделі.

Нова система визначення стадії (Rusch et al., 2007) залишається незмінною в дескрипторі N, але вводить поняття зон N ураження. Однак клінічні дані не повідомляють результати з точки зору вузлових зон, і залишається значна дискусія про вплив вузлових зон на визначення того, чи пацієнтам потрібно або не потрібно запропонувати лікування з лікувальною метою. Враховуючи те, що вплив нової системи визначення стадії не чіткий, вона не була розглянута в економічній моделі.

ПЕТ-КТ виявляє метастази, як показано в таблиці Д4.3 нижче. У новій системі визначення стадії факт того, що пацієнти з віддаленими метастазами мають гірший прогноз, ніж з місцевими метастазами (контралатеральний вузлик(и) легенів, іпсилатеральний злоякісний плевральний випіт або ураження перикарда) знаходить своє відображення в позначеннях M1a для місцевих метастазів і M1b для віддалених. Для цілей цієї економічної оцінки M1a і M1b були об'єднані. Результати ПЕТ-КТ класифікуються як позитивні, якщо M1 (a і b), і негативні, якщо M0.

Таблиця Д4.3

#### М-дескриптори з TNM класифікації (версія 7, Postmus та ін., 2007)

М-дескриптор	Опис
M0	Відсутність віддалених метастазів
M1a	Локальні метастази
M1b	Віддалені метастази

#### Структура моделі

Модель була побудована з використанням програмного забезпечення TreeAge Pro 2009. Підхід дерева рішень був прийнятий з метою моделювання альтернативи у визначенні стадії з вбудованим процесом Маркова для моделювання довгострокових наслідків лікування. Читайте зліва направо, дерево рішень показує складні послідовності клінічних альтернатив для кожної стратегії (див. малюнок Д4.1).

Зміщення дерева використовується для виконання перегляду ймовірності Байєса (2001 Hunink, стор.144). Використовуючи цей метод, дерево рішень не зображує події в хронологічному порядку. Натомість, дерево починається з істинної стадії захворювання, визначеної з самого початку (тобто N0/1 M0, N2/3 M0, N0/1 M1 і N2/3 M1), з подальшими можливими результатами тестів, використовуючи чутливість та специфічність тестів (як показано на малюнку Д4.1).

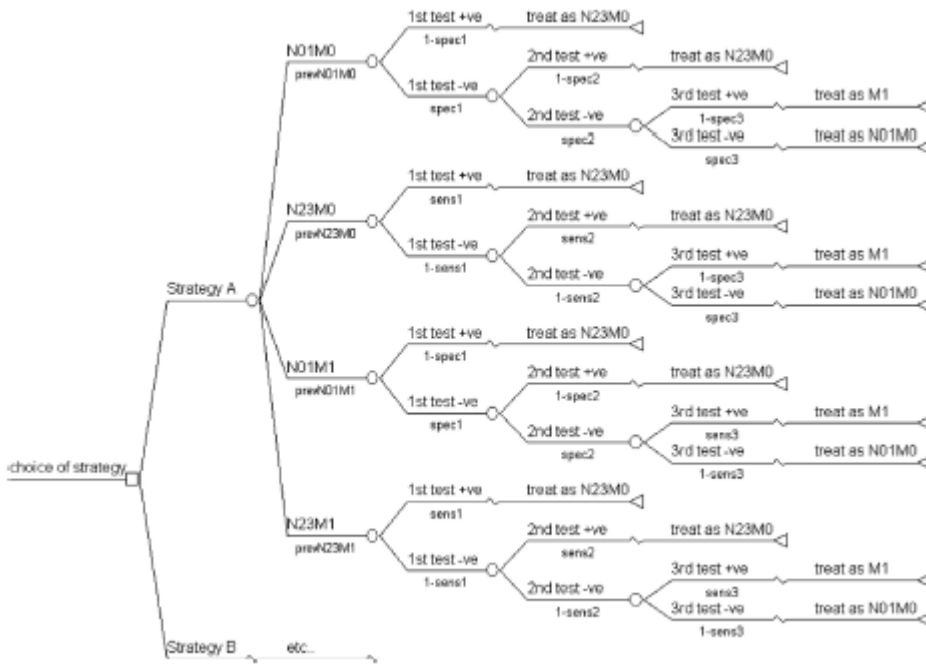


Рисунок Д4.1: Дерево рішень для гіпотетичної стратегії А (1-й тест на N-ураження, 2-й тест на N-ураження, 3-й тест на метастази)

Марковська модель в кінці гілки дерева рішень (не показано на малюнку Д4.1) являє собою спрощену версію природного прогресування захворювання, що становить лише можливість смерті (див. малюнок Д4.2). Різні стадії прогресування захворювання (і пов'язане з ним зниження якості життя) не враховуються. Була обрана довжина циклу в один місяць, в ході якого пацієнти стикаються з імовірністю смерті ( $tpdie$ ). Корекція напівперіоду була застосована відповідно до стандартної методичної настанови (Briggs et al., 2006), так що всі смерті, як передбачається, відбуваються в середині місячного циклу.

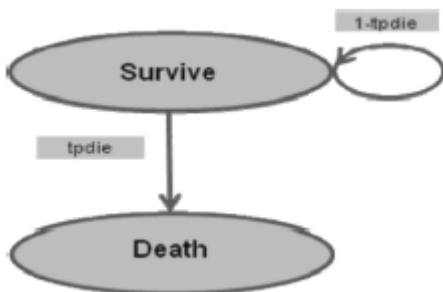


Рисунок А4.2: Структура вбудованої марковської моделі

Оскільки база даних NLCA надає дані стосовно виживаності для моделі (див. нижче), смерть може настати від самої хвороби (рак легені) або з якоїсь іншої причини (у тому числі хірургічних ускладнень). Смерть в моделі (в дерево рішень) може також відбутися в результаті медіастіноскопії.

Деякі припущення містяться в тому, як структурована модель:

- діагностика та визначення стадії відбувається швидко, тому тривалість стратегії тестування, як вважається, не впливає на загальні результати для пацієнтів
- вибір між ЕУЗД і ЕБУЗД (наприклад, на станціях 2L, 4L, 7) не моделюються
- процедури з визначення стадії умовно незалежні (тобто результати кожного тесту є незалежними один від одного, але залежать від наявності або відсутності захворювання)
- якщо тест позитивний, жодних підтверджуючих тестів не потрібно
- вибір методу лікування визначається лише за результатами остаточних тестів.

Рішення про те, яке лікування запропонувати пацієнтам на основі результатів тесту, не буде оцінюватися з точки зору економічної ефективності (немає вбудованих вузлів рішення).

Замість цього ми спробували зафіксувати наслідки діагностичних тестів, характерних для сучасної клінічної практики і передової практики, як це визначено відповідною настановою NICE, в тому числі рекомендаціями в рамках цієї настанови (змодельовані вузли ймовірностей).

Пацієнти без метастазів (M0) і відсутнім або мінімальним ураженням вузлів (N0/1) можуть зазнати хірургічного втручання з або без ад'ювантної хіміотерапії і частіше, ніж пацієнти із ураженням N2/3 M0, можуть отримати потенційне лікування з лікувальною метою. Пацієнтам із ураженням N2/3 M0 не буде запропонована операція, але вони можуть отримати потенційно лікувальну променеву терапію, хоча багато хто будуть тільки придатні для лікування з паліативною метою. Багато пацієнтів з N0/1 M0 або N2/3 M0 не отримають активного лікування раку.

Лікування пацієнтів з віддаленими метастазами (M1b) обмежується тими варіантами, які передбачають паліативну мету (паліативна хіміотерапія, паліативна променева терапія чи неактивне лікування раку). Пропорції пацієнтів, які отримують лікування кожного варіанту, в залежності від стадії їх хвороби представлені в розділі «Лікування». Всі пацієнти отримують активну підтримку на додачу до будь-якого лікування раку.

### Клінічні дані

Клінічні дані, які використовуються для заповнення моделі, надійшли з опублікованої літератури, бази даних NLCA (дані аудиту) або були засновані на думці експертів ГРН (див. таблицю Д4.4 нижче).

Таблиця Д4.4

#### Джерела даних для моделі

Дані, необхідні для моделі	Джерело
Поширеність	NLCA + думка експерта
Точність тестування	Думка експерта (+ опублікована література)
Варіанти лікування (пропорції)	NLCA
Оцінка виживаності	NLCA
Корисність впливу	Опублікована література + думка експерта
Використання ресурсів	Думка експерта
Питомі витрати	Референтні ціни NHS / Рівень довіри даних

### Аналіз NLCA

Збір даних для бази даних NLCA розпочався у 2006 році і на даний момент включає дані більше 91 000 пацієнтів, забезпечуючи тим самим багате джерело даних для моделі (Департамент охорони здоров'я, 2009).

NLCA був використаний, щоб забезпечити кілька параметрів моделі:

- вірогідність ураження M1, враховуючи ураження N
- пропорції пацієнтів, яким пропонуються різні варіанти лікування
- виживаність, пов'язана з кожним варіантом лікування, в залежності від стадії.

Аналіз проводився<sup>1</sup> в STATA (StataCorp. 2009), використовуючи дані за всі роки (2006-2008), але виключаючи наступні категорії пацієнтів:

- пацієнти з посмертним діагнозом (N = 113)
- пацієнти з ДКРЛ в момент постановки діагнозу (N = 8,643)
- пацієнти з мезотеліомою в момент постановки діагнозу (N = 3,133)
- пацієнти з функціональним статусом 4 (N = 2,843).

Ми вважаємо, що дані NLCA повинні бути більш точним джерелом даних для цієї моделі, оскільки вона відображає реальні можливості лікування, які пропонуються пацієнтам, з урахуванням стадії їх хвороби, тим самим збільшуючи зовнішню валідність результатів моделювання.

1 All the analysis of the NLCA data to inform the economic model was carried out by Anna Rich. Without her considerable efforts the economic work for the guideline would not have been possible.

### Поширеність захворювання (попередній тест ймовірності захворювання)

Так як модель прагнула дослідити економічну ефективність послідовності тестів з визначення стадії у трьох гіпотетичних популяціях, поширеність була оцінена думкою експертів ГРН і значення, наведені в таблиці Д4.5 нижче, були вибрані для представлення групи з низькою, середньою і високою поширеністю вузлового (N2/3) і метастатичного (M1) ураження.

**Таблиця А4.5:** Поширеність злоякісних пухлин лімфатичних вузлів по підгрупах

Підгрупа	Низька	Середня	Висока
Результат на КТ	КТ – (N0/1)	КТ + (N2/3)	КТ + (N2/3)
Визначення вузлів	Не збільшені вузли <10 мм	Вузли малого об'єму 1 + лімфатичні вузли середостіння 10-19мм	Значне ураження N2 Будь-який вузол ≥ 20 мм
Поширеність ураження N2/3	15% 1 - негативна прогностична цінність КТ (пост-тест ймовірність захворювання)	50%	85%
Поширеність ураження M1	5%	15%	25%

Окрім поширення ураження вузлів і поширення метастазів, також було необхідно визначити зв'язок між цими двома, тобто наскільки більше ймовірність того, що у пацієнта із ураженням N2/3 буде ураження M1 у порівнянні з пацієнтом з статусом N0/1. Ми припускали ймовірність того, що пацієнт із метастазами, при ураженні N, не різниться між групами з низькою, середньою і високою поширеністю. Ми застосували співвідношення 1:1,5 для ураження M1 у пацієнтів із N0/1: M1 у пацієнтів із N2/3, яке спостерігалось у патологічно підтвердженій стадії за даними NLCA. Іншими словами, ми припускаємо, що пацієнти із ураженням N2/3 на 50% частіше мають метастази, ніж пацієнти зі статусом N0/1.

### Точність тестування

Систематичний огляд був проведений на цю тему для визначення статей, які повідомляють про точність даних діагностичних досліджень та визначення стадії, які були опубліковані з 2003 року (крайній термін для систематичного огляду з настанови NICE 2005 року). Цей огляд показав 75 робіт загалом, 59 з яких пов'язані з визначенням стадії (примітка: більшість тестів можуть бути використані як з метою діагностики, так і визначення стадії). Незважаючи на очевидний об'єм доказів, жоден не повідомив про точність тестування в популяції пацієнтів, які відображають підгрупи, визначені для цього економічного аналізу (за винятком Gould et al., 2003; Gu et al., 2009; Pozo-Rodriguez et al., 2005, популяції із значним поєднанням пацієнтів з і без збільшених вузлів на початковій КТ). Для того, щоб продовжити запропонований тристоронній аналіз, ГРН погодилася заповнити модель оцінками точності тесту, що сформовані при найближчому розгляді доказів, переглянутих по цій темі, але в основному ґрунтуються на думці експертів (див. таблицю Д4.6.).

## Припущення стосовно точності тестування

Підгрупа	Низька		Середня		Висока	
	Чутливість	Специфічність	Чутливість	Специфічність	Чутливість	Специфічність
ПЕТ-КТ (визначення стадії М)	62.5%	94.5%	62.5%	94.5%	62.5%	94.5%
ЕБУЗД	80%	99%	90%	99%	95%	99%
ТБПБ	30%	99%	40%	99%	70%	99%
УЗД шії	N/A	N/A	33%	99%	50%	99%
Медіастінос копія	80%	99%	90%	99%	95%	99%

## Методи лікування

Дані NLCA були використані для оцінки частки пацієнтів, які отримують кожен варіант лікування з урахуванням їх попереднього стану вузлів, і представлені в таблиці Д4.7 нижче. Вважалось, що лікування отримали тільки якщо дата лікування була записана і, таким чином, далеко не всі пацієнти, які отримали подвійні або потрійні методи лікування, можуть бути визначені за даними NLCA (ми підозрюємо, що пацієнтам, можливо, було запропоновано поєднане або послідовне лікування, але тільки є дата першого сеансу). Використання попереднього стану вузлів не є ідеальним, оскільки ми хочемо, щоб варіанти лікування в моделі відображали ті з них, які пропонувалися пацієнтам з урахуванням їх «справжнього» стану основних вузлів. NLCA також збирає дані про патологічний стан вузлів, але це доступно тільки у пацієнтів, які піддаються деяким формам хірургічного втручання, що додає похибки у пропорції.

Таблиця Д4.7

## Варіанти лікування, отриманого пацієнтами по даним N-стадії і M-стадії

Лікування	N0/1 M0 статус	N2/3 M0	M1
	%	%	%
Лише хірургічне втручання	30.9%	N/A	N/A
Хірургія + хіміотерапія	3.6%	N/A	N/A
ПТ (з лікувальною метою)	8.0%	3.8%	N/A
-CHART	4.0%	1.9%	N/A
-Радикальна ПТ	4.0%	1.9%	N/A
Лише хіміотерапія	9.0%	29.2%	22.7%
ПТ (паліативна)	11.0%	21.6%	23.0%
Немає записів про лікування	37.5%	45.3%	54.3%

NLCA записує променеву терапію як метод лікування, але не може відрізнити променеву терапію з лікувальною метою і паліативну променеву терапію. Ми використовували поле "план МДК", щоб дозволити нам розрізнити радикальну променеву терапію і паліативну променеву терапію. Дані, записані в NLCA, не дозволяють нам провести відмінність між різними формами променевої терапії з лікувальною метою. Тому було прийнято, що 50% пацієнтів, що отримують променеву терапію із записаною МДК метою лікування як радикальна, отримали CHART (54 Гр за 36 фракцій: три фракції на день впродовж 12-ти днів), а інші 50% отримали умовно фракціоновану ПТ, визначену для цілей цієї моделі як 55 Гр за 20 щоденних фракцій.

Оскільки дані виживаності NLCA використовуються для заповнення моделі, ці припущення впливають тільки на вартість, використану в моделі.

Ми слідували за вказівками в NICE TA 181 при визначенні режимів паліативної хіміотерапії. TA 181 визначає, що пацієнтам з недрібноклітинним раком або аденокарциномою слід запропонувати пеметрексед в комбінації з цисплатином в якості першої лінії лікування НДКРЛ. Приблизно 29% пацієнтів з недрібноклітинним раком відповідають цим критеріям і отримують пеметрексед в комбінації з цисплатином, а решта пацієнтів отримують або гемцитабін в комбінації з цисплатином (88%), або вінорельбін в комбінації з цисплатином (22%) (NICE Costing template, TA 181).

### Вживаність

Ця модель була заповнена даними про виживаність NLCA (переведені з днів у місяці) Для того, щоб продовжити криві виживаності і розрахувати ймовірності переходу, був використаний розподіл Вейбулла, який підганявся до даних в STATA. Ймовірності переходу були розраховані з використанням стандартної формули (Briggs, A et al (eds.), 2006 p.71):

$tp(t) = 1 - \exp\{\lambda[(t-1)^\gamma - t^\gamma]\}$  див. таблицю Д4. 8.

Таблиця Д4.8

### Дані щодо виживаності від NLCA, за стадією та лікуванням

Стадія та метод лікування	Визначення стадії	N	Складові параметри	Масштабні параметри	Загальна виживаність (місяці)	Медіана виживаності (місяці)
N0/1 хірургія	ПГ	2322	0,99865	0,00040	82,4	57,1
N2/3 хірургія	ПГ	210	0,98300	0,00104	35,7	24,4
N0/1 ХТ і хірургія	ПГ	302	1,14901	0,00012	83,6	63,9
N2/3 ХТ і хірургія	ПГ	82	1,44376	0,00004	35,9	30,8
N0/1 радикальна ПТ	К	640	1,25774	0,00016	32,0	25,7
N2/3 радикальна ПТ	К	174	1,12929	0,00070	19,5	14,7
N0/1 ХТ	К	1103	1,18018	0,00048	20,1	15,6
N2/3 ХТ	К	2682	1,18519	0,00060	16,1	12,6
M1 ХТ	К	3779	1,19490	0,00089	11,1	8,7
N0/1 радикальна ПТ	К	1035	1,06740	0,00138	15,3	11,1
N2/3радикальна ПТ	К	1511	1,07355	0,00206	10,1	7,4
M1 ПТ	К	3830	1,99419	0,00592	5,7	4,0
N0/1 неспецифічне	К	506	1,90908	0,00321	19,0	12,1
N2/3 неспецифічне	К	382	1,82119	0,00867	11,8	6,8
M1 неспецифічне	К	873	1,72735	0,02982	5,0	2,5

Пг – патогістологічна, К – клінічна, ПТ – променева терапія, ХТ - хіміотерапія

Незважаючи на багато даних стосовно оцінок виживаності від NLCA, у нас немає інформації про виживаність пацієнтів при лікуванні в результаті недостовірних результатів тестів (тобто хибно-позитивних або хибно-негативних), тому ми повинні були зробити деякі суттєві припущення на основі думок експертів з ГРН. Якщо пацієнтам з метастазами M1 було призначено в будь-якій формі терапія з лікувальною метою, передбачалося, що вони будуть мати аналогічні результати виживаності з результатами пацієнтів з ураженням M1, яким була призначена паліативна хіміотерапія.

Якщо пацієнтам з ураженням N2/3 було запропоновано операцію або операцію та ад'ювантну хіміотерапію, було вирішено, що виживаність залежить від підгрупи населення.

Пацієнти групи з низькою поширеністю, яким було запропоновано операцію з хіміотерапією або без неї, мали б результати виживаності, які були занесені в базу даних NLCA для пацієнтів з ураженням N2/3 на основі патогістологічного діагностування. Оскільки операція зазвичай не вважається найбільш придатним методом лікування цієї групи хворих, пацієнти, які реєструються в NLCA як ті, що отримали операцію з хіміотерапією або без неї, вважаються атипичною підгрупою і, таким чином, ці оцінки виживаності не повинні бути застосовані до всіх пацієнтів з ураженням N2/3. Враховуюче це, ГРН зробила наступні припущення:

□ пацієнт у групі проміжної поширеності, якому було запропоновано операцію з хіміотерапією або без неї, буде мати той же результат виживаності, як пацієнт з ураженням N2/3, якому було запропоновано радикальну променеву терапію (медіана виживаності 14,7 місяця).

□ пацієнтів у групі високої поширеності, якому було запропоновано операцію з хіміотерапією або без неї, буде мати той же результат виживаності, що й пацієнт з ураженням N2/3, якому було запропоновано паліативну хіміотерапію (медіана виживаності 12,6 місяця).

У випадку пацієнтів з ураженням N0/1, яке було помилково визначене як N2/3 або M1, супутня виживаність від лікування, яке їм було запропоноване, буде таким же, якщо б лікування було засновано на достовірній діагностичній інформації.

Тому модель не застосовує покарання стосовно гірших результатів для здоров'я будь-якого пацієнта, якщо в них було неправильно визначено стадію. Стан здоров'я пацієнта насправді може бути і кращим, в середньому, ніж якби пацієнт отримував лікування при правильному визначенні стадії. Однак ці припущення, швидше за все, недооцінюють витрати, оскільки можуть існувати невраховані витрати, пов'язані з неправильним діагнозом.

### **Безпека/побічні ефекти**

Єдиними побічними ефектами, які були розглянуті в моделі, це смерть від медіастіноскопії і смерть внаслідок лікування (за будь-якої причини). Був використаний 0,5% показник смертності від медіастіноскопії, хоча ГРН вважала, що це високий показник і, ймовірно, був ближчим до 0,1%, так що більш низький показник був розглянутий в аналізі чутливості. Дані щодо виживаності NLCA враховують смертність від будь-яких хірургічних ускладнень. ЕБУЗД пов'язане з дуже низькою ймовірністю розвитку пневмотораксу, тому було виключено з моделі.

### **Кількісна оцінка якості життя**

NICE надає перевагу використанню якості життя з поправкою на рік (QALY) для порівняння економічної ефективності заходів в різних областях захворювання (NICE Guidelines Manual, 2008). QALY є мірою тривалості життя людини, зваженої за оцінкою їх якості життя, пов'язаної із хворобою, за цей період.

Пов'язана зі здоров'ям якість життя (HRQL) може бути виміряна кількома способами, при цьому різні системи визначають різні значення корисності; тому результати використання різних систем не завжди можна порівнювати. Враховуючи порівняльний характер роботи NICE і необхідність узгодженості рішень, NICE надала перевагу вимірюванню змін в HRQL відповідно до інформації безпосередньо від пацієнтів, оціненої з використанням метода вибору у репрезентативній вибірці населення Великої Британії з метою врахування вподобань населення. NICE також надає перевагу використанню EQ-5D (NICE Guidelines Manual, 2008). Дані по HRQL, як відомо, важко зібрати у пацієнтів з раком легені у зв'язку з тяжкістю захворювання. Таким чином, були підняті питання про надійність значень корисності, які використовувалися для розрахунку QALY у всіх останніх настановах NICE з раку легені (NICE TA 181, 184, 162, 2005 guideline).

Економічна оцінка для TA162 по ерлотинібу у хворих на недрібноклітинний рак легені використовувала значення корисності з неопублікованого дослідження даних про стан здоров'я з EQ-5D від 154 пацієнтів. Проте, основна увага в цьому дослідженні приділялася хіміотерапії, тому опис стану здоров'я не покривав стани, які ми розглядаємо в рамках структури цієї моделі.



Значення корисності, використані для економічної оцінки для ТА 181 по пеметрекседу для терапії першого ряду при місцево-поширеному і метастатичному НДКРЛ, надійшли з спонсованого виробником дослідження, Nafees et al. (2008), яке було призначене для другої лінії НДКРЛ, але також застосовувалося для першої лінії. Знову ж таки, це дослідження було зосереджено на хіміотерапії, але ефективність, визначена для стабільного захворювання і реагуючого захворювання схожі зі значеннями, повідомленими для «прогресуючого захворювання, яке піддається лікуванню» у дослідженні Berthelot (2000).

Для економічного аналізу перорального топотекану в ТА184, дані EQ-5D були взяті безпосередньо з РКД (O'Brien, 2006), де пацієнти заповнили форму EQ-5D впродовж 3-х щотижневих періодів. Проте, багато даних були відсутніми і було піднято питання про використання методів з метою введення відсутніх даних.

Настанова з раку легені 2005 року визнала відсутність даних про якість життя і використала оцінки двох досліджень, Earle (2000) and Berthelot (2000), які виявили дескриптори стану здоров'я двадцяти чотирьох онкологів (а не хворих) з використанням візуальної аналогової шкали. Модель 2005 року зробила два додаткових припущення, що і торакотомія, і CHART були пов'язані з 50% втратою якості життя впродовж 8 тижнів. Після широкого пошуку літератури не було виявлено ніякої нової інформації про пов'язану зі здоров'ям якість життя пацієнтів з раком легені. Видається за доцільне використовувати опубліковані значення корисності, які були використані в технологічній оцінці ТА 181 (від Nafees et al., 2008) та настанови з раку легені 2005 року. Однак, все ще мають бути зроблені припущення з приводу якості життя і вони мають бути протестовані за допомогою аналізу чутливості (див. таблицю Д4.8.)

Таблиця Д4.8

#### Припущення стосовно корисності, використані в економічній моделі 2010 року

Параметр	Припущення	Коментар
Погіршення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (HRQL), пов'язане з ПЕТ-КТ та УЗД ший	0	Неінвазивні тести
Погіршення HRQL, пов'язане з ЕБУЗД і ЕУЗД	0	Мінімально інвазивні тести
Погіршення HRQL, пов'язане з медіастіноскопією	1 місяць з 50% зниженням HRQL	Інвазивні хірургічні процедури
Погіршення HRQL, пов'язане з хірургічним втручанням (лобектомія)	2 місяці з 50% зниженням HRQL	Припущення, зроблене ГРН 2005 року, включало 8 тижнів з 50% зниженням якості життя
Погіршення HRQL, пов'язане з хірургічним втручанням (лобектомія) + ад'ювантною хіміотерапією	2 місяці з 50% зниженням HRQL	Слідє за припущенням, зробленим для хірургічного лікування ГРН 2005 року (див. вище)
Погіршення HRQL, пов'язане з радикальним лікуванням (CHART або РТ)	2 місяці з 50% зниженням HRQL	Припущення, зроблене ГРН 2005 року, включало 8 тижнів з 50% зниженням якості життя
HRQL, пов'язана з локальним захворюванням / на пізніх стадіях	0.65	З даних Berthelot 2000 та Nafees 2008
HRQL, пов'язана з відсутністю онкологічного лікування	0.53	Найкраща підтримка HRQL з Бертло 2000
HRQL, пов'язана з попереднім місяцем життя	0.53	Найкраща підтримка HRQL з Бертло 2000

## Витрати

Відповідно до точки зору аналізу, єдиними витратами, що розглядалися, були ті, які відносяться до NHS Великобританії. Витрати оцінювалися в цінах 2008-2009 років (так як це рік ціни останнього видання Референтних цін NHS, опубліковане у червні 2010 року). Якби витрати були взяті з джерел, використовуючи ціни різних років, вони були завищені з використанням Hospital and Community Health Services Pay and Prices Index (PSSRU, 2010).

Є загалом п'ять категорій витрат, що розглядаються в моделі:

- Вартість діагностичних тестів
- Вартість лікування
- Вартість лікування побічних ефектів
- Вартість подальшого нагляду
- Вартість підтримки та паліативної допомоги

### Вартість діагностичних тестів

Вартість всіх діагностичних тестів, крім ЕБУЗД, були взяті з Референтних цін NHS 2008-2009 (див. таблицю Д4.9 нижче).

Таблиця Д4.9

### Вартість діагностичних тестів у Великобританії, Референтні ціни NHS 2008-2009

Тестування	Первинний OPCS 4,5 код	Супутній HRG 4 код	Тип допомоги	Середня вартість одиниці, £	Нижній квартиль	Верхній квартиль
Медіастіноскопія	E63.9	DZ04	вибіркова стаціонарна	3056	2360	3652
ТБПБ (ТПБ вузла середостіння)	T87.4	DZ03	амбулаторна	162	120	155
УЗД ший	U21.6	RA23Z	амбулаторна	53	39	60
ПЕТ-КТ	U21.3	RA39Z	амбулаторна	472	339	631
	U21.2	RA50Z	амбулаторна	195	131	227

**OPCS 4.5** - Office of Population, Censuses and Surveys Classification of Surgical Operations and Procedures version 4.5

**HRG4** - Healthcare Resource Groups version 4

ЕБУЗД не вписується ідеально в будь-яку категорію HRG, при цьому деякі NHS трасти, які отримують тариф на стандартну бронхоскопію DZ07 (£ 504 для 2010-11) та інше, ведуть переговори для отримання тарифу на медіастіноскопію, DZ03B (£ 3382 за 2010-110). ЕБУЗД є більш складним, ніж стандартна бронхоскопія і вимагає більше часу (45-60 хвилин), щоб виконати його, і двох висококваліфікованих операторів, але це не хірургічна процедура, що вимагає медіастіноскопію під наркозом. Слідуючи за базовим сценарієм NICE, ми вирішили використати інше джерело для витрат на ЕБУЗД в моделі, оскільки ми не вважаємо, що відповідні референтні ціни NHS підходять. Замість цього, ми використали кошторис, що надається University Hospitals of Leicester Trust (Andrew Medford, UHL траст, особисте спілкування), який був оцінений за допомогою принципу висхідного аналізу, як зазначено в таблиці Д4.10:

## UHL вартість ЕБУЗД

Ресурси	Собівартість од. продукції
<b>Компоненти для ЕБУЗД і стандартної бронхоскопії (62,5% випадків ЕБУЗД)</b>	
Загальні витрати на ЕБУЗД (розраховано на 5 років, 41 процедура на рік)	£510
Оплатити витрати (1 x група 6 медсестр, 1 x група 5 медсестр, 1 x група 2 НСА, 2 x консультанти: 60 хвилин)	£218
Витрати на стандартну бронхоскопію	£100
Стерилізація (x 2 областей)	£32
ЕБУЗД-ТБПБ	£175
Договір на технічне обслуговування ЕБУЗД (за умови 41 процедур на рік)	£118
Витрати на пат гістологію (зразки під час бронхоскопії + ТБПБ біопсія вузла)	£131
Супутні послуги (адміністративні)	£59
Накладні витрати (об'єкти та амортизаційні нарахування)	£90
	<b>£1,433</b>
<b>Компоненти для тільки ЕБУЗД (37,5% випадків ЕБУЗД)</b>	
Загальні витрати на EBUS (розташовані на 5 років, 41 процедур на рік)	£510
Оплатити витрати (1 x група 6 медсестр, 1 x група 5 медсестр, 1 x 2 група НСА, 2 x консультанти: 45 хвилин)	£164
Витратні на стандартну бронхоскопію	£100
Стерилізація (x 2 областей)	£16
ЕБУЗД-ТБПБ	£175
Договір на технічне обслуговування ЕБУЗД (за умови 41 процедури на рік)	£118
Витрати на патогістологію (зразки під час бронхоскопії + ТБПБ біопсія вузла)	£35
Супутні послуги (адміністративні)	£44
Накладні витрати (об'єкти та амортизаційні нарахування)	£90
	<b>£1,252</b>
<b>Середня вартість ЕБУЗД</b>	<b>£1,365</b>

Вартість первинної діагностики, у тому числі КТ, якщо здійснюється окремо від ПЕТ-КТ, виключається, оскільки є загальною для всіх стратегій (і таким чином зникне в додатковому аналізі).

**Вартість лікування**

Оскільки лобектомія є найбільш поширеною хірургічною процедурою (Society for Cardiothoracic Surgery, 2008) ми використовували цю вартість, щоб представити вартість хірургічного втручання. Лобектомія (OPCS-4.5] E54.3, HRG4 DZ02, "комплексна торакальна процедура без СС") як стаціонарна процедура вибору оцінюється в £ 5704 (Референтні ціни NHS 2008-2009). Для радикальної променевої терапії ми припустили, у 50% пацієнтів отримали CHART (54 Гр за 12 фракцій три рази на день), а інші 50% отримали стандартну променевоу терапію (55 Гр за 20 фракцій щодня). CHART, проведена у стаціонарних умовах, за оцінками, коштуватиме £ 6296 (1 x SC03Z "визначений обсяг простої променевої терапії з візуалізацією і дозиметрією" £ 205, 1 x SC23Z "Доставка частини комплексного лікування на мегавольтній машині" £ 204 і 35x SC22Z "Доставка частини лікування на мегавольтній машині" £ 168). Променева терапія з лікувальною метою, проведена в амбулаторних умовах, за оцінками, коштуватиме £ 2840 відповідно до Референтних цін NHS (1 x SC03Z " визначений обсяг простої променевої терапії з візуалізацією і дозиметрією" £ 471, 1 x SC23Z "Доставка частини комплексного лікування на мегавольтній машині" £ 129 та 19 x SC22Z "Доставка частини лікування на мегавольтній машині" £ 112).

Потім послідували стандартні припущення стосовно вартості, зроблені для нещодавнього NICE Гемцитабін STA, такі як середня 2,79 циклів, частота і лікування побічних

ефектів і відсутність нагляду за обміном флакону (NICE TA 181). Ми також припустили, що середня площа поверхні тіла 1.818m<sup>2</sup> (Sacco et al., 2010). Стандартне дозування 80 мг/м<sup>2</sup> цисплатину, що вводиться в перший день, і 30 мг/м<sup>2</sup> вінорельбіну, що вводиться в 1 та 8 дні трьох-тижневого циклу, були прийняті і ціні придбання ліків була взята з Британського національного формуляру (БНФ 59, 2010). Загальна вартість ад'ювантної хіміотерапії (цисплатин і вінорельбін) становила, таким чином, £ 3629. Три схеми паліативної хіміотерапії були оцінені по тим же припущенням. Ми припустили, що ці схеми будуть вводиться внутрішньовенно, спочатку один раз на день, а потім всі наступні введення в амбулаторних умовах (Референтні ціни NHS 2008-2009 SB14Z і SB15Z). Загальна вартість Гемцитабіну (1250 мг/м<sup>2</sup>) + цисплатину (75 мг/м<sup>2</sup>) комбінованої терапії склала £ 3668. Загальна вартість вінорельбіну (25 мг/м<sup>2</sup>) + цисплатину (100 мг/м<sup>2</sup>) комбінованої терапії склала £ 3243. Загальна вартість пеметрекседу (500 мг/м<sup>2</sup>) + цисплатину (100 мг/м<sup>2</sup>) комбінованої терапії склала £ 4798. Графіки паліативної променевої терапії варіюються, але ми припускаємо застосування графіку 13 x 36-39 Гр в амбулаторних умовах. Відповідно до Референтних цін NHS (1 x SC03Z £ 471, 1 x SC23Z £ 129 і 12 x SC22Z £ 112), це, за оцінками, коштуватиме £ 1940.

### **Вартість лікування побічних ефектів**

Вартість смерті під час або відразу після медіастіноскопії була оцінена у £ 3628, що еквівалентно вартості проміжної торакальної процедури, що здійснюється у виборних стаціонарних умовах, з супутніми захворюваннями та ускладненнями (DZ04C Референтні ціни NHS 2008-2009).

### **Вартість подальшого нагляду**

Вартість подальшого нагляду, як вважалося, еквівалентна одному відвідуванню консультанта кожні 2 місяці, £ 132 (Референтні ціни NHS 2008-2009).

### **Вартість підтримуючої та паліативної допомоги**

Активна підтримка та паліативна допомога вважалися витратами, які будуть застосовуватися до всіх пацієнтів (які померли від раку легені, а не хірургічних ускладнень), незалежно від їх початкового лікування. Середня вартість підтримки та паліативної допомоги у розрахунку на одну смерть від раку (в тому числі стаціонарне лікування, догляд на дому, лікарняна підтримка, денний догляд і допомога при втраті) оцінюється в £ 3581 (NICE 2009, NICE, 2004).

Були зроблені попередні припущення про те, коли прямі витрати на охорону здоров'я будуть нараховані; вартість аналізів і лікування, як передбачалося, падає в перший рік, у той час як вартість подальшого нагляду нараховувалася кожні 2 місяці, а вартість підтримки та паліативної допомоги падає в останній місяць життя. Підводячи підсумок, включені в модель витрати були оцінені наступним чином, таблиця Д4.11:

Таблиця Д4.11

### **Резюме вартості затрат**

<b>Затрати</b>	<b>Вартість</b>	<b>Джерело</b>
Медіастіноскопія	3,056	Референтні ціни NHS 2008-9
ТБПБ без УЗД	162	Референтні ціни NHS 2008-9
УЗД шиї	53	Референтні ціни NHS 2008-9
ПЕТ-КТ	667	Референтні ціни NHS 2008-9
ЕБУЗД-ТБПБ	1,365	UHL Траст (персональні комунікації)
Лобектомія	5,704	Референтні ціни NHS 2008-9
SMART	6,296	Референтні ціни NHS 2008-9

Радикальна променева терапія	2,840	Референтні ціни NHS 2008-9
Ад'ювантна хіміотерапія– цисплатин і вінорельбін	3,629	Референтні ціни NHS 2008-9/ BNF 59, 2010
Паліативна хіміотерапія – гемцитабін + цисплатин	3,668	Референтні ціни NHS 2008-9/ BNF 59, 2010
Паліативна хіміотерапія – вінорельбін + цисплатин	3,243	Референтні ціни NHS 2008-9/ BNF 59, 2010
Паліативна хіміотерапія – пеметрексед + цисплатин	4,798	Референтні ціни NHS 2008-9/ BNF 59, 2010
Паліативна променева терапія	1,940	Референтні ціни NHS 2008-9
Смерть під час/після медіастіноскопії	3,628	Референтні ціни NHS 2008-9
Подальший нагляд	132 (кожна 2 місяці)	Референтні ціни NHS 2008-9
Підтримка і паліативна допомога	3,581	NICE 2009, NICE 2004

### Дисконтування

Відповідно до базового сценарію NICE, витрати і результати щодо здоров'я були дисконтовані за річним показником у 3,5% (NICE, 2008a).

### Аналіз чутливості

Наступні параметри були протестовані з використанням детермінованого аналізу чутливості для оцінки надійності результатів моделювання:

- пропорції пацієнтів, які отримують кожен тип лікування
- оцінки виживаності, пов'язаного з неналежною радикальною терапією у хворих з метастазами
- значення корисності
- знижки на ліки / ціни на генерики
- вартість ЕБУЗД-ТБПБ
- використання/витрати ресурсів, пов'язаних з променевою терапією
- частота післяопераційних ускладнень.

Кількість пацієнтів, які отримують лікування, може бути спірною, незважаючи на те, що заснована на даних NLCA. Хоча може бути досліджена необмежена кількість сценаріїв, лікування хворих з ураженням N0/1 було протестовано в сценарії, де всім таким хворим (на основі результатів тестування) буде запропонована деяка форма радикального лікування проти раку, тобто виключення лікування з паліативною метою або варіанти «без специфічного лікування» для таких пацієнтів.

Було зроблено сильне припущення, що пацієнти з метастатичним раком, яким була запропонована радикальна терапія, досягли тих же результатів виживаності, що і від паліативної хіміотерапії. Це припущення було перевірено з використанням усіх результатів виживаності, що записуються в NLCA для хворих з метастазами (паліативна хіміотерапія, паліативна променева терапія і відсутність спеціального лікування).

Ще однією ключовою областю невизначеності було значення корисності, що використовувалося в аналізі. Пороговий аналіз був проведений стосовно втрати корисності, пов'язаної з хірургічним втручанням, у кожній з трьох груп, щоб побачити момент, коли рішення може змінитися.

З урахуванням знижок на деякі цитостатики (препарати хіміотерапії), вартість придбання ліків була протестована з використанням сценарного аналізу. До недавнього часу NHS Purchasing and Supplies Agency (PASA) опублікувало базу даних eMIT, яка містить дані про національно доступні знижки на ліки. Ця база даних в даний час ведеться NHS Commercial Medicines Unit, частиною Відділу інвестиційних закупівель та комерції Департаменту охорони здоров'я. В аналізі сценаріїв ми досліджували використання дисконтованих цін 2009 року на цисплатин і вінорельбін (жодні знижки не доступні на гемцитабін або пеметрексед), замість довідкових цін, опублікованих в BNF (див. таблицю Д4.12).

**Витрати на придбання ліків для аналізу чутливості**

Агент хіміотерапії	Доза (мг/м <sup>2</sup> )	Ціна за цикл згідно з BNF, £	Ціна за цикл зі знижкою PASA, £
Вінорельбін	25	139,00	25,39
	30	168,00	31,18
Цисплатин	75	736,62	16,51
	80	74,72	12,29
	100	98,15	16,32

Ще одне джерело невизначеності в моделі була вартість ЕБУЗД. Щоб дослідити вплив, який це може мати на результати моделювання, був проведений односторонній аналіз чутливості, що визначив ціну між £ 480 (Каллістер, 2008) та £ 1433 (верхня межа оцінки UHL).

Припущення, зроблені стосовно графіків променевої терапії, можуть бути спірними, оскільки вони розрізняються по всій країні. Зокрема, вибір паліативної променевої терапії є лікуванням високої інтенсивності і може не вважатися типовим. Як описано в розділі 3.5.3, ці припущення впливають тільки на вартість лікування. Для дослідження впливу, який ці припущення з променевої терапії здійснюють на результати аналізу кожної підгрупи, був проведений триходовий детермінований аналіз чутливості шляхом розгляду альтернативних схем фракціонування: CHART (54 Гр x 36 фракцій впродовж 12-ти днів або 55 Гр x 3 фракції щодня впродовж 14-ти днів) від £ 6128 до £ 7305, променева терапія з лікувальною метою (64 Гр x 32 щоденних фракцій (міжнародний стандарт) або 55 Гр x 20 щоденних фракцій (поширено у Великобританії)) від £ 2722 до £ 4398 і паліативна променева терапія (варіанти включають 10 Гр як єдина фракція, 15 Гр x 3 фракцій, 17 Гр x 2 фракції, 20 Гр x 5 фракцій, 36/39 Гр за 12/13 фракцій) від £ 583 до £ 1812.

Нарешті, вплив ускладнень операції на результати досліджувалися за допомогою двостороннього аналізу чутливості. Ймовірність післяопераційних ускладнень варіювалася між двома крайнощами 0% -50%, і в той же час втрата корисності, пов'язана з ускладненнями після операції, варіювалася між еквівалентом 2 місяців з 50%-вим зниженням якості життя до 4 місяців нульової корисності (стан еквівалентний смерті). Аналіз чутливості був повторений у кожній з трьох підгруп.

Обмеження детермінованого аналізу чутливості були добре задокументовані, зокрема, для дослідження параметрів невизначеності. Тим не менш, не було можливості для проведення ймовірнісного аналізу чутливості, так як у нас не було даних про кореляцію між чутливістю і специфічністю випробувань, тому що вони були засновані на думці експертів, і ми не змогли отримати дані про кореляцію між оцінками виживанням NLCA вчасно, аби включити це в аналізі.

**Результати**

Результати базового сценарію були отримані для кожної підгрупи, що розглядається у моделі.

**Результати базового сценарію для населення з низькою поширеністю**

Результати моделі для населення з низькою поширеністю показують лише невеликі відмінності в загальному очікуваному (середньому) QALY на одного пацієнта, в діапазоні між 1,582 і 1,625. Загальні очікувані витрати на одного пацієнта складають £ 7,500 - £ 11,000. Стратегія 'X' (лише ПЕТ-КТ) є найбільш ефективною стратегією, а також найдешевшою, і таким чином, переважає над усіма іншими стратегіями, як показано в таблиці Д4.13.

**Загальні очікувані витрати і QALY для стратегій, що порівнювалися в моделі для населення з низькою поширеністю**

Стратегія	Опис	Загальна очікувана вартість (£)	Загальний очікуваний QALY	Ефективність додаткових затрат
СТРАТЕГІЯ X	лише ПЕТ-КТ	7,561	1.625	
СТРАТЕГІЯ 2	ПЕТ-КТ, ТБПБ	7,756	1.613	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 3	ПЕТ-КТ, ЕБУЗД	8,624	1.599	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 4	ПЕТ-КТ, ТБПБ, ЕБУЗД	8,802	1.591	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 1	ПЕТ-КТ, Мед	10,174	1.599	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 5	ПЕТ-КТ, ТБПБ, Мед	10,275	1.591	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 6	ПЕТ-КТ, ЕБУЗД, Мед	11,030	1.590	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 7	ПЕТ-КТ, ТБПБ, ЕБУЗД, Мед	11,170	1.582	(Домінуючий)

У додатковому аналізі ця стратегія, лише ПЕТ-КТ, знаходиться на початку площини вартість-ефективність, з усіма іншими більш дорогими і менш ефективними стратегіями, що представлені у вигляді крапок в північно-західному секторі (див. рисунок Д4.3).

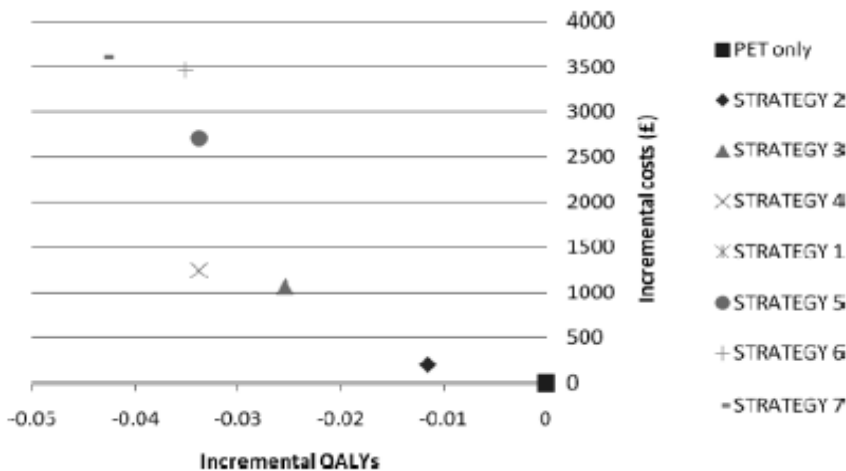


Рисунок Д4.3: Рівень економічної ефективності для підгрупи з низькою поширеністю

**Результати базового сценарію для населення із середньою поширеністю**

Результати базового сценарію для населення із середньою поширеністю показали великі відмінності між стратегіями стосовно охорони здоров'я для пацієнтів; загальний очікуваний QALY одного пацієнта склав від 0,688 до 1,128. Загальні очікувані витрати на одного пацієнта складають £5000 - £ 8500 (див. таблицю Д4.14).

**Загальні очікувані витрати і QALY для стратегій, які порівнювалися в моделі для населення із середньою поширеністю**

Стратегія	Загальна очікувана вартість (£)	Загальний очікуваний QALY	Коефіцієнт ефективності додаткових затрат (ICER)
СТРАТЕГІЯ 8	5,081	0,713 QALY	
СТРАТЕГІЯ 9	5,686	0,690 QALY	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 13	6,281	1,118 QALY	£ 2,958
СТРАТЕГІЯ 2	6,476	1,128 QALY	£ 19,448
СТРАТЕГІЯ 14	6,844	1,100 QALY	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 22	6,863	1,096 QALY	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 19	6,928	0,688 QALY	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 16	6,966	1,100 QALY	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 20	7,046	0,688 QALY	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 4	7,053	1,097 QALY	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 3	7,070	1,103 QALY	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 10	7,377	0,690 QALY	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 18	7,862	1,095 QALY	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 23	8,030	1,096 QALY	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 11	8,074	1,099 QALY	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 12	8,112	1,060 QALY	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 25	8,171	1,090 QALY	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 5	8,214	1,097 QALY	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 17	8,233	1,061 QALY	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 15	8,244	1,100 QALY	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 24	8,355	1,090 QALY	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 7	8,390	1,091 QALY	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 26	8,415	1,093 QALY	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 6	8,448	1,095 QALY	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 21	8,473	1,090 QALY	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 1	8,523	1,103 QALY	(Домінуючий)

Рисунок Д4.4 нижче показує результати в графічному вигляді. Оскільки всі стратегії порівнюються одна з одною, ми приймаємо стратегію 8 (ТБПБ, потім ПЕТ-КТ) - найдешевшу стратегію - як базову. При цьому більшість інших стратегій виключені простим домінуванням стратегії 2 (ПЕТ-КТ, потім ТБПБ), тобто вони менш ефективні і більш дорогі. Три стратегії залишаються в додатковому аналізі: стратегія 8 (ТБПБ, потім ПЕТ-КТ) як базова, стратегія 2 (ПЕТ-КТ, потім ТБПБ) і стратегія 13 (УЗД шиї, потім ТБПБ, потім ПЕТ-КТ). Після стандартних правил прийняття рішень, стратегія 2 (ПЕТ-КТ, потім ТБПБ), є найбільш економічно ефективною стратегією, оскільки вона пов'язана з додатковими витратами на здобутий QALY у £ 19 448, і вона збільшує QALY відповідно до порогового значення QALY у £ 20,000. Стратегія 13 не є рентабельною, незважаючи на те, що вона пов'язана з більш низьким ICER трохи менше £3000 за QALY, тому що стратегія 2 є влучним компаратором і забезпечує більше QALY за прийнятною ціною для NHS Великобританії.



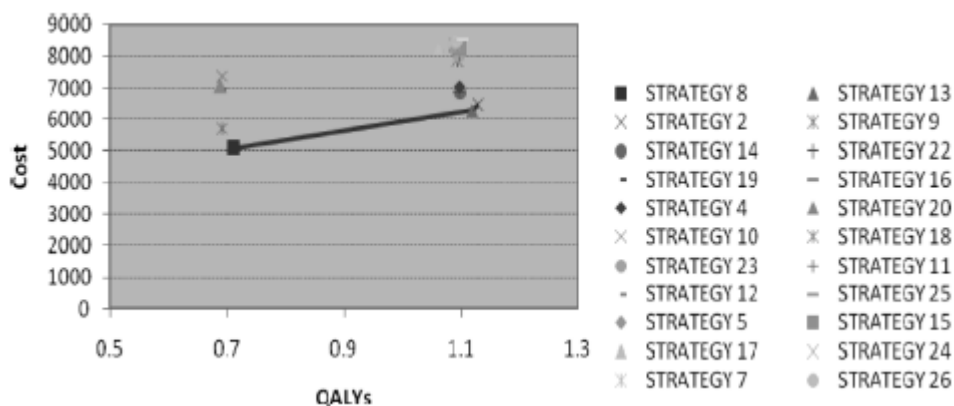


Рисунок Д4.4: Очікувані витрати й очікуваний QALY для населення із середньою поширеністю

### Результати базового сценарію для населення з високою поширеністю

Для населення з високою поширеністю загальний очікуваний (середній) QALY на одного пацієнта був дуже схожий, починаючи з 0,558 і до 0,612 (див. таблицю Д4.15). Очікувані витрати (на одного пацієнта) були від £ 4360 до £ 6830, тобто нижче, ніж витрати у двох інших групах пацієнтів. У ході цього аналізу, стратегія 13 (УЗД шиї, потім ТБПБ, потім ПЕТ-КТ) є найбільш економічно ефективною, оскільки вона переважає усі інші стратегії (тобто є більш дешевою і більш ефективною з точки зору QALY) див. малюнок Д4.5.

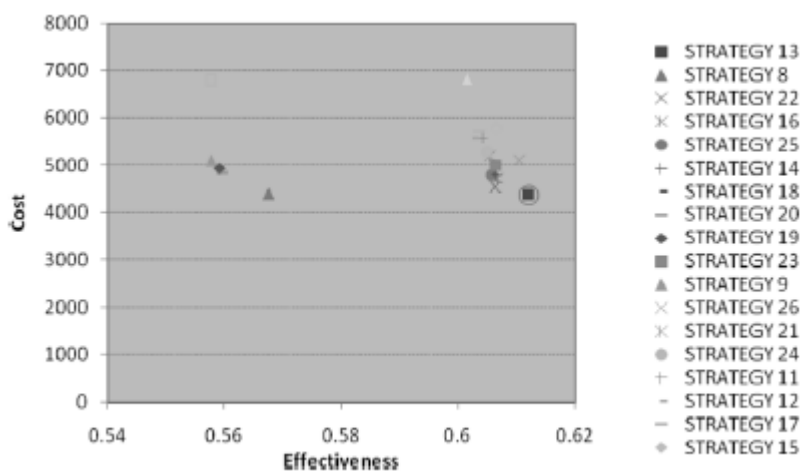


Рисунок Д4.5: Очікувані витрати й очікуваний QALY для населення із високою поширеністю

Таблиця Д4.15

### Загальні очікувані витрати і QALY для стратегій, які порівнювалися в моделі для населення із високою поширеністю

Стратегія	Загальна очікувана вартість (£)	Загальний очікуваний QALY	Коефіцієнт ефективності додаткових затрат (ICER)
СТРАТЕГІЯ 13	4362	0,612	домінує
СТРАТЕГІЯ 26	5077	0,611	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 16	4712	0,607	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 14	4785	0,607	(Домінуючий)

СТРАТЕГІЯ 15	5754	0,607	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 22	4521	0,606	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 23	4985	0,606	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 18	4802	0,606	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 25	4778	0,606	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 21	5173	0,605	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 14	5258	0,605	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 11	5588	0,604	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 17	5684	0,604	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 12	5575	0,603	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 1	6833	0,602	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 8	4386	0,568	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 20	4839	0,560	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 19	4924	0,559	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 9	2083	0,558	(Домінуючий)
СТРАТЕГІЯ 10	6774	0,558	(Домінуючий)

### Аналіз чутливості

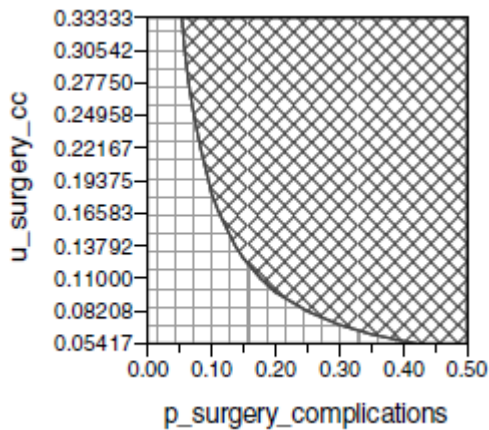
Не було жодних змін в рішенні стосовно того, яка стратегія є найбільш економічно ефективною при зміні структури моделі, аби усі пацієнти з результатами тестування, які свідчать про ураження N0/1, отримували радикальну терапію. Збільшення радикальної терапії для пацієнтів з N0/1 призвело до незначних змін в ціні, але різкого збільшення в середньому QALY на одного пацієнта. Результати цього аналізу чутливості були однакові у всіх трьох підгрупах. Збільшення QALY не є несподіваним відкриттям, з урахуванням додаткової виживаності, пов'язаної з радикальною терапією, і потенційне покращення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, але цікаво відзначити, що зміни в QALY не вплинули на вибір найбільш економічно ефективної стратегії. Точно так само не було ніяких змін у рішеннях стосовно економічної ефективності, коли ми послабили припущення про оцінку виживаності пацієнтів з метастатичною хворобою, яким було помилково дане радикальне лікування.

Був проведений пороговий аналіз шкідливості, пов'язаної з хірургічним втручанням. Значення, використане в моделі, не вплинуло на результати у групі низької або високої поширеності; однак у групі середньої поширеності порогове значення у 0.06 QALY представляє момент, в який найбільш економічно ефективна стратегія змінюється з 2 до 13. Граничне значення 0,06 QALY еквівалентно майже 2,5 місяцям 50%-вого зниження якості життя, що є дуже правдоподібним, і повинне бути прийняте до уваги при інтерпретації результатів моделі в цій підгрупі хворих.

Знижки на вартість досліджуваних лікарських препаратів знижують вартість стратегій, але не впливають на рішення, яка стратегія є найбільш ефективною у будь-якій з трьох груп. Точно так же вартість ЕБУЗД, коли варіюється від £ 480 до £ 1433, не впливає на ефективність результатів у будь-якій з трьох підгруп. У підгрупі високої поширеності рішення не змінилося, але результати додаткового аналізу дійсно відрізняються від базового випадку, оскільки стратегії 9, 14, 22 і 16 всі дешевші, ніж стратегія 13. Проте при пороговому значенні QALY у £ 20,000, стратегія 13 як і раніше є найбільш економічно ефективною (при вартості ЕБУЗД £ 480, стратегія 13 пов'язана з ICER у £ 15148).

Спільний вплив невизначеності використання ресурсів, пов'язаної з трьома різними графіками променевої терапії (з точки зору відмінностей у вартості) не вплинуло на результати моделі в будь-якій з трьох підгруп. Аналогічним чином, збільшення рівня хірургічних ускладнень до 50% і пов'язаної з цим втрати корисності не змінило найбільш економічно ефективну стратегію у підгрупах низької або високої поширеності в будь-якій точці, з урахуванням порогового значення QALY у £ 20,000. Це свідчить про те, що результат є стійким до великих змін у рівні хірургічних ускладнень і наслідках, які це матиме для якості життя пацієнтів між крайніми значеннями випробування. Тим не менш, стратегія змінилася у групі середньої поширеності, як показано на рисунку Д4.6. Значення випробування були

екстремальними і з рисунку видно, що поки рівень хірургічних ускладнень (по осі X) зростає і втрата корисності, пов'язана з хірургічними ускладненнями (по осі ординат) зростає, вирішення стосовно того, які послідовності тестів застосовувати, змінюється від стратегії базового випадку 13 (УЗД шиї, ТБПБ, ПЕТ-КТ) до стратегії 2 (ПЕТ-КТ, ТБПБ).



**Рисунок А4.6:** Результати двохстороннього аналізу чутливості (рівень хірургічних ускладнень і пов'язаної з ними втрати якості життя) у підгрупі середньої поширеності

### Обговорення

Результати аналізу економічної ефективності показують, що різні послідовності тестів є економічно ефективними в різних підгрупах хворих. Результати показують, що у групі населення з низькою поширеністю є тільки невеликі відмінності в QALY між стратегіями за участю ПЕТ-КТ, грубо кажучи, трохи більше 16 днів у повному здоров'ї. Однак, коли йдеться про рак легені, коли значення корисності, ймовірно, буде ненабагато нижче, ніж ideale здоров'я, ця різниця не така вже й мала. Результати у групі населення з низькою поширеністю показують, що ПЕТ-КТ сама по собі є, очевидно, найбільш економічно ефективною альтернативою (стратегій, що розглядаються) і здається стійкою до детермінованого аналізу чутливості по кільком параметрам.

Результати аналізу у групі населення з середньою поширеністю показали велику мінливість в загальній очікуваній вартості і користі для здоров'я. Додатковий аналіз показав, що стратегія 2, ПЕТ-КТ, а потім ТБПБ, знаходиться на економічно ефективному рівні QALY у £ 19448. Однак, через безліч стратегій в аналізі, отримані результати аналізу в цій підгрупі потребують обережної інтерпретації. Так як існує дуже мало різниці з точки зору QALY між декількома стратегіями (зокрема, між стратегіями 3, 4, 6, 14 і 22) і з урахуванням невизначеності цих точкових оцінок, то, ймовірно, існуватиме деяка двозначність стосовно того, яка стратегія домінує і, таким чином, яка стратегія повинна бути виключена з додаткового аналізу.

Результати у групі населення з високою поширеністю показали, що стратегія 13 є найбільш дешевою і клінічно ефективною і, отже, найбільш економічно ефективною, переважаючи всі інші клінічно значущі стратегії для цієї підгрупи. Результати наведені нижче у таблиці Д4.16:

## Підсумок результатів

Підгрупа	Низький	Середній	Високий
Результат на КТ	КТ – (N0/1)	КТ + (N2/3)	КТ + (N2/3)
Визначення вузлів	Не збільшені вузли <10 мм	Вузли малого об'єму 1 + лімфатичні вузли середостіння 10-19 мм	Значне ураження N2 Будь-який вузол $\geq$ 20 мм
Бажана стратегія	Стратегія X: ПЕТ-КТ	Стратегія 2: ПЕТ-КТ, ТБПБ <i>але є потенціал для деяких стратегій перекриватися і таким чином може змінитися результати ефективності додаткових витрати</i>	Стратегія 13: УЗД ший, ТБПБ, ПЕТ-КТ
Коефіцієнт ефективності додаткових затрат	Домінує стосовно усіх компараторів	£ 19,448 за QALY	Домінує стосовно усіх компараторів

Ці результати можуть здатися нелогічним з першого погляду. Ці послідовності тестів, які призводять до більш точної постановки діагнозу, не призводять до загального поліпшення результатів для пацієнтів. Тим не менш, проведення тесту є лише сурогатною точкою клінічної ефективності - і результати всіх трьох аналізів в значній мірі залежать від припущень стосовно рішень щодо лікування. В рамках моделі стратегії, в результаті яких більше хибно-негативних помилок, дозволяють запропонувати більшій частині пацієнтів із ураженням N2/3 операції та інші процедури з лікувальною метою. Аналогічно, якщо метастатичну хворобу не помітили, пацієнти, як і раніше, досягають кращих результатів від (недоречної?) радикальної терапії, ніж без лікування. Ці припущення були детально обговорені ГРН, але було вирішено, що вони мають бути уточнені і, отже, результати моделі логічно впливають з цих припущень.

Є цілий ряд обмежень аналізу. При діленні на дві частини результатів випробувань ми могли опустити кілька важливих факторів. Можливість недіагностичного тесту не розглядається в моделі, що може спотворити результати на користь ЕБУЗД і проти медіастіноскопії. Насправді ми тільки розглянули вплив тестів на визначення стадії хвороби середостіння для резектабельності, що обмежує корисність таких тестів, як ПЕТ-КТ. Ми також зробили кілька значних припущень, щоб оцінити послідовності тестів, які не були проаналізовані в контексті рандомізованих контрольованих досліджень. Наприклад, ми припустили, що, якщо тест позитивний, не потрібно інших підтверджуючих тестів і що вибір методу лікування визначається лише за результатами остаточних тестів.

Ми не змогли змодельовати вибір між ЕБУЗД і ЕУЗД (ТПБ), які, як ми знаємо, насправді використовуються в якості додаткового інструменту для оцінки стадії захворювання. В обставинах, коли кожен з двох тестів буде визнано доцільним, нам потрібні будуть дані про розташування вузлів, проба яких буде взята за допомогою цих тестів, і точність для кожного тесту для того, щоб змодельовати вибір між ними.

Крім того, незважаючи на величезну кількість даних про точність тесту, ми не змогли об'єднати і використовувати ці дані для заповнення моделі, оскільки дані не були представлені з точки зору трьох різних підгруп, а замість цього нам довелося покладатися на думку експертів.

Оцінки виживаності, використані у моделі, були оцінками досягнутої виживаності хворих, записаними в NLCA. Це очевидно збільшує узагальненість результатів моделювання, оскільки багато пацієнтів з раком легені проходять лікування в NHS, що не підійде для рандомізованих клінічних досліджень, проте результати могли б бути інакшими, якби ми використовували дані РКД, щоб заповнити модель досяжної виживаності для кожного лікування. Крім того, сильне припущення було зроблено стосовно розподілу даних Вейбула. 3

урахуванням часу і ресурсів, було неможливо дослідити вплив різних дистрибутивів на результати моделювання. Ми врахували супутні захворювання, можливі в реальному житті хворих, використовуючи пропорції пацієнтів, які отримують лікування, як записано в NLCA, що показує високу частку пацієнтів, які не отримували радикальну терапію у всіх стадіях захворювання. Однак, ми не досліджували різні послідовності тестів для пацієнтів, які можуть бути визначені як такі, що мають супутні захворювання заздалегідь.

Аналіз чутливості показав, що модель була достатньо стійкою до змін у варіантах лікування, вибору графіків променевої терапії, ціни хіміотерапевтичних препаратів, ціни на діагностичні тести, смертності від медіастіноскопії, зміни в значеннях корисності, а також деяких припущень про вибір оцінок виживаності для пацієнтів з неправильно визначеною стадією.

Інші припущення про значення корисності не можуть бути перевірені без зміни структури моделі. Дані про точність випробування не були доступними для трьох підгруп, визначених як ті, що мають відношення до вирішення проблеми; таким чином, ми спиралися на експертний висновок ГРН. В ідеалі ми б хотіли провести імовірнісний аналіз чутливості і аналіз цінності інформації для підрахунку максимальної корисності проведення досліджень у цій області.

Вибір клінічно значущих послідовностей випробувань, які розглядалися в кожній підгрупі, не був протестований і за рахунок покрокового характеру аналізу, безумовно, вплине на результати моделювання.

Незважаючи на ці визнані обмеження, ці три аналізи надали ГРН корисну інформацію, яка використовується в її роботі з рекомендацій, які будуть зроблені на цю тему, зокрема, за відсутності будь-яких доказів з Великобританії стосовно клінічної, а також економічної ефективності кращих послідовностей, в яких використовувати тести, щоб визначити стадію ураження середостіння, в різних підгрупах хворих.

## Посилання

- ASTER trial: <http://www.hta.ac.uk/project/1603.asp>
- Briggs, A, Claxton, K and Sculpher, M. (2006) Decision Modelling for Health Economic Evaluation (Oxford, Oxford University Press). Berthelot, J.M. Will, B.P. Evans, W.K. Coyle, D. Earle, C.C. Bordeleau, L. (2000) Decision framework for chemotherapeutic interventions for metastatic non-small cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(16). pp.1321-9.
- Bradbury, I. Bonell, E. Boynton, J. Cummins, E. Facey, K. Iqbal, K. Laking, G. McDonald, C. Parpia, T. Sharp, P. Single, A. and Walker, A. (2002) ealth Technology Assessment Report 2 Positron emission tomography (PET) imaging in cancer management. Glasgow: Health Technology Board for Scotland.
- Callister, M. E. J, Gill, A. Allott, W and Plant, P.K. (2008) Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration of mediastinal lymph nodes for lung cancer staging: a projected cost analysis *Thorax* 63;384
- Department of Health (2009) National Lung Cancer Audit 2009 <http://www.ic.nhs.uk/webfiles/Services/NCASP/audits%20and%20reports/NHS%20IC%20Lung%20Cancer%20AUDIT%202009%20FINAL.pdf> accessed: February 2010
- Department of Health (2010) NHS Payment by Results Tariff ([http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PolicyAndGuidance/DH\\_112284](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PolicyAndGuidance/DH_112284)) accessed: Feb 2010
- Department of Health (2010) NHS Reference Costs 2008-9 ([http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PolicyAndGuidance/DH\\_111591](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PolicyAndGuidance/DH_111591)) accessed: Feb 2010
- Dietlein, M. Weber, K. Gandjour, A. Moka, D. Theissen, P. Lauterbach, K.W et al. (2000) Cost-effectiveness of FDGPET for the management of solitary pulmonary nodules: a decision analysis based on cost reimbursement in Germany. *European Journal of Nuclear Medicine*, 27(10) pp. 1441-56.
- Earle, C. Chapman, R. Baker, C et al. (2000) Systematic Overview of Cost-Utility Assessments in Oncology, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 18, Issue 18. pp. 3302-3317
- Gambhir, S.S. Hoh, C.K. Phelps, M.E. Madar, I. Maddahi, J. (1996) Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of non-small-cell lung carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine*, 37(9):1428-36.
- Gould, M. K. Kuschner, W. G. Rydzak, C. E. Maclean, C. C. Demas, A. N. Shigemitsu, H. et al. (2003) Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 139, pp. 879-892.
- Gu, P. Zhao, Y. Z. Jiang, L. Y. Zhang, W. Xin, Y. & Han, B. H. (2009). Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 45, pp. 1389-1396.
- Hunink, M and Glasziou, P. (2001) Decision making in health and medicine: Integrating evidence and values. (Cambridge, Cambridge University Press).
- Kee, F. Erridge, S. Bradbury, I. Cairns K. (2010) The value of positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer. *European Journal of Radiology*, 73(1) pp.50-8.
- Mansueto, M. A. Grimaldi, et al. (2007). Cost-effectiveness analysis in the clinical management of patients with known or suspected lung cancer: [18F]fluorodeoxyglucose PET and CT comparison. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 51(3):224-234.
- Nafees, B. Stafford, M. Gavriel, S. et al. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer" *Health and Quality of Life Outcomes*. Vol.6. Issue 84.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2009a) Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer. NICE TA 181 <http://guidance.nice.org.uk/TA181>
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2009b) Topotecan for the treatment of relapsed small-cell lung cancer. NICE TA184. <http://guidance.nice.org.uk/TA184>
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2008a) Guide to the methods of technology appraisal. <http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/devnicetech/technologyappraisalprocessguides/guidetothemethodsoftechnologyappraisal.jsp?domedia=1&mid=B52851A3-19B9-E0B5-D48284D172BD8459>

- National Institute for Health and Clinical Excellence (2008b). Erlotinib for the treatment of non-small cell lung cancer. NICE TA 162 <http://guidance.nice.org.uk/TA162>
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2005) The diagnosis and treatment of lung cancer. NICE Lung cancer guideline <http://guidance.nice.org.uk/CG24>
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2004) Supportive and Palliative care: Economic review <http://guidance.nice.org.uk/index.jsp?action=download&o=28817>
- Nguyen, V. H. S. Peloquin, et al. (2005) Cost-effectiveness of positron emission tomography for the management of potentially operable non-small cell lung cancer in Quebec (Structured abstract). *Canadian Respiratory Journal* 12(1) pp.19-25.
- O'Brien, M. Ciuleanu, T. Tsekov, H. et al. (2006) Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* pp.5441-5447
- Postmus, Pieter, E. Brambilla, Elisabeth; Chansky, Kari; Crowley, John; Goldstraw, Peter; Patz, Edward F; Yokomise, Hiroyasu (2007). The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2(8) pp.686-693.
- Pozo-Rodriguez, F. Martin de Nicolas, J. L. Sanchez-Nistal, M. A. Maldonado, A. Garcia de, B. S. Calero-Garcia, R. et al. (2005) Accuracy of helical computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 8348-8356.
- Rusch, Valerie, W. Crowley, John, Giroux, Dorothy, J. Goldstraw, Peter. Im, Jung-Gi. Tsuboi, Masahiro. Tsuchiya, Ryosuke; Vansteenkiste, Johan (2007). The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2(7) pp.603-612
- Sacco, J.J. Botten, J. Macbeth, F. Bagust, A. Clark, P. (2010) The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study. *PLoS ONE* 5(1): e8933. doi:10.1371/journal.pone.0008933
- Scott, W.J. Shepherd, J. Gambhir, S.S. (1998) Cost-effectiveness of FDG-PET for staging non-small cell lung cancer: a decision analysis. *Annals of Thoracic Surgery*, 66(6) pp.1876-83.
- StataCorp. 2009. *Stata Statistical Software*: Release 11. College Station, TX: StataCorp LP. TreeAge Pro v.2009 (2009) Boston, MA: TreeAge Software.
- Verboom, P. van Tinteren, H. Hoekstra, O.S. Smit, E.F. Van den Bergh, JHAM. Schreurs, A.J.M. et al. (2003) Cost-effectiveness of FDGPET in staging non-small cell lung cancer: The PLUS study. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging*, 30(11): 1449.
- von Schulthess, G.K. Steinert, H.C. Dummer, R. Weder, W. (1998) Cost-effectiveness of whole-body PET imaging in non-small cell lung cancer and malignant melanoma. *Academic Radiology*, 5(Suppl 2), pp. S300-S302.
- Wolstenholme, J.L. & Whymes, D.K (1999) The hospital costs of treating lung cancer in the UK, *British Journal of Cancer* (80) pp.215-218
- Yap, K. K. S. Yap, et al. (2005) Positron emission tomography with selected mediastinoscopy compared to routine mediastinoscopy offers cost and clinical outcome benefits for pre-operative staging of non-small cell lung cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 32(9) pp.1033-1040.

## Додаток 5

### Загальний стан пацієнта за класифікацією ВООЗ/ЕСОГ

([www.ecog.org/general/perf\\_stat.html](http://www.ecog.org/general/perf_stat.html))

Бали	Характеристика стану пацієнта
0	Повністю активний. Може проводити всяку діяльність як і перед захворюванням без обмежень.
1	Обмеження у фізичній напруженій діяльності, але амбулаторний і в змозі виконувати легку сидячу роботу.
2	Амбулаторний та здатний сам себе обслуговувати, але не в змозі виконувати багато роботи і до 50% робочого часу.
3	Здатний лише частково обслуговувати себе; обмежений ліжком або кріслом більш ніж 50% часу неспання.
4	Повний інвалід; не в змозі обслуговувати себе; лежачий або може бути в кріслі

### Індекс Карновського

Нормальна фізична активність, пацієнт не потребує в спеціальному догляді	100	Стан нормальний, немає скарг і симптомів захворювання
	90	Нормальна активність збережена, але є незначні симптоми захворювання
	80	Нормальна активність можлива при додаткових зусиллях, при помірно виражених симптомах захворювання
Обмеження нормальної активності при збереженні повної незалежності хворого	70	Пацієнт обслуговує себе самостійно, але не здатний до нормальної діяльності або праці
	60	Пацієнт іноді потребує допомоги, але в основному обслуговує себе сам
	50	Пацієнт часто потребує допомоги та медичного обслуговування
Пацієнт не може обслуговувати себе самостійно, потрібен догляд або госпіталізація	40	Інвалід, потребує спеціальної допомоги, в т.ч. медичної
	30	Тяжка інвалідність, показана госпіталізація, але смерть не передбачається
	20	Тяжкий пацієнт. Необхідне активне лікування та госпіталізація
	10	Пацієнт, що помирає, швидке прогресування захворювання
	0	Смерть

## Додаток 6

## Шкали рівнів доведеності і градації рекомендацій

**Категорії доказовості та консенсусу NCCN  
NCCN Lung Cancer Screening 2012**

<b>Категорія 1</b>	Заснована на доказах високого рівня, існує твердий консенсус NCCN з приводу того, що втручання доцільне
<b>Категорія 2A</b>	Заснована на доказах нижчого рівня, існує твердий консенсус NCCN з приводу того, що втручання доцільне
<b>Категорія 2B</b>	Заснована на доказах нижчого рівня, існує консенсус NCCN з приводу того, що втручання доцільне
<b>Категорія 3</b>	Заснована на доказах будь-якого рівня, існують загальні суперечки щодо доцільності втручання

**Шкала рівнів доведеності і градації рекомендацій  
SIGN 80. Management of patients with lung cancer. February 2005.**

**Рівні доведеності**

<b>1<sup>++</sup></b>	Високоякісні мета-аналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих випробувань (РКВ) або РКВ з дуже низьким ризиком систематичної помилки.
<b>1<sup>+</sup></b>	Належним чином проведені мета-аналізи, систематичні огляди РКВ або РКВ з низьким ризиком систематичної помилки.
<b>1<sup>-</sup></b>	Мета-аналізи, систематичні огляди РКВ або РКВ з високим ризиком систематичної помилки.
<b>2<sup>++</sup></b>	Високоякісні систематичні огляди досліджень "випадок-контроль" або когортних досліджень. Високоякісні дослідження "випадок-контроль" або когортні дослідження з дуже низьким ризиком похибки, систематичних помилок або відхилень і високою вірогідністю причинного зв'язку.
<b>2<sup>+</sup></b>	Належним чином проведені дослідження "випадок-контроль" або когортні дослідження з низьким ризиком похибки, систематичних помилок або відхилень і помірною вірогідністю причинного зв'язку.
<b>2<sup>-</sup></b>	Дослідження методом «випадок-контроль» або колективні дослідження з високим рівнем імовірності змішання або систематичної помилки оцінки і значною ймовірністю непричинного зв'язку.
<b>3</b>	Неаналітичні дослідження, наприклад, звіти про випадки захворювання, серії випадків захворювання.
<b>4</b>	Експертна думка

**Градація рекомендацій**

<b>A</b>	Як мінімум, один мета-аналіз, систематичний огляд РКВ, або РКВ рівня 1 <sup>++</sup> і прямо застосовний до цільового населення; або Основна частина даних складається головним чином з досліджень рівня 1 <sup>+</sup> , прямо застосовних до цільового населення, що демонструють абсолютну послідовність
----------	--



	результатів.
<b>B</b>	Основна частина даних складається з досліджень рівня 2++, прямо застосовних до цільового населення, що демонструють абсолютну послідовність результатів; або Екстрапольовані дані з досліджень рівня 1++ або 1+
<b>C</b>	Основна частина даних складається з досліджень рівня 2++, прямо застосовних до цільової групи населення, що демонструють абсолютну послідовність результатів; або Екстрапольовані дані з досліджень рівня 2++
<b>D</b>	Рівень доведеності 3-4; або Екстрапольовані дані з досліджень рівня 2+

**Експертна думка щодо правильної практики**

<b>▼</b>	Рекомендоваеа краща практика з клінічного досвіду розробників клінічної настанови
----------	---

*Примітка: Градація рекомендації пов'язана з переконливістю доказів, на яких ґрунтується рекомендація. Вона не є відображенням клінічної значимості рекомендації.*

## Додаток 7

### Глосарій

#### **Абсолютний ризик**

Визначення ймовірності виникнення події або наслідків (наприклад, несприятливі реакції на тестований лікарській засіб) у групі людей, яка досліджується. Дослідження, в яких порівнюються дві або більше групи пацієнтів, можуть продемонструвати результати з точки зору зниження абсолютного ризику.

#### **Ад'ювантна хіміотерапія**

Застосування хіміотерапії після первинного лікування хірургічним шляхом та/або променевої терапії, щоб зменшити ризик виникнення рецидиву раку.

#### **Ад'ювантна променева терапія**

Використання променевої терапії після хірургічного лікування, щоб зменшити ризик рецидиву раку.

#### **Аналіз "Вартість -користь"**

Особлива форма аналізу ефективності витрат, де вигода вимірюється в якості життя з поправкою на рік. Лікування оцінюють за його здатністю подовжити тривалість життя або поліпшити якість життя.

#### **Аналіз витрат і результатів**

Вид економічної оцінки, де витрати і вигоди від лікування або догляду за пацієнтом вимірюються в однакових грошових одиницях. Якщо вигоди перевищують витрати, таке лікування рекомендоване.

#### **Аналіз ефективності витрат**

Вид економічної оцінки, яка порівнює витрати і вигоди різних методів лікування. Аналіз економічної ефективності витрат та вигод одиниць клінічних випадків, наприклад, профілактика повторного серцевого нападу, подовження років життя, і т.д. Коли при оцінці нового лікування в порівнянні з поточним доглядом, враховують його додаткові витрати поділені на його додаткові переваги, це називається коефіцієнт витрат.

#### **Аналіз рішень**

Систематичний спосіб прийняття рішень, який ґрунтується на даних досліджень. Ці дані переведено у ймовірності, а потім у діаграми або дерева рішень, які спрямовують лікаря у послідовності можливих сценаріїв, дій і результатів.

#### **Безсимптомний**

Без явних ознак або симптомів хвороби. Рак може викликати симптоми і загрозливі ознаки, але, особливо на ранніх стадіях, рак може розвиватися і рости, не викликаючи жодних симптомів.

#### **Біопсія**

Видалення зразка тканини тіла, щоб допомогти в діагностиці захворювань.

#### **Брахітерапія**

Форма променевої терапії, в якій випромінювання можна отримати за допомогою радіоактивного джерела, шляхом введення дроту в дихальні шляхи, забезпечуючи випромінювання в дуже локалізованій ділянці легень.

**Бронхопластика**

Пластична хірургія бронха; хірургічне закриття бронхіального свища.

**Бронхоскопія**

Метод дослідження основних дихальних шляхів.

**Бронхо-ангіопластика**

Хірургічної техніки, що включає основну артерію і дихальні шляхи в легенях.

**Вертебропластика**

Вертебропластика метод мінімально інвазивної, консервативної терапії використовується для зміцнення зламаного хребця, який був ослаблений в результаті остеопорозу або, рідше, раку. Черезшкірна вертебропластика включає ін'єкції акрилового кісткового цементу в тіло хребця, щоб зменшити біль і/або стабілізувати перелом хребця і в деяких випадках відновити висоту хребця.

**Випадок - серія**

Опис декількох випадків даного захворювання, як правило, включає перебіг захворювання та реакцію на лікування. Відсутність порівняння з контрольною групою хворих.

**Відношення шансів**

Це спосіб представлення ймовірності, особливо знайомий для ставок. В останні роки відношення шансів стали широко використовуватися в звітах клінічних досліджень. Вони забезпечують оцінку (зазвичай з довірчим інтервалом) для ефекту лікування. Коефіцієнти використовуються для передачі ідеї «ризик» і відношенням шансів між двома групами лікування означатиме, що ризики несприятливого результату були такими ж, у кожній групі. Для рідкісних подій відношення шансів і відносний ризик (який використовує фактичні ризики, а не шанси) будуть дуже схожі.

**Виживаність**

Це можливість виживання з діагностованим захворюванням.

**Вторинна медична допомога**

Допомога, що надається в лікарнях.

**Вузлик**

Утворення в органі сферичної форми, часто спостерігається в легенях. Вони можуть бути доброякісними і злоякісними і можуть являти собою метастатичні ураження.

**Гемоптоз**

Кашель з кров'ю або закривавленою мокротою з бронхів, гортані, трахеї або легенів.

**Гетерогенність**

Або відсутність однорідності. Цей термін використовується в метааналізі і систематичних оглядах, коли результати або оцінки ефектів лікування в окремих дослідженнях, здається, дуже різні - з точки зору ефективності лікування. Це може виникнути в результаті відмінностей між дослідженнями з точки зору популяції пацієнтів, критеріїв оцінки, визначення змінних або тривалості спостереження.

**Гістологічний**

Пов'язаний з вивченням клітин і тканин на мікроскопічному рівні.

**Гіперкальціємія**

Медичний стан, при якому знаходяться в кровотоці аномально високі концентрації сполук кальцію.

**Гомогенний**

Це означає, що результати досліджень, включених до систематичний огляд або метааналіз аналогічні і немає ніяких доказів гетерогенності. Результати, як правило, розглядаються як однорідні, коли відмінності між дослідженнями відбуваються випадково.

**Грей (Гр)**

Одиниця поглиненої дози опромінення.

**Діагностичні дослідження**

Дослідження з метою оцінити ефективність тесту або вимірювання з точки зору їх здатності точно визначити або виключити конкретне захворювання.

**Діафрагма**

Великий куполоподібний м'яз у нижній частині грудної порожнини, що є основним дихальним м'язом.

**ДКРЛ**

Дрібноклітинний рак легені.

**Доброякісний**

Незлоякісний. Не метастазує (не поширюється в інші органи), лікування або видалення, як правило, радикальне.

**Доказова медицина**

Доказова медицина передбачає прийняття рішень про здоров'я кожного пацієнта на основі найкращих доступних наукових даних, а не прийняття рішень на основі особистих думок чи загальної практики (яка не завжди може ґрунтуватися на фактичних даних). Доказова медицина тому припускає інтеграцію окремих клінічних знань і переваг пацієнтів з найкращими наявними фактичними даними наукових досліджень.

**Доказовість**

Процес систематичного пошуку, оцінки і використання результатів досліджень в якості основи для прийняття клінічних рішень.

**Допомога в рішенні**

Буклети та відео/DVD-диски, які містять інформацію про захворювання, можливості лікування і результати, і можуть допомогти пацієнтам зрозуміти, як впливають її індивідуальні значення на рішення щодо лікування.

**Дослідження випадок-контроль**

Дослідження, яке починається з визначення групи осіб з однаковими характеристиками (наприклад, люди з конкретним захворюванням) і підходящого порівняння (контрольної) групи (наприклад, людей без захворювання). Всі елементи дослідження потім оцінюють по відношенню до явищ, які з ними трапилися в минулому, наприклад, явища, які можуть бути пов'язані з розвитком захворювання в стадії розслідування. Такі дослідження також називають ретроспективними, оскільки вони озираються назад у часі від наслідків можливих причин.

**Загальний стан**

Міра того, наскільки добре пацієнт в змозі виконувати звичайні завдання і здійснювати повсякденну діяльність. (за шкалою ВООЗ 0 = безсимптомний, 4 = хворий або за шкалою Карновського 0 = смерть, 100 = безсимптомний).

**Економіка охорони здоров'я**

Вивчення розподілу обмежених ресурсів між альтернативними методами лікування в сфері охорони здоров'я. Економісти в сфері охорони здоров'я стурбовані тим, як підвищити середній рівень здоров'я населення.

**Економічна ефективність**

Співвідношення ціни і якості.

**Економічна оцінка**

Економічна оцінка являє собою порівняльний аналіз витрат і наслідків кожного варіанту, щоб отримати чіткі критерії для прийняття рішень.

**Електрокаустика**

Лікування яких спрямоване на викорінення раку шляхом спалювання з електричною енергією.

**Емфізема**

Хронічне, прогресуюче захворювання легень, яке в першу чергу викликає задишку і, головною причиною якого є паління.

**Ендобронхіальне ультразвукове дослідження**

Використання ультразвуку для вивчення стінки дихальних шляхів або лімфатичних вузлів / мас всередині і навколо дихальних шляхів. Ультразвуковий датчик змонтований на спеціально пристосований бронхоскоп; огляд виконується під час бронхоскопічної процедури.

**Ендоскопічне ультразвукове дослідження**

Використання ультразвуку для вивчення лімфатичних вузлів / мас навколо стравоходу. Ультразвуковий датчик змонтований на спеціально пристосований ендоскоп; огляд виконується під час процедури ендоскопії.

**Епідеміологія**

Вивчення популяцій, для визначення частоти і розподілу захворювань, а також міру ризику.

**Ефект плацебо**

Корисні (або несприятливі) ефекти від плацебо, а не через будь-які інші властивості плацебо.

**Засліплення і маскування**

Практика приховування від дослідників або суб'єктів дослідження до якої групи суб'єкт був призначений. Наприклад, клінічні випробування, в яких беруть участь пацієнти або їх лікарі не знають чи вони (пацієнти) приймають експериментальний препарат або плацебо (манекен лікування). Мета «засліплення» або «маскування» є захист від упередженості.

**Захворюваність**

Сукупність захворювань.

**Злоякісний**

Злоякісні пухлини можуть вторгнутися і знищити навколишні тканини і мають здатність поширюватися.

## Значення P

Якщо дослідження робиться, щоб порівняти два методи лікування, то значення P є ймовірністю отримання результатів цього дослідження, або щось більш екстремальним, якщо там дійсно не було ніякої різниці між процедурами. (Припущення, що дійсно немає ніякої різниці між курсами лікування називається "нульовою гіпотезою.") Нехай P-величина становила  $P = 0,03$ . Це означає, що якщо там дійсно не було різниці між процедурами то було б тільки 3% шанси отримати результати. Так як ця можливість здається досить низька, ми повинні поставити під сумнів припущення, що дійсно немає різниці між процедурами. Ми хотіли б зробити висновок, що, ймовірно, є різниця між процедурами. За угодою, де значення P нижче 0,05 (тобто менше 5%), результат розглядається як статистично значущий. Якщо значення P становить 0,001-менш, результат як досить значущий. Значення P просто демонструє нам чи можна розглядати ефект як статистично значущий чи ні. Ні в якому разі він не має відношення до того наскільки значущий ефект може бути.

## Зниження абсолютного ризику (ARR)

Зниження абсолютного ризику - різниця в ризику виникнення випадку між двома групами пацієнтів у дослідженні, - наприклад, якщо 6% хворих помирають після отримання нового експериментального препарату і 10% хворих помирають після старого лікування, тоді  $ARR = 10\% - 6\% = 4\%$ . Таким чином, застосування нового препарату замість старого у 4% пацієнтів може знизити смертність. Тут ARR є мірою оцінки зменшення ризиків, пов'язаних з новим лікуванням. Див також Абсолютний ризик.

## Золотий стандарт

Спосіб, процедура або вимір, який отримав широке визнання як кращий серед доступних.

## Зсув

Фактори, що впливають на дослідження, які можуть привести до висновків про недійсність лікування або втручання. Зсув у дослідженні може зробити так, що лікування виглядає краще або гірше, ніж насправді. Зсув може навіть викликати враження, ніби лікування працює, коли насправді ні. Зсув може статися випадково або в результаті систематичних помилок у розробці та здійсненні дослідження. Зсув може відбуватися на різних етапах у процесі дослідження, наприклад, в області збору, аналізу, інтерпретації, публікації або огляді дослідних даних.

## In situ (на місці)

Рак, який знаходиться в природному місці, є неінвазивним, не вторгається у сусідні тканини.

## Кількісні дослідження

Дослідження, яке генерує числові дані або дані, які можуть бути перетворені в числа, наприклад клінічні випробування чи дані національного перепису населення, який враховує окремих осіб та домашні господарства.

## Когортне дослідження

Обсерваційне дослідження, в яке включено групи (когорти) пацієнтів з наступним спостереженням впродовж певного часу, з тим щоб оцінити результати, такі як захворюваність або смертність, та спів ставити їх відповідно до отриманих процеду або втручань. Таким чином, в рамках дослідницької групи, підгрупи пацієнтів ідентифікуються (із зібраною інформацією про пацієнтів) і порівнюються за результатами, наприклад, порівняння смертності між однією групою, яка отримувала специфічне лікування, з групою без лікування (або між двома групами, які отримали різні рівні обробки). Когорти можуть бути зібрані в сьогоденні і послідував в майбутнє («одночасне» або «перспективних» когортні дослідження) або визначені з минулих записів і послідував вперед з того часу до теперішнього часу («історичний» або «ретроспективного» когортні дослідження). Оскільки пацієнти не випадковим чином розподілені на підгрупи, ці підгрупи можуть бути зовсім різними за своїми характеристиками і

повинен бути здійснений контроль при аналізі результатів для того, щоб порівняння між групами були справедливими, наскільки це можливо.

### **Комбіноване лікування**

Використання різних процедур у комбінації (наприклад, хірургію, хіміотерапію та променеви терапію використані разом) (див. хіміо-променева терапія).

### **Комп'ютерна томографія (КТ)**

Рентгенівський метод візуалізації, який дозволяє детально досліджувати внутрішні органи тіла.

### **Контрольна група**

Група пацієнтів, включених у дослідження, яка не отримує лікування, отримує лікування з відомим ефектом, або плацебо - для того, щоб забезпечити порівняння для групи, яка одержувала експериментальне лікування, наприклад новий препарат.

### **Контрольоване клінічне дослідження**

Апробація конкретного препарату або іншого лікування за участю двох (або більше) груп пацієнтів з тим же захворюванням. Одна (експериментальна група) отримує лікування, яке проходить перевірку, а інша (порівняна або контрольна група) отримує альтернативне лікування, плацебо (манекен лікування). В цих двох групах порівнюють відмінності в результатах, щоб побачити, наскільки ефективне експериментальне лікування. Контрольовані клінічні дослідження де пацієнти рандомізовані на лікування та групу порівняння називається рандомізоване контрольоване дослідження.

### **Кріотерапія**

Лікування, яке спрямоване на видалення раку шляхом заморожування.

### **Критерії виключення**

Див критерії відбору.

### **Критерії відбору**

Чіткі стандарти, використовувані групами з розробки настанови, щоб вирішити, які дослідження повинні бути включені і виключені з розгляду в якості потенційних джерел доказів.

### **Лімфа**

Майже безбарвна рідина, яка омиває тканини організму і розноситься по лімфатичних судинах. Містить клітини, які допомагають боротися з інфекціями і хворобами.

### **Лімфатичні вузли або залози**

Невеликі бобоподібної форми органи, розташовані уздовж лімфатичної системи. Вузли це бактеріальні фільтри або фільтри ракових клітин, які можуть поширюватися через лімфатичну систему в інші частини тіла.

### **Лобектомія**

Хірургічна процедура, яка використовується для видалення частини легень (так званої частки).

### **Магнітно-резонансна томографія (МРТ)**

Спеціальний метод візуалізації, що використовується для зображення внутрішньої структури тіла, зокрема, м'яких тканин. МРТ зображення часто перевершує просте рентгенівське зображення. Він використовує дію великого магніту для поляризації атомів водню в тканинах і потім відстежує та підсумовує обертання енергії в живих клітинах. Зображення дуже чітке і особливо ефективне для м'яких тканин, головного та спинного мозку, суглобів і живота. Ці

сканування можуть бути використані для виявлення деяких типів раку або після їх прогресування.

### **Медіастіноскопія та медіастіномія**

Це "замкова щілина" хірургії, яка дозволяє лікарям заглянути всередину грудної клітки. Ці методи можуть бути використані для взяття зразків тканин для подальшого тестування. Часто використовуються для оцінки стадії раку в грудній клітці.

### **Метааналіз**

Результати з колекції незалежних досліджень (дослідження методів лікування) об'єднують, з використанням статистичних методів для синтезу їх результатів в єдиній оцінці ефекту лікування. Де вивчаються несумісні явища, наприклад через відмінності в досліджуваних популяціях або в результатах вимірювань, які можуть невідповідати дійсності або навіть вводити в оману статистичний басейн результатів на цьому шляху. Див також систематичний огляд і гетерогенність.

### **Метастази/метастатичне ураження**

Поширення раку від основного місця розташування в інше через кров або лімфатичну систему.

### **Мультидисциплінарна команда (МДК)**

Команда у складі представників різних професій в сфері охорони здоров'я (наприклад, хірургія, онкологія, патологія, радіологія, догляд за хворими).

### **Негативні лімфатичні вузли**

Лімфатичні вузли без жодних ознак раку.

### **Неекспериментальне дослідження**

Дослідження, що ґрунтується на темі обраній на основі їх доступності, без спроби, щоб уникнути проблем в упередженості.

### **Неoad'ювантна хіміотерапія**

Хіміотерапія, яка призначена для лікування первинної пухлини з метою зменшення розміру раку і профілактики розвитку метастазів.

### **Обсерваційне дослідження**

У дослідженні щодо захворювання або лікування, це відноситься до дослідження природи, в якому дозволено йти своєю чергою. Зміни або відмінності в одній характеристиці (наприклад, пацієнти не отримали конкретного лікування чи втручання) вивчаються у зв'язку із змінами або відмінностями в іншій (наприклад, чи дійсно вони загинули), без втручання дослідника. Існує великий ризик зсуву відбору, ніж в експериментальних дослідженнях.

### **Обмежена форма захворювання**

Стадія класифікації дрібноклітинного раку легені розроблена Veterans' Administration Lung Study Group. Обмежена стадія хвороби дрібноклітинного раку легені характеризується пухлиною, що обмежена однією половиною грудної клітки, місцеве поширення та іпсилатеральні надключичні лімфатичні вузли можуть бути присутніми, якщо вони можуть бути охоплені в радикальну променеву терапію. Немає екстраторакальних метастазів. Використовуючи 7-е видання системи стадіювання TNM, відповідає T1-4, N1-3, M0.

### **Обструкція верхньої порожнистої вени**

Це процес безпосереднього порушення прохідності верхньої порожнистої вени, зазвичай, в результаті стиснення або руйнування злоякісної пухлини.



**Онкологічна мережа**

Організації з онкологічних послуг по здійсненню плану NHS щодо раку стратегії онкологічної реформи, які об'єднують членів комісії з охорони здоров'я, волонтерського сектора і місцевої влади.

**Онкологія**

Вивчення пухлин.

**Опис випадку**

Докладний звіт про одного пацієнта (або випадок), як правило, охоплює перебіг захворювання цієї особи і його реакцію на лікування.

**Органозберігаючий**

Метод хірургічної або променевої терапії, спрямований на зведення до мінімуму пошкодження нормальних тканин.

**Опіоїди**

Хімічна речовина, яке має морфін у якості дії в організмі. В основному використовується для болю полегшення.

**Паліативний**

Служить для полегшення симптомів через основний рак, але не очікував, щобвилікувати його.

**Паліативна допомога**

Активне комплексне лікування пацієнтів з поширеним, прогресуючим захворюванням. Лікування болю та інших симптомів, а також надання психологічної, соціальної і духовної підтримки має першорядне значення. Метою паліативної допомоги є досягнення кращої якості життя пацієнтів та їх сімей. Багато аспектів паліативної допомоги також застосовується під час хвороби в поєднанні з іншими методами лікування.

**Плацебо**

Плацебо є підробним або неактивним лікуванням, отриманого учасниками контрольної групи в клінічних дослідженнях, яке не відрізняється від активного лікування в експериментальній групі. Вони використовуються таким чином, щоб учасники не знали про розподіл на лікування, щоб мати можливість кількісної оцінки ефекту експериментального лікування понад будь-який ефект плацебо ефект за рахунок отримання медичної допомоги або уваги.

**Пневмоніт**

Запалення легеневої тканини.

**Передвістники**

Стан або висновок, який можна використовувати, щоб допомогти передбачити розвиток раку у особи буде реагувати на специфічне лікування. Прогностичні фактори можуть також описати те, що збільшує ризик людини розвитку стану або захворювання.

**Первинна медична допомога**

Здоров'я доставлені пацієнтів поза лікарнею. Первинна медична допомога охоплює спектр послуг, що надаються лікарями загальної практики, медсестрами та іншими медичними працівниками, стоматологами, фармацевтами і оптиками.

**Первинна пухлина**

Місце походження раку.

**Прогресування**

Термін, використовується для позначення того, що первинний рак або метастази збільшилися в розмірах або розвиваються нові метастази.

**Перехресне дослідження**

Спостереження певної кількості людей в одній точці часу або в період часу - знімок. (Цей тип дослідження контрастує з поздовжнім дослідженням, в якому береться необмежена кількість людей, впродовж періоду часу).

**Підтримуюча терапія**

«...допомагає пацієнту та його родині впоратися з раком і його лікуванням – від моменту звернення до встановлення діагнозу, в процесі діагностики і лікування до вилікування, продовження хвороби або смерті і в горі. Вона допомагає пацієнтам максимізувати користь від лікування і жити як можна краще, незважаючи на вплив захворювання. Вона однаково важлива як під час діагностики, так і під час лікування.»

**Пілотне дослідження**

В малому розумінні є інструментом дослідження. Наприклад, тестуючи (пілотування) новий опитальник з особами, які схожі на контингент дослідження, для того, щоб виділити які-небудь проблеми або проблемні області, які потім можуть бути застосовані до масштабного дослідження.

**Плацебо**

Плацебо є підробним або неактивним лікуванням, отриманого учасниками контрольної групи в клінічних дослідженнях, яке не відрізняється від активного лікування в експериментальній групі. Вони використовуються таким чином, щоб учасники не знали про розподіл на лікування, щоб мати можливість кількісної оцінки ефекту експериментального лікування понад будь-який ефект плацебо ефект за рахунок отримання медичної допомоги або уваги.

**Плевральний випіт**

Скупчення рідини між легень і грудною кліткою та діафрагмою часто призводить до деякої втрати обсягу легень.

**Плевродез**

Набір прийомів, які призводять до прилягання легені до внутрішньої стінки грудної клітки, щоб запобігти розпаду, в результаті плеврального випоту або пневмотораксу.

**Пневмоніт**

Запалення легеневої тканини.

**Пневмоторакс**

Повітря у плевральній порожнині, що обмежує функцію легень.

**Позитрон-емісійна томографія**

Спеціалізований метод візуалізації з використанням радіоактивного індикатора для отримання комп'ютеризованих зображень метаболічної активності в тканинах тіла і знаходять відхилення. ПЕТ може бути використаний для діагностики раку, щоб побачити, як далеко він поширився і досліджувати реакції на лікування. Оскільки ПЕТ дає змогу оцінити функцію, його часто використовують у поєднанні з КТ [ПЕТ-КТ], який показує загальну структуру.

**Подвійне сліпе дослідження**

Дослідження, в якому ні досліджуваний (пацієнт), ні спостерігач (дослідник/клініцист) не знає яке лікування чи втручання пацієнт отримує. Метою є захист від упередженості.

**Позитивні лімфатичні вузли**

Лімфатичні вузли, що містять ракові клітини.

**Поширена форма захворювання**

Термін для визначення ступеня дрібноклітинного раку легені. У широкому сенсі включає в себе всі випадки дрібноклітинного раку легені, які метастазують за межами грудної клітки. Див. Розділ 7, визначення стадії захворювання обмежене. Використовуючи 7-е видання класифікації TNM, включає ураження T1-4, N1-3, M1a/b.

**Прогностичний фактор**

Характеристики пацієнта або захворювання, наприклад віку і супутніх захворювань, які впливають на перебіг захворювання при дослідженні. У рандомізованому дослідженні для порівняння двох методів лікування, шанс дисбалансу у змінних (прогностичних факторів), які впливають на результат захворювання, особливо якщо розмір дослідження досить малий. З точки зору аналізу цих прогностичних факторів безпосередньо впливають на фактори.

**Променева терапія**

Використання випромінювання, у тому числі рентгенівські промені, гамма-промені або електрони, щоб вбити ракові клітини з метою лікування пухлин.

**Проспективне дослідження**

Групи пацієнтів спеціально формуються і надалі цілеспрямовано відслідковуються. Це контрастує з ретроспективними дослідженнями.

**Профілактичне опромінення головного мозку**

Променева терапія головного мозку з метою зниження ризику розвитку церебральних метастазів.

**Психологічна підтримка**

Професійна підтримка, яка може допомогти людям з широким спектром психологічних проблем, таких як тривога і депресія, і може забезпечити емоційну допомогу під час лиха.

**Пульмонектомія**

Хірургічне видалення цілої легені.

**Пухлина**

Маса тканини, утворена зростанням нових клітин, зазвичай, не залежить від оточуючих структур.

**Рандомізовані контрольовані дослідження**

Дослідження для перевірки конкретного препарату або іншого виду лікування, в якій люди випадковим чином розподілені у дві (або більше) групи: одна (експериментальна група), який отримує лікування, яке проходить перевірку, а інша (порівняна або контрольна група) отримання альтернативного лікування, плацебо (манекен лікування) або відсутністю лікування. Ці дві групи за підсумками заходів для порівняння відмінностей в результатах, щоб побачити, наскільки ефективне експериментальне лікування. (В результаті рандомізації групи повинні бути однаковими у всіх аспектах, крім поводження з ними під час дослідження.)

**Рентгенографія**

Рентгенограма зроблена без використання контрастної речовини.

**Рецидив**

Термін, який іноді використовується, коли раніше лікований рак повторюється в тому ж місці або в іншому місці, у вигляді метастазів. У деяких випадках цей термін також може бути використаний при раку, який раніше був контрольований лікуванням починає збільшуватися в розмірі.

**Ретроспективне дослідження**

Ретроспективне дослідження пов'язане в вивченням терперешнього / минулого і не пов'язане з вивченням майбутніх подій. Це контрастує з дослідженнями, які є перспективними.

**Рік життя**

Міра результату здоров'я, який показує кількість років очікуваної тривалості життя.

**Систематичний огляд**

Аналіз, в якому з наукових досліджень були виявлені дані, оцінені і узагальнені методичним шляхом у відповідності з заданими критеріями. Може включати в себе мета-аналіз.

**Смертність**

Або (1) стан смерті, або (2) рівень смертності, який відображає кількість смертей на одиницю населення в окремо взятому регіоні, вікової групи, хвороби чи іншої класифікації, як правило, відображає кількість смертей на 1000, 10000 або 100000.

**Специфічність**

У діагностичному дослідженні це вірогідність отримати негативний результат тесту, враховуючи, що у вас немає цього захворювання. Специфічність 100% означає, що всі ті, хто не хвороба буде негативний результат, але це не те ж саме навпаки. Пацієнт може мати негативний результат тесту, але все ще мати захворювання - це називається "хибно-негативний". Специфічність тесту також пов'язана з його «позитивною прогностичною цінністю (істинно позитивний)» - дослідження із зі специфічністю 100% означають, що всі ті, хто отримує позитивний результат тесту, безумовно, мають захворювання. Щоб повною мірою судити про точність тесту, його чутливість також повинна бути розглянута.

**Стадіювання**

Процес опису в якій мірі рак поширився від його початкового місця до іншої частини тіла. Визначення включає в себе клінічну, хірургічну та патологічну оцінку.

**Стереотаксична радіохірургія**

Точна подача єдиної фракції абляційної дози опромінення безпосередньо внутрішньочерепного ураження.

**Стереотаксичне опромінення тіла**

Стереотаксичне опромінення тіла є однією з форм дистанційної променевої терапії з використанням спеціалізованого обладнання для цілеспрямованого опромінення доброякісних або злоякісних пухлин в організмі. Цей метод забезпечує постачання високих доз опромінення до пухлин у невеликій кількості процедур, щадячи навколишні здорові тканини.

**Стридор**

Високий звук в результаті турбулентного потоку повітря у верхніх дихальних шляхах (як правило, трахеї або головному бронху).

**Супутні захворювання**

Співіснування захворювань або захворювань у людей вивчається на додаток до проблеми зі здоров'ям, яке є предметом даного дослідження.

**Таблиця доказів**

Зведена таблиця результатів, збірник досліджень, які, взяті разом, представляє докази, конкретну рекомендацію, ряд рекомендацій в якості орієнтира.

**Термічна лазерна абляція**

Лікування, яке спрямоване на видалення тканини пухлини за допомогою лазера.

**Тонкоголчата аспірація**

Використання тонкої голки (як правило, 21G або 22G) з метою аспірації лімфатичного вузла або пухлинної маси. Зазвичай це виконується для відбору зразків лімфатичних вузлів в області шиї. Під час процедури голка на кінці шприця використовується для аспірації клітин в голку, коли вона переміщується назад і вперед всередині мішені. Це може бути виконано з використанням або без ультразвукового контролю.

**Торакоскопія**

Дослідження простору між грудною кліткою і легеньми шляхом введення ендоскопа (трубки вузького діаметру з оглядовим дзеркалом або з відеокамерою) через дуже маленький розріз в стінці грудної клітки.

**Thoracoscore**

Модель прогнозування ризику смерті у пацієнтів, які перенесли торакальну операцію.  
[www.sfar.org./scores2/thoracoscore2.php](http://www.sfar.org./scores2/thoracoscore2.php)

**TNM класифікація**

TNM класифікація являє собою систему для визначення стадії раку. T - розмір первинної пухлин. N - наявність або відсутність метастатичного ураження в регіонарні лімфатичні вузли. M - наявність або відсутність метастатичного ураження інших органів або інших груп лімфатичних вузлів.

**Трансбронхіальна аспіраційна біопсія (ТБПБ)**

Використання тонкої голки для відбору зразків лімфатичних вузлів або патологічних мас за допомогою проколювання стінки дихальних шляхів. Під час процедури голка на кінці шприця використовується, для аспірації клітин в голку, коли вона переміщується назад і вперед всередині мішені. Це може бути виконано з використанням або без ультразвукового контролю.

**Ультразвукове дослідження**

Безболісне обстеження, яке використовує звукові хвилі для створення зображення органів і структур всередині тіла. Цей метод дослідження дуже широко використовується.

**Факультативний**

Назва для запланованих клінічних процедур, які розглядаються як необхідні для пацієнта, але не термінові.

**Флюороскопія**

Метод візуалізації зазвичай використовується лікарями для отримання реального часу рухомих зображень внутрішніх органів пацієнта за допомогою флюороскопа. У своїй найпростішій формі, флюороскоп складається з рентгенівського джерела і флуоресцентний екран, між якими розміщується пацієнт.

**Фокус-група**

Якісний метод дослідження. Це метод інтерв'ю групи або обговорення між 6 - 12 особами зосереджені навколо конкретного питання або теми. Метод включає в себе і використовує групові взаємодії для отримання даних.

**Фотодинамічна терапія**

Використання лазерного або іншого джерела світла, у поєднанні з світлочутливим препаратом (так званий фотосенсибілізуючий агент) для знищення ракових клітин.

**Футлярна резекція**

Хірургічне видалення пухлини у частці легені і частини головного бронха (дихальних шляхів). Кінці бронхів з'єднуються і будь-які залишки частки підключають до бронха. Ця операція робиться для збереження частини легені.

**Хіміотерапія**

Використання препаратів, які вбивають ракові клітини, а також запобігти або уповільнити їх зростання.

**Хіміопроменева терапія**

Плановане використання комбінації хіміотерапії і променевої терапії для лікування раку.

**Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ)**

Збірний термін для пацієнтів з хронічним бронхітом, емфіземою або обох з обмеженням (обструкції) повітряного потоку в легенях.

**Чутливість**

У діагностичному дослідженні отримати позитивний результат, враховуючи, що у вас є захворювання. Чутливість 100% означає, що всі пацієнти з хворобою, мають позитивний результат тесту, але все навпаки. Пацієнт може мати позитивний результат тесту, але не мати захворювання - це називається «хибно-позитивний». Чутливість тесту також пов'язана з його "негативною прогностичною цінністю (істинно-негативний) - тест з чутливістю 100% означає, що всі ті, хто отримує негативний результат тесту не мають захворювань. Щоб повною мірою судити про точність тесту, повинна бути розглянута його специфічність.

**Якісні дослідження**

Якісне дослідження використовується для вивчення і розуміння переконання людей, досвіду, відносин, поведінки і взаємодії. Він генерує нечислові дані, наприклад опис болю пацієнта, а не міру болю. У сфері охорони здоров'я, якісні методи широко використовуються в дослідженнях документування досвіду хронічних захворювань і в дослідженнях про функціонування організацій. Якісні методи дослідження, такі як фокус-групи і глибокі інтерв'ю були використані в одноразових проектах на замовлення групи з розробки настанови, щоб дізнатися більше про думки і досвід пацієнтів та осіб, що за ними доглядають.

**Якість життя з поправкою на рік (QALYs)**

Результат оцінки здоров'я. QALYs розраховується шляхом оцінки кількості років життя, отриманих від лікування і зважування кожного року показник якості життя між нулем і одиницею.

## Додаток 8

### Обсяг настанови

### Назва настанови

Діагностика та лікування раку легені (оновлення Клінічної настанови NICE № 24)

### Скорочена назва

Оновлення з раку легені.

### Обґрунтування

Національний інститут здоров'я та клінічної досконалості ("NICE" або "Інститут") доручив National Collaborating Centre for Cancer розглянути останні дані з управління раку легені й оновити існуючу настанову "Діагностика та лікування раку легені (NICE clinical guideline 24, 2005) для використання в NHS в Англії та Уельсі. Оновлення надасть рекомендації щодо належної практики, заснованої на кращих наявних даних про клінічну та економічну ефективність. Клінічні настанови NICE підтримують запровадження National Service Frameworks (NSF) у тих аспектах догляду, для який Framework була опублікована. Положення в кожному NSF відображають дані, які були використані під час підготовки Framework. Клінічні настанови та оцінки технологій, опубліковані NICE після видавництва NSF, мають ефект оновлення Framework.

Клінічні настанови NICE підтримують роль медичних працівників у наданні допомоги в партнерстві з пацієнтами, з урахуванням їх індивідуальних потреб і переваг, а також забезпечення того, що пацієнти (та їх доглядачі і сім'ї, в разі необхідності) можуть приймати обґрунтовані рішення про догляд і лікування.

### Клінічна необхідність настанови

Кожного року виникає більш ніж 38 000 нових випадків раку легені у Великобританії і більш ніж 35000 осіб помирають; більш ніж від раку молочної залози і колоректального раку разом узятих.

Рак легені є основною причиною смерті від раку у жінок. Близько 90% випадків раку легені спричинені курінням. Тепер, коли менше людей курить, кількість смертей від раку легені у чоловіків скоротилася більш ніж на чверть у Великобританії (27% зниження в період між 1971 і 2006). Проте, число жінок, які палять, збільшилося і кількість смертей від раку легені у жінок також збільшилася.

Лише біля 5,5% випадків раку легені можна вилікувати. Незважаючи на те, що показники вилікування зростають повільно, темпи поліпшення були повільнішими, ніж для інших поширених видів раку. Результати у Великобританії гірші, ніж в деяких європейських країнах і Північній Америці. Існують докази того, що результати відрізняються в межах Великобританії, що, поряд з іншими факторами, може бути пояснено відмінностями в рівні обслуговування.

Клінічні настанови NICE регулярно переглядаються та оновлюються в міру необхідності. В рамках перегляду клінічної настанови 24 NICE, National Collaborating Centre for Cancer скликав консультативну групу експертів з раку легені у червні 2007 року для вирішення, чи потребує оновлення якась частина (або вся) існуючої настанови. Консультативна група складалася з членів оригінального складу Групи з розробки настанови та інших запрошених фахівців, які беруть участь у наданні послуг з раку легені.

Консультативна група визначила значний прогрес і розширення доказової бази з моменту публікації клінічної настанови 24 NICE, відмічаючи, що велика кількість рекомендацій повинні бути оновлені. Вона також визначила нові теми, не включені в початкову настанову.

У вересні 2007 року NICE діюча настанова погодилася на часткове оновлення настанови (включаючи нові теми, де необхідно) впродовж наступних 18 місяців. Для отримання високої якості оновлення у відведений час відповідно до методики, викладеної у "The guidelines manual" (2009), неможливо оновити всю настанову з рак легені.

Тому ми маємо намір зосередитися на темах:

- для яких важливі нові опубліковані дані
- які все ще є спірними або невизначеними
- в яких, як і раніше, використовуються ідентифіковані змінні
- які матимуть найбільший вплив на надання медичних послуг та лікування пацієнтів з раком легені.

Попередній перелік пріоритетних клінічних тем, які будуть включені в оновлену настанову, був потім розроблений з використанням порад консультативної групи, голови ГРН, провідного клініциста ГРН та учасників на семінарі зацікавлених сторін. Ці питання були включені як Додаток «Межі проекту», який був випущений для зацікавлених сторін для консультацій в листопаді 2008 року.

### **Настанова**

Процес розробки настанови докладно описаний у двох публікаціях, які доступні на сайті NICE (див. розділ «Додаткова інформація»). "Процес розробки настанови: огляд для зацікавлених сторін, громадськості та NHS" описує, як організації можуть брати участь в розробці настанови. "The guidelines manual" надає консультації з технічних аспектів розробки настанови.

Обсяг визначає, що саме ця настанова буде (і не буде) вивчати і що розглядатимуть розробники настанови.

Оновлення настанови буде включати в себе:

- оновлені теми, рекомендації і докази,
- нові теми, рекомендації і докази
- «старі» теми і рекомендації, які не потребують оновлення, і тому залишаються в силі.

Докази, що підтримують ці рекомендації, не будуть оновлені.

Існуватимуть деякі важливі теми, які потребуватимуть оновлення, але не є частиною остаточного списку пріоритетних завдань. Вони будуть додані в список очікування для подальшого розгляду й остаточна настанова прояснить усі питання для читача.

Сфери, які будуть розглянуті настановою, описані в наступних розділах.

### **Групи пацієнтів**

#### ***Охоплені групи пацієнтів***

Дорослі (18 років і старше) з вперше діагностованим недрібноклітинним раком легені (НДКРЛ).

Дорослі з вперше діагностованим дрібноклітинним раком легені (ДКРЛ).

Дорослі з рецидивом НДКРЛ.

Дорослі з рецидивом ДКРЛ.

#### ***Групи пацієнтів, які не будуть охоплені***

Дорослі з мезотеліомою.

Дорослі з метастазами в легенях, пов'язаними з первинним раком поза межами легень.

Діти (молодше 18 років) з раком легені.



Дорослі з рідкісними пухлинами легень (наприклад, легенева бластома).

Дорослі з доброякісними пухлинами легень (наприклад, бронхіальна аденома).

### **Рівні медичної допомоги**

Первинна медична допомога – виключаючи популяційний та опортуністичний скринінг та профілактику.

Вторинна медична допомога.

Третинна медична допомога службами, які пропонують спеціалізовану допомогу (наприклад, торакальна хірургія, променева терапія та інтервенційна бронхоскопія).

### **Тактика ведення пацієнтів (у тому числі надання послуг у разі необхідності)**

- Діагностика та визначення стадії.
- Інформація для пацієнтів і опекунів.
- Радикальне лікування пацієнтів з НДКРЛ.
- Паліативна ендобронхіальна терапія.
- Ведення пацієнтів з ДКРЛ.
- Подальший нагляд
- Організація надання послуг та нерівність управління в ключових моментах прийняття рішень повинні бути розглянуті стосовно статусу оцінки потреб

## **Статус**

### **Обсяг**

Це остаточний обсяг настанови.

### **Настанова**

Розробка рекомендацій настанови розпочнеться у лютому 2009 року.

## **Пов'язані настанови NICE**

### **Опубліковані настанови**

Дана настанова буде перетинатися з наступними відповідно:

- Bevacizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer (terminated appraisal). NICE technology appraisal 148 (2008). See [www.nice.org.uk/TA148](http://www.nice.org.uk/TA148)
- Erlotinib for the treatment of non-small cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance 162 (2008). Доступний за адресою [www.nice.org.uk/TA162](http://www.nice.org.uk/TA162)
- Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) for mediastinal masses. NICE interventional procedure guidance 254 (2008). Доступний за адресою [www.nice.org.uk/IPG254](http://www.nice.org.uk/IPG254)
- Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance 124 (2007). Доступний за адресою [www.nice.org.uk/TA124](http://www.nice.org.uk/TA124)
- Percutaneous radiofrequency ablation for primary and secondary lung cancers. NICE interventional procedure guidance 185 (2006). Доступний за адресою [www.nice.org.uk/IPG185](http://www.nice.org.uk/IPG185)
- Referral guidelines for suspected cancer. NICE clinical guideline 27 (2005). Доступний за адресою [www.nice.org.uk/CG027](http://www.nice.org.uk/CG027)

- Photodynamic therapy for localised inoperable endobronchial carcinoma. NICE interventional procedure guidance 137 (2005). Доступний за адресою [www.nice.org.uk/IPG137](http://www.nice.org.uk/IPG137)
- Photodynamic therapy for advanced bronchial carcinoma. NICE Interventional procedure guidance 87 (2004). Доступний за адресою [www.nice.org.uk/IPG087](http://www.nice.org.uk/IPG087)
- Cryosurgery for malignant endobronchial obstruction. NICE interventional procedure guidance 142 (2005). Доступний за адресою [www.nice.org.uk/IPG142](http://www.nice.org.uk/IPG142)
- Improving supportive and palliative care for adults with cancer. Guidance on cancer services (2004). Доступний за адресою [www.nice.org.uk/csgsp](http://www.nice.org.uk/csgsp)
- Docetaxel, paclitaxel, gemcitabine and vinorelbine for the treatment of non-small cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance 26 (2001). Доступний за адресою: [www.nice.org.uk/TA26](http://www.nice.org.uk/TA26) (updated by and incorporated into NICE clinical guideline 24).

***Важливі настанови, опубліковані іншими організаціями***

- Department of Health (1998) Guidance on commissioning cancer services: improving outcomes in lung cancer: the manual. London: Department of Health. Доступний за адресою: [www.dh.gov.uk](http://www.dh.gov.uk)

***У процесі розробки***

NICE знаходиться в процесі розробки наступної настанови (подробіці доступні за адресою [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)). Рекомендації цих оцінок технологій будуть включені в оновлення настанови з раку легені.

- Pemetrexed for the first-line treatment of non-small cell-lung cancer. NICE technology appraisal guidance. Публікація очікується у серпні 2009.
- Topotecan for the treatment of small-cell-lung cancer (second line treatment). NICE technology appraisal guidance. Публікація очікується у листопаді 2009.
- Cetuximab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance. Публікація очікується у листопаді 2009.
- Gefitinib for the treatment of non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance. Публікація очікується у січні 2010 року.
- Erlotinib, in combination with bevacizumab for the maintenance treatment of nonsquamous advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after previous platinum-containing chemotherapy. NICE technology appraisal guidance. Публікація очікується у жовтні 2010.
- Pemetrexed for maintenance treatment following first-line chemotherapy for non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance. Дата публікації невідома.
- Erlotinib monotherapy for the maintenance treatment of non-small-cell lung cancer after previous platinum containing chemotherapy. NICE technology appraisal guidance. Дата публікації невідома.
- Vandetanib within its licensed indications, for the second and subsequent line treatment of non-small-cell lung cancer after previous platinum containing chemotherapy. NICE technology appraisal guidance. Дата публікації невідома.

**Подальша інформація**

- Процес розробки керівництв описаний в: "How NICE clinical guidelines are developed: an overview for stakeholders' the public and the NHS"
- "The guidelines manual".

Вони доступні на сайті [www.nice.org.uk/guidelinesmanual](http://www.nice.org.uk/guidelinesmanual). Інформація про просування настанови також буде доступна на сайті NICE ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

## Додаток 9

### Перелік тем, розкритих у розділах

#### Розділ 3 – Комунікація

- Якими є ефективні методи комунікації для підтримки рішень, що стосуються лікування, для пацієнтів з раком легені і їх опекунів?

#### Розділ 4 – Постановка діагнозу та визначення стадії захворювання

- Наскільки ефективним є проведення діагностичних досліджень у пацієнтів з підозрою / підтвердженням раку легені?

#### Розділ 5 – Лікування НДКРЛ з метою повного вілікування

- Основні методи оцінки придатності, які визначають, підходять чи ні хворі на рак легені для лікування з метою повного вілікування.
- Що є найбільш ефективним засобом лікування пацієнтів з операбельним НДКРЛ?
- Чи покращує доопераційна відмова від паління / доопераційна легенева реабілітація результати після операції з раку легені?
- Комбіноване лікування для пацієнтів з НДКРЛ

#### Розділ 7 – Лікування ДКРЛ

- Яким є найбільш ефективне лікування першого лінії для пацієнтів з локалізованою формою дрібноклітинного раку легені?
- Яким є найбільш ефективне лікування першої лінії для пацієнтів з локалізованою формою дрібноклітинного раку легені?
- Яким є найбільш ефективний режим хіміотерапії для хворих з поширеною формою ДКРЛ?
- Які групи пацієнтів з дрібноклітинним раком легені підходять для терапії другої лінії?
- Наскільки ефективним є хірургічне втручання для пацієнтів з ДКРЛ?

#### Розділ 8 – Паліативні втручання та підтримувальна і паліативна допомога

- Наскільки ефективні брахітерапія / стентування (дихальних шляхів) / фотодинамічна терапія / лазер / електрокоагуляція / кріотерапія / (хірургічне) циторедуктивне втручання (за допомогою жорсткої бронхоскопії) для лікування хворих на рак легені з ендобронхіальною обструкцією?
- Наскільки ефективним є лікування метастазів в головному мозку у пацієнтів на рак легені?

#### Розділ 9 – Подальше спостереження і перспективи пацієнтів

- Яка модель подальшого нагляду для хворих на рак легені є найбільш ефективною?

## **Додаток 10**

### **Особи та організації, які беруть участь у розробці настанови**

- 9.1 Члени Групи з розробки настанови
- 9.2 Організації, запрошені прокоментувати розробку настанови
- 9.3 Особи, що здійснювали пошук літератури та додаткові завдання
- 9.4 Експерти радники Групи з розробки настанови
- 9.5 Члени Комітету з перегляду настанови

**Додаток 10.1****Члени Групи з розробки настанови (ГРН) 2011****Голова ГРН**

Mr Barrie White - Neurosurgeon, Queens Medical Centre, Nottingham

Professor Mark Baker<sup>1</sup> - Divisional Medical Director for Oncology and Surgery and Lead Cancer Clinician, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust

**Головний лікар ГРН**

Dr David Baldwin - Consultant Physician, Nottingham University Hospital NHS Trust

**Члени групи**

Barry Attwood - Patient/Carer Representative

Mr Sion Barnard - Consultant Thoracic Surgeon, Freeman Hospital, Newcastleupon-Tyne

Dr Jeremy Braybrooke - Consultant Medical Oncologist, University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust

Dr Paul Cane - Consultant Histopathologist, Guys & St Thomas' NHS Foundation Trust

Dr James Entwisle - Consultant Radiologist, Glenfield Hospital, University Hospitals of Leicester NHS Trust

Dr Jesme Fox - Patient/Carer Representative, The Roy Castle Lung Cancer Foundation

Thomas Haswell - Patient/Carer Representative

Mr Matthew Hatton - Consultant Clinical Oncologist, Weston Park Hospital, Sheffield

Dana Knoyle Macmillan - Lung Cancer Nurse Specialist, Prince Charles Hospital, Cwm Taf Health Board

Dr Richard Neal - Senior Lecturer in General Practice, North Wales Clinical School, Cardiff University

Mr Richard Page - Consultant Thoracic Surgeon, Liverpool Heart and Chest Hospital

Bob Park Director, North East London Cancer Network

Sue Pascoe - Lung Cancer Clinical Nurse Specialist, Royal Cornwall Hospital

Dr Michael Peake - Consultant and Senior Lecturer in Respiratory Medicine, Glenfield Hospital, University Hospitals of Leicester NHS Trust

Dr Robert Rintoul - Consultant Respiratory Physician, Papworth Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge

Dr Andrew Wilcock - Macmillan Clinical Reader in Palliative Medicine and Medical Oncology, Nottingham University Hospitals NHS Trust

Dr Abebaw Yohannes - Reader in Phsiotherapy, Manchester Metropolitan University

**Декларація інтересів**

Групу з розробки настанови попросили повідомити про будь-які можливі конфлікти інтересів, які б могли зашкодити роботі над настановою. Інтереси, про які було повідомлено, є наступними:

<b>Член ГРН</b>	<b>Оголошення інтересів</b>	<b>Тип інтересу</b>	<b>Прийняте рішення</b>
Mark Baker	Плата з необмежених освітніх грантів за внески у конференції, що фінансуються учасниками фармацевтичної промисловості	Особистий, грошовий, неспецифічний	Повідомив і може брати участь в обговоренні всіх тем
Jeremy Braybrooke	Американське товариство клінічної онкології (ASCO), Орlando (2009), Чикаго (2010). Гранти для покриття витрат на подорож плюс реєстрація та розміщення. Roche і Pfizer відповідно	Особистий, грошовий, неспецифічний	Повідомив і може брати участь в обговоренні
	Отримав гонорар від компанії Boehringer Ingelheim за участь в консультативній раді стосовно афатинібу для терапії другого / третього ряду НДКРЛ у грудні 2010 року	Особистий, грошовий, специфічний	Повідомив і повинен відповісти від участі в обговоренні усіх тем, які включають афатиніб до Грудня 2011
Jesme Fox	Роботодавець отримав гранти від фармацевтичних і комерційних підприємств. Також брав участь у конференціях та у роботі консультативних рад, організованих фармацевтичними компаніями. Плата була надана компанією RCLCF за витрачений час	Неособистий, грошовий, специфічний	Повідомив і може брати участь в обговоренні всіх тем
Tom Haswell	Давав інтерв'ю засобам масової інформації про особисті погляди в якості хворого на рак легені	Особистий, негрошовий	Повідомив і може брати участь в обговоренні всіх тем
Robert Rintoul	Parworth Hospital NHS Trust виступає в якості довідкового центру для бронхоскопічного обладнання для Olympus KeyMed і в цій якості отримує кредитне обладнання, що використовується для діагностики раку легені. Olympus KeyMed також надав необмежені освітні гранти для підтримки щорічного ендобронхіального курсу ультразвуку	Неособистий, грошовий, специфічний	Повідомив і може брати участь в обговоренні всіх тем
Matthew Hatton	Плата за участь у Консультативній раді експертів від GSK. Стипендія на подорож для участі в конференції ASCO 2008 від Roche	Особистий, грошовий, специфічний	Повідомив і повинен відповісти від участі в обговоренні усіх тем, які включають участь GSK та Roche
Michael Peake	Член RCP і RCR. Член NCRI Lung cancer Clinical Research Group і член British Thoracic Oncology Group Steering Committee	Особистий, негрошовий	Повідомив і може брати участь в обговоренні всіх тем
	Американське товариство клінічної онкології (ASCO),	Особистий, грошовий,	Повідомив і може брати участь в обговоренні

	Чикаго. Грант для оплати проїзду плюс реєстрації та розміщення. Roche	неспецифічний	
	World Lung Cancer Conference, Сеул, Корея. Грант на оплату проїзду, плюс реєстрація та розміщення. Roche	Особистий, грошовий, неспецифічний	Повідомив і може брати участь в обговоренні всіх тем, оскільки суми не перевищують допустимі обсяги
	British Thoracic Society Winter Meeting, Лондон. Реєстраційний збір та розміщення. Boehringer Igelheim Ltd	Особистий, грошовий, неспецифічний	Повідомив і може брати участь в обговоренні всіх тем, оскільки суми не перевищують допустимі обсяги
	British Thoracic Oncology Group Annual Meeting, Дублін. Грант на проїзд та проживання. Eli Lilly & Co	Особистий, грошовий, неспецифічний	Повідомив і може брати участь в обговоренні всіх тем, оскільки суми не перевищують допустимі обсяги
	American Society for Clinical Oncology Annual Meeting, Чикаго. Грант на поїздку, проживання та реєстрацію. Roche	Особистий, грошовий, неспецифічний	Повідомив і може брати участь в обговоренні всіх тем, оскільки суми не перевищують допустимі обсяги
	European Respiratory Society Annual Meeting, Берлін. Подорожні грант плюс реєстрація та розміщення. Boehringer Igelheim Ltd	Особистий, грошовий, неспецифічний	Повідомив і може брати участь в обговоренні всіх тем, оскільки суми не перевищують допустимі обсяги
	В Інституті здоров'я легенів в Лестері я запускаю щорічний 2-х денний навчальний курс з раку легені, для якого ми отримали спонсорську підтримку компанії Eli Lilly & Co, Pierre Fabre Oncology, Sanofi Aventis і Roche Pharmaceuticals	Особистий, грошовий, неспецифічний	Повідомив і може брати участь в обговоренні всіх тем, оскільки суми не перевищують допустимі обсяги
	Оплачувані лекції: 1. "The Lung Cancer and Mesothelioma Advisory Group and the Cancer Reform Strategy. Практичне лікування раку грудей", Британська бібліотека, Лондон, 21 листопада 2007. За підтримки компанії Eli Lilly - заголовок та зміст обраний виключно мною	Особистий, грошовий, специфічний	Повідомив і повинен відповісти від участі в обговоренні усіх тем, які включають участь Eli Lilly
	2. "Значення хіміотерапії другого ряду при ДКРЛ British Thoracic Oncology Group National Conference on Small Cell Lung Cancer. Christie Hospital, Манчестер, 25 вересня 2008 року. Оплата виступаючому покрита за рахунок гранту від GSK Pharmaceuticals. Заголовок та зміст обраний виключно мною та незалежною групою з організації	Особистий, грошовий, специфічний	Повідомив і повинен відповісти від участі в обговоренні усіх тем, які включають участь GSK

	конференції		
	Консультативна рада для Roche Pharmaceuticals, Манчестер	Особистий, грошовий, специфічний	Повідомив і повинен відповісти від участі в обговоренні усіх тем, які включають участь Roche
	Консультативна рада для Roche Pharmaceuticals, Кембридж	Особистий, грошовий, специфічний	Повідомив і повинен відповісти від участі в обговоренні усіх тем, які включають участь Roche
	Поради GSK з економічних питань у сфері охорони здоров'я та раку легені	Особистий, грошовий, специфічний	Повідомив і повинен відповісти від участі в обговоренні усіх тем, які включають участь GSK
	Поради Pfizer Ltd з економічних питань у сфері охорони здоров'я та раку легені	Особистий, грошовий, специфічний	Повідомив і повинен відповісти від участі в обговоренні усіх тем, які включають участь Pfizer
	Консультативна рада для Astra Zeneca Pharmaceuticals	Особистий, грошовий, специфічний	Повідомив і повинен відповісти від участі в обговоренні усіх тем, які включають участь AstraZeneca

1 Afatinib was not included in any of the topics investigated by the guideline and was therefore not discussed by the GDG



## **Члени Групи з розробки настанови (ГРН) 2005**

### **Голова ГРН**

Dr Jesme Baird (Голова) - Director of Patient Care, The Roy Castle Lung Cancer Foundation; patient representative

### **Члени групи**

Ms Caroline Belchamber\* - Senior Oncology Physiotherapist, Poole Hospital, Dorset; Chartered Society of Physiotherapy

Dr David Bellamy - General Practitioner, Bournemouth, Dorset; Standing Committee of General Practitioners, Royal College of Physicians, London

Ms Denise Blake - Lead Pharmacist, North London Cancer Network, and Chair British Oncology Pharmacy Association; Royal Pharmaceutical Society of Great Britain

Dr Colin Clelland - Consultant Pathologist, John Radcliffe Hospital, Oxford; Royal College of Pathologists

Dr Dennis Eraut - Consultant Chest Physician, Southend Hospital, Essex; British Thoracic Society

Dr Fergus Gleeson - Consultant Radiologist, Churchill Hospital, Oxford; Royal College of Radiologists

Dr Peter Harvey - Consultant Clinical Psychologist, St James's University Hospital, Leeds; British Psychosocial Oncology Society

Ms Patricia Hunt - Palliative Care Nurse Specialist – Lung Cancer, Royal Marsden Hospital, London; Royal College of Nursing

Ms Barbara Leung - Clinical Nurse Specialist – Lung Cancer, Birmingham, Heartlands Hospital; Royal College of Nursing

Ms Katherine Malholtra\* - Superintendent Physiotherapist, Royal Marsden Hospital, London; Chartered Society of Physiotherapy

Ms Theresa Mann‡ - Formerly Cancer Support Service Specialist Nurse, CancerBACUP; patient representative

Ms Maureen McPake - Lecturer in Radiotherapy, Glasgow Caledonian University; Society of Radiographers

Ms Catriona Moore‡ - Cancer Support Service Specialist Nurse, CancerBACUP; patient representative

Dr Martin Muers - Consultant Physician, The General Infirmary at Leeds; British Thoracic Society

Dr Mike O'Doherty - Senior Lecturer in Imaging Sciences, Guys, Kings and St Thomas' School of Medicine, and Consultant in Nuclear Medicine, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London; British Nuclear Medicine Society

Dr Nick Rowell - Clinical Oncologist, Maidstone Hospital, Kent; Royal College of Radiologists, Faculty of Clinical Oncology, and Cochrane Lung Cancer Group

Ms Denise Silvey - Clinical Nurse Specialist – Lung Cancer, Birmingham Heartlands Hospital; Royal College of Nursing

Dr Colin Sinclair - Consultant Anaesthetist, Cardiothoracic Surgery, Royal Infirmary of Edinburgh; Royal College of Anaesthetists

Mr Peter Tebbit - National Policy Adviser, National Council for Hospice and Specialist Palliative Care

Professor Tom Treasure - Consultant Thoracic Surgeon, Guy's and St Thomas' Hospital, London; Society of Cardiothoracic Surgeons

Dr Andrew Wilcock - Reader and Consultant in Palliative Medicine and Medical Oncology, Royal College of Physicians Clinical Effectiveness Unit

Ms Judy Williams\* - Senior Physiotherapist, Poole Hospital, Dorset; Chartered Society of Physiotherapy

Professor Penella Woll - Consultant Medical Oncologist, Weston Park Hospital, Sheffield; Royal College of Physicians

**Конфлікт інтересів**

Групу з розробки настанови попросили повідомити про будь-які можливі конфлікти інтересів і про жоден конфлікт, який би міг зашкодити роботі над настановою, не було повідомлено. Вся документація знаходиться у National Collaborating Centre for Acute Care.

\* Shared seat on Guideline Development Group

‡ Shared seat on Guideline Development Group

**Додаток 10.2****Організації, запрошені прокоментувати розробку настанови**

Abbott Laboratories Limited	Hospira UK Limited
Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust (Addenbrookes)	BUPA
Action on Smoking and Health (ASH)	Humber and Yorkshire Coast Cancer Network
Chartered Society of Physiotherapy (CSP)	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust(Addenbrookes)
Air Products PLC CMMC NHS Trust	Imperial College Healthcare NHS Trust
Almac Diagnostics	Cancer Services Co-ordinating Group
College of Emergency Medicine	Institute of Biomedical Science
Anglia cancer network	Care Quality Commission (CQC)
College of Occupational Therapists	Leeds Irish Health and Homes
Arden Cancer Network	Central South Coast Cancer Network
Connecting for Health	Leeds PCT
Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland	Leicestershire Northamptonshire and Rutland Cancer Network
Department of Health	NICE – IMPLEMENTATION
Association for Respiratory Technology & Physiology	CONSULTANT Region West Midlands
Department of Health, Social Services & Public Safety, Northern Ireland (DHSSPSNI)	Lilly UK
Association of British Insurers (ABI)	NICE - Technical Appraisals (Interventional Procedures) FOR INFO
Derby-Burton Cancer Network	Luton & Dunstable Hospital NHS Foundation Trust
Association of Chartered Physiotherapists in Oncology and Palliative Care	North East London Cancer Network
Derbyshire Mental Health Services NHS Trust	Macmillan Cancer Support
AstraZeneca UK Ltd	North East London Cancer Network
Dorset Cancer Network	Manchester Metropolitan University
Birmingham cancer network	North London Cancer Network
East Lancashire Hospitals NHS Trust	Marie Curie Cancer Care
BOC Healthcare	North Trent Cancer Network
East Midlands Cancer Network	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)
Boehringer Ingelheim Ltd	North Trent Cancer Network
Essex Cancer Network	Merck Serono
Boston Scientific Eusapharma (Europe) Ltd	North Yorkshire and York PCT
Brighton and Sussex University Hospitals Trust	Merck Sharp & Dohme Ltd
Foundation Trust	Northern Ireland Cancer Network
British Association of Otolaryngologists Head and Neck Surgeons (ENT UK)	Ministry of Defence (MoD)
GE Healthcare	Nottingham University Hospitals NHS Trust
British Geriatrics Society	MRC-CTU
General Practice Airways Group	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd
British Lung Foundation	National Lung Cancer Forum for Nurses
GlaxoSmithKline UK	Nucletron B.V
British National Formulary (BNF)	National Patient Safety Agency (NPSA)
Greater midlands cancer network	OSI Pharmaceuticals
British Nuclear Medicine Society Harrogate and District NHS Foundation Trust	National Public Health Service for Wales
British Thoracic Oncology	Patients Council
Group Heart of England NHS Foundation Trust	National Treatment Agency for Substance Misuse
British Thoracic Society	PERIGON Healthcare Ltd
	NCC – Cancer

Pfizer Limited  
 NCC – Mental Health  
 Philips Healthcare  
 NCC – National Clinical Guidance Centre (NCGC)  
 Pierre Fabre Ltd  
 NCC – Women & Children  
 Poole and Bournemouth PCT  
 NCRI – Lung Clinical Studies Group  
 Roche Diagnostics  
 NETSCC, Health Technology Assessment  
 Roche Products Limited  
 Newham Primary Care Trust  
 Roy Castle Lung Cancer Foundation  
 NHS Clinical Knowledge Summaries Service (SCHIN)  
 Royal College of General Practitioners  
 NHS Direct  
 Royal College of General Practitioners Wales  
 NHS Improvement  
 Royal College of Nursing  
 NHS Kirklees  
 Royal College of Pathologists  
 NHS Knowsley  
 Royal College of Physicians London  
 NHS Plus  
 Royal College of Radiologists  
 NHS Quality Improvement Scotland  
 Royal Pharmaceutical Society of Great Britain  
 NHS Sheffield  
 Royal Society of Medicine  
 NHS Western Cheshire  
 Sandwell PCT  
 NICE – CPHE  
 Sanofi-Aventis  
 NICE – CPHE Methodology – Simon for info  
 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)  
 NICE – Guidelines Coordinator – for info  
 Sedgefield PCT  
 NICE – Guidelines HE for info  
 Sheffield PCT  
 NICE – IMPLEMENTATION  
 CONSULTANT Region – East  
 Sheffield Teaching Hospitals NHS  
 NICE – IMPLEMENTATION  
 CONSULTANT – Region SW  
 Smokefree North West  
 NICE – IMPLEMENTATION  
 CONSULTANT – SE/London  
 Social Care Institute for Excellence (SCIE)  
 NICE – IMPLEMENTATION  
 CONSULTANT Region NW/NE  
 Society and College of Radiographers  
 Society for Acute Medicine  
 The Society and College of Radiographers  
 Society for Cardiothoracic Surgery  
 The Transplant Trust  
 Society of Cardiothoracic Surgeons  
 UK Lung Cancer Coalition  
 South Asian Health Foundation  
 University College London  
 South East Wales Cancer Network  
 University College London Hospitals (UCLH)  
 Acute Trust  
 St Ann’s Hospital  
 University Hospital Birmingham NHS  
 Foundation Trust  
 St Helens Hospital  
 University Hospitals Birmingham NHS  
 Foundation Trust  
 Sussex Cancer Network Welsh Assembly  
 Government  
 Takeda UK Ltd  
 Welsh Scientific Advisory Committee (WSAC)  
 Teva UK Limited  
 Western Cheshire Primary Care Trust  
 Thames Valley Cancer Network  
 Western Health and Social Care Trust  
 The Roy Castle Lung Cancer Foundation  
 York NHS Foundation Trust  
 The Royal College of Radiologists

## Додаток 10.3

### Особи, що здійснювали пошук літератури та додаткові завдання 2011

#### Overall Co-ordinators

Dr John Graham<sup>1</sup> - Director, National Collaborating Centre for Cancer, Cardiff

Dr Andrew Champion - Centre Manager, National Collaborating Centre for Cancer, Cardiff

Angela Bennett - Assistant Centre Manager, National Collaborating Centre for Cancer, Cardiff

Dr Fergus Macbeth<sup>2</sup> - Clinical Practice Centre Director, NICE

#### Project Manager

Katrina Asquith-Coe - National Collaborating Centre for Cancer, Cardiff

#### Senior Researcher

Angela Melder<sup>3</sup> - National Collaborating Centre for Cancer, Cardiff

#### Researcher

Mia Schmidt-Hansen - National Collaborating Centre for Cancer, Cardiff

#### Information Specialist

Elise Collins - National Collaborating Centre for Cancer, Cardiff

Sabine Berendse - National Collaborating Centre for Cancer, Cardiff

#### Health Economist

Sarah Willis - Research Fellow, London School of Health and Tropical Medicine

#### Needs Assessment

Dr Anna Rich RCP (LUCADA) - Research Fellow, Nottingham University Hospital NHS Trust

Dr Paul Beckett<sup>4</sup> - Burton Hospital

<sup>1</sup> From March 2009 – present

<sup>2</sup> From July 2008 – September 2008

<sup>3</sup> From July 2008 – December 2009

<sup>4</sup> The NCC-C would like to acknowledge and thank Dr Beckett for his help with the on-line MDT survey

**Project Manager**

Dr Jennifer Hill

**Clinical Consultant**

Mr Ian Hunt

**Research Associate**

Ms Veena Mazarello Paes

Ms Louise Thomas

**Information Scientist**

Ms Rachel Southon

**Health Economist**

Ms Guldem Okem

Mr David Wonderling

**Acknowledgements**

Розробка настанови була також здійснена з допомогою наступних осіб:

- From the NCC-AC: Jennifer Wood, Jacqueline Rainsbury, Carlos Sharpin, Gemma Kothari, Adrian Brown, James Barnard, Christine Pennington, Sue Langham, Artyom Sedrakyán, James Lewsey, Funsho Akinluyi, Susan Murray, Arash Rashidian, Jan van der Meulen, Peter B. Katz and Rifna Aktar.
- The staff and lung cancer guideline development group at the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Jill Cooper – HOPE the College of Occupational Therapists Specialist Section for HIV/AIDS, Oncology, Palliative Care and Education
- Mick Peake- Royal College of the Physicians, for assistance with drafting the section on audit criteria.

**Додаток 10.4****Експерти радники Групи з розробки настанови 2011**

Professor Andrew G Nicholson	Consultant Histopathologist, Royal Brompton and Harefield NHS Trust and Professor of Respiratory Pathology, National Heart and Lung Institute Division of Imperial College School of Medicine, London
Professor Keith Kerr	Consultant Pathologist, Aberdeen Royal Infirmary and Professor of Pulmonary Pathology, Aberdeen University Medical School, Scotland
Dr Doris Rassl	Consultant Histopathologist, Papworth Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge

## Додаток 10.5

### Члени Комітету з перегляду настанови 2011

Комітет з перегляду настанови є незалежним органом, який переглядає процедуру розробки настанови і несе відповідальність за оцінку її якості. Члени Комітету з перегляду настанови включають:

**Dr John Hyslop – Chair**

Consultant Radiologist, Royal Cornwall Hospital NHS Trust

**Mrs Sarah Fishburn**

Lay member

**Mr Kieran Murphy**

Health Economics & Reimbursement Manager, Johnson & Johnson Medical Devices & Diagnostics (UK)

**Dr Ash Paul**

Deputy Medical Director, Health Commission Wales

**Professor Liam Smeeth**

Professor of Clinical Epidemiology, London School of Hygiene and Tropical Medicine

### Члени проектної команди NICE

**Dr Fergus Macbeth**

Director, Centre for Clinical Practice

**Claire Turner**

Guideline Commissioning Manager

**Nicole Elliott**

Associate Director

**Emma Banks**

Guidelines Coordinator

**Anne-Louise Clayton**

Editor

**Barbara Meredith**

Patient Involvement Lead



**Члени Комітету з перегляду настанови 2005**

Комітет з перегляду настанови є незалежним органом, який переглядає процедуру розробки настанови і несе відповідальність за оцінку її якості. Члени Комітету з перегляду настанови включають:

Mr Peter Robb	(Chair) Consultant ENT Surgeon, Epsom and St Helier University Hospitals and The Royal Surrey County NHS Trusts
Joyce Struthers	Patient representative, Bedford
Dr Peter Duncan	Consultant in Anaesthetics and Intensive Care Medicine, Royal Preston Hospital, Preston
Anne Williams	Deputy Director of Clinical Governance, Kettering General Hospital NHS Trust

**Члени Консультативної групи експертів 2007**

Відповідальність консультативної групи експертів полягає в розгляді Настанови з раку легені 2005 року NICE і вирішенні, які теми не вимагають оновлення, а які вимагають часткове оновлення або повне оновлення настанови.

Dr Fergus Macbeth	Director, Centre for Clinical Practice (previously Director NCC-C)
Dr Mike O'Doherty	Consultant in Nuclear Medicine, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London
Dr Jesme Fox	The Roy Castle Lung Cancer Foundation
Dr Mick Peake	Consultant and Senior Lecturer in Respiratory Medicine, Glenfield Hospital, University Hospitals of Leicester NHS Trust.
Mr Ian Hunt	Consultant Thoracic Surgeon, St George's Hospital, London
Barbara Leung	Clinical Nurse Specialist – Lung Cancer, Heartlands Hospital, Birmingham
Dr Martin Muers	Consultant Physician, Leeds General Infirmary
Professor Allan Price	Radiation oncology, University of Edinburgh, Scotland
Denise Silvey	Clinical Nurse Specialist – Lung Cancer, Heartlands Hospital, Birmingham
Dr Fergus Gleeson	Consultant Radiologist, Churchill Hospital, Oxford
Professor Penella Woll	Consultant Medical Oncologist, Weston Park Hospital, Sheffield
Dr Andrew Champion	Centre Manager, National Collaborating Centre for Cancer, Cardiff
Angela Melder	Senior Researcher, National Collaborating Centre for Cancer, Cardiff



