

**Pregledni članak**

**ACTA FAC. MED. NAISS. 2002; 19 (1), 5-11**

Milan H. Rančić

Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu - Knez Selo

# **KARCINOM PLUĆA**

## **- Epidemiologija i pregled terapijskih modaliteta –**

## UVOD

Za maligne epitelne tumore pluća često se koriste sinonimi "plućni karcinom" ili "karcinom bronha". Ova bolest sve više predstavlja centralni problem u pulmologiji. Nejasni i međuzavisni etiološki faktori, tihi i podmukli početak, razudena ali često i nejasna klinička slika, složena dijagnostika, nedostatak visoko specifičnih testova, još uvek ne-dovoljno istražena biologija i povrh svega, slaba delotvornost primenjenih terapijskih postupaka su razlozi aktuelnosti ove bolesti u humanoj patologiji. Zabrinjavajući porast broja obolelih i kratko preživljavanje pacijenata su dodatni faktori kojima se ova bolest nameće kao jedan od imperativnih prioriteta u kliničkoj pulmološkoj praksi. Osim toga, kompleksni i savremen tretman ove bolesti je često nedostupan jer su potrebni visoko edukovan kadar, posebna tehnička opremljenost i znatna materijalna sredstva.

## EPIDEMIOLOGIJA

Karcinom pluća je danas najučestalija neoplazma u svetu. Početkom XX veka stopa incidence duplirana je svake decenije, dok je stopa porasta incidence devedesetih godina XX veka iznosila oko 3% godišnje. Broj novootkrivenih u 1990. g. iznosio je oko 1.04 miliona odnosno 11.8% svih neo-plazmi.

U 2000. godini u USA registrovano je 164 000 novih slučajeva karcinoma bronha i 156 900 smrtnih slučajeva zbog ove bolesti. (2) Svuda u svetu karcinom bronha je najučestaliji karcinom u muškaraca (18% svih kancera). U zemljama EU u strukturi karcinoma u muškaraca iznosi 21 %, ali zbog visoke fatalnosti čak 29% svih smrtnih ishoda od malignih neoplazmi (11). U žena, generalno u svetu, karcinom bronha je na petom mestu po učestalosti, ali stopa incidence ima brži porast nego u muškaraca. Na osnovu dostupnih podataka procenjeno je da je karcinom bronha danas na 10. mestu uzroka smrti u svetu i da uzrokuje oko 1 milion smrtnih ishoda godišnje, a da će 2020 godine biti na petom mestu uzroka smrti. (8)

### Životno doba

U sredinama sa visokom incidencom karcinoma bronha starost je značajan faktor rizika. Incidenca karcinoma bronha za životno doba 75 godina povećava se 30 puta kod žena, a kod muškaraca 90 puta u odnosu na životno doba 35 godina. (11).

### Geografske varijacije

Najveća stopa incidence karcinoma bronha u muškaraca zabeležena je kod populacije crnaca u USA u Nju Orleansu i centralnoj Luisiani (110 i 105 na 100 000 stanovnika godišnje) i na Novom Zelandu (100 na 100 000 stanovnika godišnje) gde je i najveća učestalost u žena (stopa incidence 73/100 000/godišnje). Najniža stopa incidence utvrđena je u nekim delovima Indije (1,3 za muškarce i 0,3 za žene). U EU najvišu stopu incidence imaju zemlje Beneluksa. Obzirom da ne postoje pouzdani epidemiološki podaci o zemljama u razvoju, u kojima je karcinom bronha u znatnom porastu, ne postoji apsolutno jasna slika o regionima najveće učestalosti ove bolesti.

### Faktori rizika

#### Pušenje

Rapidan porast obolevanja od karcinoma bronha u poslednjih 30 godina prati u mnogim svet-skim regionima paralelan trend raširenosti navike pušenja cigareta. U zapadnim zemljama oko 90% karcinoma bronha kod muškaraca i 80% karcinoma bronha kod žena povezano je sa pušenjem (5).

Stopa incidence karcinoma bronha za populaciju ispod 44 god. je osnov za predviđanje trenda kretanja oboljenja u starijoj populaciji u budućnosti.

Po ovom osnovu procenjeno je da će oko 2020. godine najvišu incidencu u EU imati Grčka za muškarce i Holandija za žene, a najnižu u muškoj populaciji Velika Britanija i u ženskoj populaciji Spanija. (11)

Starost u doba početka pušenja cigareta je u funkciji dužine pušenja cigareta, i udruženo povećava rizik sa količinom popušenih cigareta na dan (5). Pušenje cigareta sa visokim sadržajem katrana povećava rizik obolevanja, a upravo izmena navika pušenja i sve veće uživanje cigareta sa niskim sadržajem katrana verovatni su razlog promene učestalosti pojedinih histoloških tipova karcinoma bronha. Adenokarcinom bronha predstavlja najučestaliji histološki tip, uz stalnu tendenciju porasta učestalosti, a što je verovatno uslovljeno pušenjem cigareta sa niskim sadržajem katrana. Pušači ove vrste cigareta imaju potrebu za češćim i dubljim udasima dima, čime su više eksponirani mali disajni putevi, tj. areje gde je primarno ishodište adenokarcinoma.

Prestanak pušenja redukuje rizik razvoja karcinoma bronha, a stepen redukcije zavisi od vremena proteklog od dana prestanka i dužine pušačkog staža do prestanka pušenja. Evidentno smanjenje rizika može se verifikovati tek posle 5 godina od prestanka pušenja. (4)

Pušenje cigareta je manji rizik za nastanak karcinoma kod žena nego kod muškaraca, što naj-verovatnije nije uslovljeno biološkim determinantama, već navikama: žene kasnije počinju sa pušenjem, puše manji broj cigareta i ne inhaliraju duboko dim.

Efekat "pasivnog pušenja" ispoljava se boravkom u sredini aktivnog pušača. U nepušača koji žive sa aktivnim pušačem rizik se uvećava za oko 24%.

Aerozagadenje

Uticaj karcinogena iz životne atmosfere na razvoj karcinoma bronha je kontroverzan i verova-tan pridruženi rizik iznosi 10-1%. Zbog raširenosti navike pušenja cigareta teško je proceniti da li postoji značajan ruralno-urbani gradijent, ali postoje sugestije da život u urbanoj sredini uvećava rizik.

Azbest

Karcinogeni uticaj azbestnih vlakana u razvijenom svetu redukovan je na minimum izbegavanjem tehnoloških rešenja koja zahtevaju primenu azbesta. Kao faktor rizika azbest deluje ili izolovano ili indukujući plućnu fibrozu.

Radon

Raspadni produkti radona su alfa partikule koje inhalirane imaju karcinogeni efekat. Dugotrajna ekspozicija radonu (kod minera, loše ventilisani tuneli i prostorije) povećava rizik za karcinom bronha bez obzira na pušački status.

Agensi radne sredine

Inhalacija silicijumske prašine povećava rizik za razvoj karcinoma bronha, čak i bez razvoja plućne fibroze. U ospba eksponiranih visokim koncentracijama hlormetiletra češće se javlja mikroce-lularni karcinom, a zavisno od kumulativne ek-spozije relativni rizik za karcinom bronha u radnika sa hromom, niklom i arsenom kreće se od 1-8. Ek-spozicija aromatičnim ugljovodonicima pri industrijskim procesima uvećava relativni rizik 15 puta u odnosu na neeksponirane osobe (11).

Dijeta

Proučavanje uticaja pojedinih vrsta dijeta na različite stadijume karcinogeneze fokusiran je na interesovanje o značaju antioksidanasa u ishrani. Pušači generalno manje konzumiraju povrće i voće bogato antioksidansima. Saglasno tome, osobe sa ishranom bogatom voćem i povrćem imaju oko 50% manji rizik za karcinom bronha (6). Sa druge

strane, nije dokazano da dopunska protektivna terapija beta karotinima, vitaminom E i retinolom prevenira razvoj karcinoma bronha.

Udruženi rizik

Procenom uticaja udruženih faktora rizika procenjuje se daje u razvijenim zapadnim zemljama 80-90% karcinoma bronha uslovljeno pušenjem, oko 10% karcinogenima iz radne sredine, radonom oko 2-5% i "pasivnim pušenjem" oko 1%.

*Prethodne plućne bolesti*

Posledice prethodnih plućnih bolesti udružene su sa povećanjem rizika za razvoj karcinoma bronha. Difuzna pulmonalna fibroza, lokalno stvaranje ožiljaka kod tuberkuloze ili apscesa pluća mogu dovesti do razvoja karcinoma bronha, dok je udruženo hronične opstruktivne bolesti pluća i karcinoma bronha povezana istim glavnim faktorom rizika-pušenjem cigareta.

Genetski faktori

Nedvosmislen uticaj genetskih faktora u nastanku karcinoma bronha ogleda se u činjenici da samo 10-15% pušača oboli od ove bolesti. Relativni rizik razvoja bolesti za osobu iznosi oko 2,4 ako postoji bliski rođak oboleo od ove bolesti, dok, ako je jedan od roditelja oboleo relativni rizik iznosi 5. Međutim, epidemiološka i genetska ispitivanja nisu utvrdila genetske prediktivne faktore za nastanak bolesti (1).

Preživljavanje

Preživljavanje pacijenata zavisi prvenstveno od stadijuma bolesti u vreme dijagnoze, ali takođe i od starosti pacijenta, pola i od histološkog tipa tumora. Jednogodišnje, trogodišnje i petogodišnje preživljavanje za obolele muškarce u Evropi iznosi 31,11 odnosno 10%, a za obolele žene 29,13 odnosno 11%. (11)

KLINIČKI ASPEKTI

Patohistološka dijagnoza

Patohistološka dijagnoza karcinoma bronha je osnov izbora terapijskog modaliteta. Klasifikacija tumora nekada je vrlo teška iz sledećih razloga:

1. mali uzorci tkiva dobijeni obično fleksibilnim bronhoskopom
2. uzorci dobijeni sa margina tumora
3. znatna heterogenost bronhijalnih karcinoma
4. ocena biologije tumora samo na osnovu stepena diferencijacije tumora

Klasifikacija epitelijalnih tumora pluća (WHO) (13)

*Preinvazivne lezije* Skvamozna displazija (carcinoma in situ) Atipična adenomatozna hiperplazija Difuzna idiopatska pulmonalna hiperplazija neuroendokrinih ćelija *Invazivne maligne lezije* Skvamozni (epidermoidni) karcinom Varijante

Papilarni

Svetlih ćelija

Malih ćelija

Bazalod

Mikrocelularni karcinom Varijante

Kombinovani mikrocelularni karcinom

Adenokarcinom Acinarni Papilarni

Bronhoalveolarni

Nemucinozni (tip Clara ćelija/ pneumocit tipII) tip Mucinozni (peharaste ćelije) tip Mikstni mucinozni i nemucinozni (Clara ćelije/ tipII pneumocit i peharaste ćelije) tip ili tip neodređenih ćelija Solidni adenokarcinomi sa formiranjem mucina

Solidni adenokarcinom sa mikstnim subtipovima Varijante

Dobro diferentovan fetalni

adenokarcinom  
 Mucinozni (colloid) adenokarcinom  
 Mucinozni cistadenokarcinom  
 Signet ring adenokarcinom  
 Adenokarcinom svetlih ćelija  
 Makrocelularni karcinom Varijante  
 Neuroendokrini karcinom velikih ćelija  
 Kombinovani neuroendokrini karcinom velikih ćelija  
 Basaloid karcinom  
 Karcinom sličan limfoepiteliomu  
 Karcinom svetlih ćelija  
 Karcinom velikih ćelija sa rhabdoid fenotipom  
 Adenoskvamozni karcinom  
 Karcinomi sa pleomorfnim, sarkomatoidnim ili sa sarkomatoznim elementima  
 Karcinom sa vretenastim ili gigantskim ćelijama  
 Pleomorfni karcinom Karcinom vretenastih ćelija Karcinom gigantskih ćelija  
 Karciosarkom Pulmonalni blastom Karcinoid  
 Tipičan karcinoid Atipičan karcinoid Karcinomi tipa pljuvačnih žlezdi  
 Mukoepidermoidni karcinom Adenoidni cistični karcinom Drugi  
 Neklasifikovani karcinomi Obzirom na biologiju tumora, potencijal rasta i diferencijacije, sklonost ka metastaziranju i odgovor na primenjeni tretman u kliničkom radu je značajna podela karcinoma bronha na mikrocelularni karcinom (SCLC) i nemikrocelularni (NSCLC).

#### OSNOVE KLINIČKOG PRISTUPA KARCINOMU BRONHA

##### *NEMIKROCELULARNI KARCINOM BRONHA*

Potrebno je diferencirati patohistološki tip na uzorcima tumora koji su dobijeni invazivnom pul-mološkom ili hirurškom metodom.

Klinička ispitivanja i procedura određivanja stadijuma

Pored detaljne anamneze, fizičkog pregleda i radiološkog ispitivanja potrebno je uraditi CT to-

raksa i gornjeg abdomena, a u slučajevima gde se na osnovu neurološkog pregleda posumnja na meta promene u mozgu uraditi CT mozga ili NMR mozga.

U slučajevima verifikovanja limfnih nodusa u medijastinumu koji su veći od 1 cm po kratkoj transverzalnoj osi za pacijente sa potencijalno resektabilnim tumorom, neophodna je medijastinoskopija sa biopsijom. Scintigrafija skeleta je neophodna u simptomatskih pacijenata sa povišenim vrednostima al-kalne fosfataze i kalcijuma u serumu. U pacijenata sa potencijalno resektabilnim tumorom ukoliko se CT-om abdomena verifikuju izolovane promene u jetri ili suprarenalnim žlezdama potrebno je uraditi biopsiju.

Staging proceduru i klasifikaciju stadijuma izvršiti na osnovu revidirane TNM klasifikacije (7).

##### TERAPIJSKI MODALITETI:

- Okultni NSCLC (T<sub>x</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>)

Ponovljenim radiografijama pluća i bronho-skopijom potrebno je verifikovati lokalizaciju i prirodu tumora. Tretman tumora biće uslovljen stadiju-mom tumora.

- Stadijum 0 NSCLC (T<sub>is</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>)

Carcinoma in situ je neinvazivni tumor, te je terapija izbora hirurška resekcija. Međutim često se verifikuje drugi primarni plućni tumor. Alternativno moguće je primeniti endoskopsku fotodinamičku terapiju.

- Stadijum I NSCLC (T, N<sub>0</sub> M<sub>0</sub> ili T<sub>2</sub> N<sub>0</sub> M)

- Hirurški tretman je terapija izbora (lobektomija, segmentna, wedge ili sleeve resekcija)
- Kutativna radioterapija za resektabilne tumore, ali sa kontraindikacijama za operaciju
- Adjuvantna radioterapija ili hemioterapija posle resekcije (evaluacija efekta u kliničkim trajalima)
- Adjuvantna hemioprevencija (samo u kliničkim trajalima)
- Endoskopska fotodinamička terapija (samo za selektovane pacijente stadijuma T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>)
- Stadijum II NSCLC (T<sub>2</sub> N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>, T<sub>2</sub> N<sub>1</sub>, M<sub>0</sub>, T<sub>3</sub> N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>)
- Lobektomija (ili segmentna, vvedge ili sleeve) resekcija
- Kurativna radioterapija za potencijalno resektabilne tumore sa kontraindikacijama za operaciju
- Adjuvantna radioterapija ili hemioterapija (u kliničkim trajalima)
- Stadijum IIIA NSCLC (T<sub>1</sub>, N<sub>2</sub> M<sub>0</sub>, T<sub>2</sub> N<sub>1</sub>, M<sub>0</sub>, T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>3</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>)

- Hirurška resekcija kod strogo selektovanih slučajeva
- Preoperativna hemioterapija za resektabilne tumore (9)
- Postoperativna radioterapija
- Izolovana primena radioterapije za neoperabilne tumore (bolesnici sa kontraindikacijama za hiruršku intervenciju)
- Stadijum IIIB NSCLC (T<sub>4</sub> ili N<sub>3</sub>; M<sub>0</sub>)
- Izolovana primena radioterapije ◦ Izolovana primena hemioterapije bazirane na cisplatinским protokolima
- Kombinovana primena hemioterapije i radioterapije (konkurentski, sekvencijalno ili alterirajući)
- Stadijum IV NSCLC (bilo koji T, bilo koji N, M<sub>1</sub>)
- Hemioterapija (protokoli bazirani na cisplatinu imaju sličan efekat na preživljavanje: cisplatin, vinblastin, mitomicin cisplatin, vinorelbin cisplatin, paclitaxel cisplatin, gemcitabin carboplatin, paclitaxel
- Palijativna radioterapija za lokalnu, simptomatsku kontrolu tumora
- Superior sulcus tumor (T<sub>3</sub> N<sub>0</sub> ili N<sub>1</sub>; M<sub>0</sub>)
- Radioterapija i hirurški tretman
- Radioterapija
- Hirurška resekcija (izolovano samo za selektovane slučajeve)
- Hemioterapija u kombinaciji sa drugim modalitetima
- Brachiradioterapija
- Kombinovani modaliteti (samo u kliničkim trajalima)
- Tumori zida toraksa (T<sub>3</sub> N<sub>0</sub> ili N<sub>1</sub> M<sub>0</sub>) ◦ Hirurška resekcija
- Hirurška resekcija i radioterapija
- Radioterapija
- Hemioterapija u kombinaciji sa drugim modalitetima
- Rekurentni NSCLC
- Sekundarna hemioterapija
- Izolovana palijativna radioterapija
- Hirurška resekcija izolovanih moždanih meta promena (strogo selektovani slučajevi)
- Endobronhijalna laser terapija ili brachiradioterapija
- Kontrola pacijenata
- Evaluacija odgovora posle 2-3 ciklusa hemioterapije
- Kod pacijenata sa primenjenim kurativnim tretmanom kontrolni pregledi na 3 meseca u toku 2 godine i na 6 meseci nadalje.

## MIKROCELULARNI KARCINOM

Patohistološku verifikaciju bolesti potrebno je izvršiti na uzorcima tumora koji su dobijeni invazivnom pulmološkom ili hirurškom procedurom.

Klinička obrada pacijenta podrazumeva pored detaljne anamneze i fizičkog pregleda, radiografi-sanje pluća, ehosonografski pregled abdomena, CT pregled toraksa i gornjeg abdomena, hematološke analize, laboratorijske parametre funkcije jetre i bubrega, elektrolitni status i LDH.

U slučajevima sumnje na postojanje meta promena kod selektovanih pacijenata potrebno je uraditi scintigrafiju skeleta, CT mozga ili biopsiju kostne srži. Potvrđivanjem jedne lokalizacije meta promene isključuje se neophodnost sprovođenja ostalih testova za verifikaciju metastaza.

Klasifikacija stadijuma bolesti vrši se na osnovu sistema preporučenog od strane Veterans Ad-ministration Lung Cancer Group (10). Opisuju se dva osnovna stadijuma bolesti:

- Ograničena bolest (limited disease-LD) - ako je bolest ograničena na jedan hemitoraks uključujući i zahvatanje ipsilateralnih hilarnih, medijastinalnih i supraklavikularnih limfnih nodusa. Pacijenti sa ipsi-lateralnim pleuralnim izlivom i bez dokaza malignih ćelija u izlivu, svrstavaju se u ovu grupu.

Proširena bolest. (extensive disease-ED) - ako je bolest proširena izvan granica ograničenog stadijuma, uključujući i ipsilateralne pulmonalne meta i maligni pleuralni izliv.

Iako je ova klasifikacija široko prihvaćena, ne postoji opšti konsenzus oko kategorisanja zahvaćenih kontralateralnih medijastinalnih i supraklavikularnih limfnih nodusa, a ni prisustvo ipsilateralnog izliva nije uniformno kategorisano. Preporučeno je da se zahvaćenost kontralateralnih hilarnih, medijastinalnih i supraklavikularnih nodusa klasifikuje kao ograničena bolest, jer u tim slučajevima postoji bolji terapijski odgovor i bolja prognoza nego u prisustvu udaljenih metastaza. (10) Iz tih razloga je izvršena revizija u definiciji LD i ED:

LD-predstavlja stadijum bolesti kada se tumor unutar jednog hemitoraksa i proširenje na medijasti-num i supraklavikularni region može obuhvatiti jednim prihvatljivim iradiacionim poljem

ED-predstavlja stadijum bolesti kada je tumor tako proširen da ne može biti kategorisan kao LD. Prisustvo udaljenih metastaza, plućnih metastaza i malignog pleuralnog izliva uvek se klasifikuje kao ED. (3)

### TERAPIJSKI MODALITETI

• Ograničena bolest (LD) ° Hemioterapija primenom standardnih protokola u trajanju 4-6 ciklusa

etopozid, cisplatin ciklofosamid, doksorubicin, vincristin ° Kombinovana (konkurentna ili sekvenci-jalna primena hemioterapije i radioterapije)

etopozid, cisplatin + 40-45 Gy . radioterapije

etopozid, cisplatin, vincristin + • 40-45 Gy radioterapije

° Profilaktička kranijalna iradijacija za pacijenta sa kompletnim odgovorom na primenjenu terapiju ° *Terapijski modaliteti u procesu evaluacije*

- primena novih lekova

- varijacije doza lekova u okviru : *postojecih hemioterapijskih*

- protokola

- hirurska resekcija primarnog tumora

- novi rezimi i tehnike radioterapije

- podesavanje vremena iradijacije • Proširena bolest (ED)

- Hemioterapija (protokoli sa slicnim ucinkom na prezivljavanje)
  - ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin
  - ciklofosamid, doksorubicin, ' etopozid
  - etopozid+cisplatin ili karboplatin
  - ifosfamid, karboplatin, etopozid
- Radioterapija meta promena (mozak, epi-duralna meta, kosti) za koje se ne ocekuje promptna palijacija hemioterapijom
- *Terapijski modaliteti u procesu evaluacije*
  - primena novih lekova
  - intenziviranje doze lekova, visoke doze lekova
  - alternativni protokoli
- Rekurentni SCLC
- Hemioterapija kod tumora prethodno senzi-tivnih na hemioterapiju
- Palijativna radioterapija
- Lokalna palijacija (endobronhijalna radioterapija, laser ili stant)
- Kontrola pacijenata
- najmanje na kraju primenjenog tretmana ◦ kontrolni pregledi na 3-6 meseci ili kod pojave simptoma.

#### ZAKLJUČAK

Karcinom bronha u aktuelnoj pulmoloskoj praksi predstavljen je brojnim problemima koji predstavljaju izazov sa aspekta i strucnog i naucnog rada. Epidemioloski trend ove bolesti je definisan u razvijenim zemljama, a podaci iz zemalja u razvoju jos uvek su nepotpuni i cesto nepouzdati. Patohistoloska klasifikacija tumora pluca pretrpela je poslednjih godina znacajne izmene, ali je u toku njeno dalje usavršavanje obzirom na veliku heterogenost tumora. U terapijskom pogledu cine se napori da se terapijski postupci standardizuju i postignu prihvatljiv i univerzalan konsenzus, a klinickim studijama intenzivno se evaluiraju standardi i novi protokoli lecenja.

#### LITERATURA

1. Braun M.M., Caporaso N.E., Page W.F., Hoover R.N., Genetic component of lung cancer: cohort study of twins, Lancet, 1994, 344: 440.
2. Cancer facts and figures, 2000. Atlanta: American Cancer Society, 2000.
3. Ihde D., Souhami B., Comis R., et al., Small cell lung cancer, Lung Cancer, 1997, 17(suppl 1): S19-S21.
4. Lange P., Vestbo J., Lung cancer in Annesi-Maesano I., Gulsvik A., Viegi G., Respiratory Epidemiology in Europe, European Respiratory Monograph, 2000, 5 (monograph 15):92-104.
5. Lange P., Nyboe J., Jensen G., Schnohr P., Ap-pleyard M., Relation of the type of tobacco and inhalation pattern to pulmonary and total mortality, Eur. Respir. J., 1992,5: 111-1117.
6. Morabia A., Wynder E. L., Dietary habits of smokers, people who never smoked and exsmokers, Am J Clin Nutr, 1990, 52: 933-937.



7. Mountain C.F., Revisions in the International System for Staging Lung Cancer, *Chest*, 1997, 111(6): 1710-1717.
8. Murray C. J. L., Lopez A. D., Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease, *Lancet*, 1997, 349:1498-1504.
9. Rosell R., Gomez-Codina J., Camps C. et al., A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer, *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330: 153-158.
10. Scagliotti G.V., Symptoms, signs and staging of lung cancer, in Spiro S.G., *Lung Cancer*, European Respiratory Monograph, 2001, 6 (monograph 17): 86-119.
11. Skuladottir H., Olsen J. H., Epidemiology of lung cancer, in Spiro S.G., *Lung Cancer*, European Respiratory Monograph, 2001, 6 (monograph 17): 1-11 .
12. Stahel R.A., Ginsberg R., Havemann K. et al., Staging and prognostic factors in small cell carcinoma of the lung. Consensus report. *Lung Cancer*, 1989, 5: 119-116.
13. Travis W.D., Colby T.D., Corrin B., Histologic typing of lung and pleural tumors- The World Health Organization (WHO) classification of lung cancer 1999 (rev. 10 October 1998). Geneva: World Health organization, 1999.

