جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت درمان

دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای سلامت

راهنمای بالینی

تشخیص و درمان

سرطان ریه غیر سلول کوچک

پاییز ۱۳۹۸

تهیه و تدوین:

- دکتر قاسم جان بابایی
- دکتر مهدی شادنوش
- دکتر علی قنبری مطلق
- دکتر نسرین بیات
- دکتر لیلا مودب شعار
- دکتر فرزانه اشرفی
- دکتر مایسا یمرلی
- دکتر برنا فرازمند
- دکتر آذین احمری
- مهندس مصطفی خوش آبی

سایر همکاران (به ترتیب حروف الفبا):

دکتر رضا ارشادی	دکتر مرتضی طباطبایی فر
دکتر پیام آزاده	دکتر عزیز الله عباسی دزفولی
دکتر فاطمه اصفهانی	دکتر محمد رضا عسگری
دکتر علیرضا باری	دکتر علی قربانی عبدگاه
دکتر علی باسی	دکتر احمد مافی
دکتر مسعود بقایی ودجی	دکتر محمد علی مشهدی
دکتر سیدرضا ثاقبی	دکتر مهرزاد میرزانیا
دکتر ابوالقاسم دانشور	دکتر حمید رضا میرزایی
دکتر شهاب رفیعیان	دکتر محمد واعظی
دکتر فرهاد سمیعی	دکتر حسین یحیی زاده
دکتر شراره سیفی	دکتر شقایق حساس یگانه

تحت نظارت فنی:

گروه استانداردسازی و تدوین راهنماهای سلامت

دفتر ارزیابی فن آوری، استانداردسازی و تعرفه سلامت

دکتر عبدالخالق کشاورزی، فرانک ندرخانی و دکتر مریم خیری

کلیات

- **گروه هدف راهنمای بالینی:** گروه هدف این راهنما، پزشکان عمومی، متخصص رادیوتراپی انکولوژی، فوق تخصص خون و سرطان بالغین، متخصص جراحی، فوق تخصص جراحی توراکس، رادیولوژی و پزشکی هسته ای در بخش های دولتی، عمومی غیردولتی و خصوصی است.
- **مستندات مرتبط با این راهنما:** برخی از موارد مرتبط با این راهنمای بالینی، از جمله در خصوص تعریف مراکز منتخب و تیم چند تخصصی نیازمند ارجاع به مستندات دیگر از جمله مستند سطح بندی خدمات سرطان است.
- **پیشینه:** سرطان ریه با تعداد بروز بیش از ٦ هزار نفر سالیانه و میزان بروز استاندارد شده سنی ۵,۲ نفر از هر صد هزار نفر در سال در جامعه زنان و ۱۲,۷ نفر از هر صد نفر هزار نفر در جامعه مردان، ششمین سرطان در زنان ایرانی و پنجمین سرطان مردان ایرانی است. این سرطان با مرگ بیش از ۱۸۰۰ نفر در سال سومین علت مرگ ناشی از سرطان را در زنان و با مرگ بیش از ٤٢٠٠ نفر در سال، دومین علت مرگ ناشی از سرطان را در مردان تشکیل می دهد.
- **حقوق بیمار و خانواده:** در هر مرحله از خدمات تشخیصی و درمانی، لازم است ارائه دهندگان خدمت در خصوص سودمندی و زیان مندی خدمات، توضیحات لازم را به بیمار و خانواده وی ارائه دهند.

راهنمای بالینی تشخیص و درمان سرطان ریه غیر سلول کوچک (NSCLC) در قسمت های زیر ارائه می شود:

- **تعاریف**
- **مرحله بندی**
- **تشخیص و ارزیابی**
- **طرح کلی درمان بر اساس مرحله بیماری (Treatment Outline)**
- **درمان های اختصاصی**
  - ✓ جراحی
  - ✓ رادیوتراپی
  - ✓ شیمی درمانی
- **پیگیری های پس از درمان قطعی**

تعاریف

- **غیر قابل جراحی (Inoperable)**: تومورهایی که به علت شرایط بالینی بیمار (از جمله بیماری های همزمان)، امکان جراحی آنها وجود ندارد.
- **غیر قابل برداشت (Unresectable)**: تومورهایی که به علت مشخصات تومور (از جمله چسبندگی به ارگان های مجاور)، امکان جراحی آنها وجود ندارد.
- **توصیه می شود:** مواردی که بر اساس شواهد علمی و اجماع نظرات خبرگان، انجام (یا عدم انجام) مداخله یا اقدامی، الزام آور است.
- **بنا به صلاحدید پزشک (تیم چند تخصصی) توصیه می شود:** مواردی که بر اساس شواهد علمی و اجماع نظرات خبرگان، انجام (یا عدم انجام) مداخله یا اقدامی، الزام آور است اما به دلیل شرایط خاص هر بیمار یا تومور یا در دسترس بودن امکانات، قابل تعمیم به همه شرایط نیست. بنابراین با وجود توصیه راهنمای بالینی (گایدلاین)، نظر پزشک یا تیم چند تخصصی بر اساس شرایط می تواند در انجام (یا عدم انجام) آن اقدام لحاظ شود.
- **پیشنهاد می شود:** مواردی که بر اساس شواهد علمی و اجماع نظرات خبرگان، انجام (یا عدم انجام) مداخله یا اقدامی، الزام آور نیست اما پیشنهاد می شود.
- **بنا به صلاحدید پزشک (تیم چند تخصصی) پیشنهاد می شود:** مواردی که بر اساس شواهد علمی و اجماع نظرات خبرگان، انجام (یا عدم انجام) مداخله یا اقدامی، پیشنهاد می شود اما به دلیل شرایط خاص هر بیمار یا تومور یا در دسترس بودن امکانات، قابل تعمیم به همه شرایط نیست. بنابراین با وجود پیشنهاد راهنمای بالینی (گایدلاین)، نظر پزشک یا تیم چند تخصصی بر اساس شرایط می تواند در انجام (یا عدم انجام) آن اقدام لحاظ شود.
- **توصیه نمی شود:** مواردی که بر اساس شواهد علمی و اجماع نظرات خبرگان، انجام (یا عدم انجام) مداخله یا اقدامی، ممنوع است.
- **مراکز منتخب**: مطابق مستند سطح بندی خدمات سرطان خواهد بود.
- **تیم چند تخصصی**: مطابق مستند سطح بندی خدمات سرطان خواهد بود.

مرحله بندی سرطان ریه غیر سلول کوچک (NSCLC)

- بر مبنای AJCC cancer staging 2017

T	توضیحات
TX	تومور اولیه قابل ارزیابی نیست یا وجود سلول های بدخیم در خلط یا شستشوی برونشیال بدون ضایعه قابل مشاهده در برونکوسکوپی یا تصویربرداری
T0	عدم وجود تومور اولیه
TIS	کارسینوم درجا (insitu) کارسینوم اسکواموس درجا (SCIS) آدنوکارسینوم درجا (AIS): آدنوکارسینوم با الگوی خالص لیپیدیک (Pure Lipidic Pattern)، بزرگترین قطر کمتر و مساوی ۳ سانتی متر
T1	تومورهای با قطر کمتر از ۳ سانتی متر، پوشیده شده توسط پلور احشایی یا ریه، و هیچ شواهد برونکوسکوپیک مبنی بر تهاجم، پروگزیمال تر از لوبار برونکوس، وجود ندارد (در برونکوس اصلی نیست)
	T1mi: آدنوکارسینوم با حداقل تهاجم: آدنوکارسینوم با بزرگترین قطر کمتر یا مساوی ۳ سانتی متر با الگوی بارز لیپیدیک (Predominantly Lipidic Pattern) و تهاجم با قطر کمتر یا مساوی ۵ میلی متر
	T1a: تومور با بزرگترین قطر کمتر یا مساوی ۱سانتی متر. تومورهای سطحی و گسترش یابنده (spreading) با هر اندازه ای که قسمت تهاجمی آن محدود به دیواره برونشیال باشد و ممکن است به قسمت ابتدایی برونکوس اصلی گسترده شود (هر چند این نوع تومورها ناشایع هستند).
	T1b: تومور با بزرگترین قطر بیشتر از ۱ سانتی متر اما کمتر یا مساوی ۲ سانتی متر
	T1c: تومور با بزرگترین قطر بیشتر از ۲ سانتی متر اما کمتر یا مساوی۳ سانتی متر
T2	تومور بیشتر از ۳ سانتی متر اما کمتر و مساوی ۵ سانتی متر و یا در بر داشتن یکی از نماهای زیر: ۱- درگیری برونکوس اصلی اما بدون درگیری کارینا (صرف نظر از فاصله تا کارینا) ۲-تهاجم به پلور احشایی (PL1 و PL2) ۳-همراهی با اتلکتازی یا پنومونیت انسدادی که به ناحیه ناف ریه گسترش یابد، درگیرکننده تمام یا قسمتی از ریه
	T2a: تومورهای با بزرگترین قطر بیشتر از ۳ سانتی متر اما کمتر یا مساوی ٤ سانتی متر
	T2b: تومورهای با بزرگترین قطر بیشتر از ٤ سانتی متر اما کمتر یا مساوی ۵ سانتی متر
T3	تومورهای با بزرگترین قطر بیشتر از ٤ سانتی متر اما کمتر یا مساوی ۵ سانتی متر، یا تهاجم مستقیم به یکی از موارد زیر: پلور جداری (PL3)، دیواره قفسه سینه شامل تومورهای سوپریور سولکوس، عصب فرنیک، پریکارد جداری، ندول یا ندول های تومورال جدا در همان لوب درگیر توسط تومور اولیه
T4	تومور با اندازه بیشتر از ۷ سانتی متر و یا هر اندازه ای با درگیری یک یا بیشتر از موارد زیر: دیافراگم، مدیاستن، قلب، عروق بزرگ، تراشه، عصب راجعه لارنژیال، مری، جسم مهره، کارینا، ندول یا ندول های تومورال جدا در لوب همان طرف ولی متفاوت از لوب درگیر توسط تومور اولیه

N	توضیحات
Nx	غدد لنفاوی ناحیه (Regional) قابل ارزیابی نیست
N0	عدم وجود متاستاز در غدد لنفاوی ناحیه (Regional)
N1	متاستاز در غدد لنفاوی پری برونشیال همان طرف و یا در غدد لنفاوی ناف ریه همان طرف، و غدد داخل ریوی شامل درگیری با گسترش مستقیم
N2	متاستاز در غدد لنفاوی همان طرف مدیاستن و یا ساب کارینا
N3	متاستاز در غدد لنفاوی طرف مقابل مدیاستن، ناف ریه، اسکالن همان طرف یا طرف مقابل یا غدد لنفاوی سوپراکلاویکولار

M	توضیحات
MX	متاستاز دوردست قابل ارزیابی نیست
M0	عدم وجود متاستاز دوردست
M1	متاستاز دوردست
	M1a: ندول های تومورال جدا در لوب طرف مقابل؛ تومور با ندول پلور یا پریکارد یا افیوژن بدخیم پلور یا پریکارد M1b: متاستاز منفرد خارج توراسیک در یک ارگان (شامل درگیری غده منفرد غیر ناحیه ای) M1c: متاستاز متعدد خارج توراسیک در یک یا چند ارگان

M	N	T	Stage
M0	N0	TX	Occult Carcinoma
M0	N0	Tis	Stage 0
M0	N0	T1mi	Stage IA1
M0	N0	T1a	
M0	N0	T1b	Stage IA2
M0	N0	T1c	Stage IA3
M0	N0	T2a	Stage IB
M0	N0	T2b	Stage IIA
M0	N1	T1a	Stage IIB
M0	N1	T1b	
M0	N1	T1c	
M0	N1	T2a	

M	N	T	Stage
M0	N1	T2b	
M0	N0	T3	
M0	N2	T1a	Stage IIIA
M0	N2	T1b	
M0	N2	T1c	
M0	N2	T2a	
M0	N2	T2b	
M0	N1	T3	
M0	N0	T4	
M0	N1	T4	
M0	N3	T1a	Stage IIIB
M0	N3	T1b	
M0	N3	T1c	
M0	N3	T2a	
M0	N3	T2b	
M0	N2	T3	
M0	N2	T4	
M0	N3	T3	Stage IIIC
M0	N3	T4	
M1a	Ant N	Any T	Stage IVA
M1b	Ant N	Any T	
M1c	Ant N	Any T	Stage IVB

تشخیص و ارزیابی سرطان ریه غیر سلول کوچک (NSCLC)

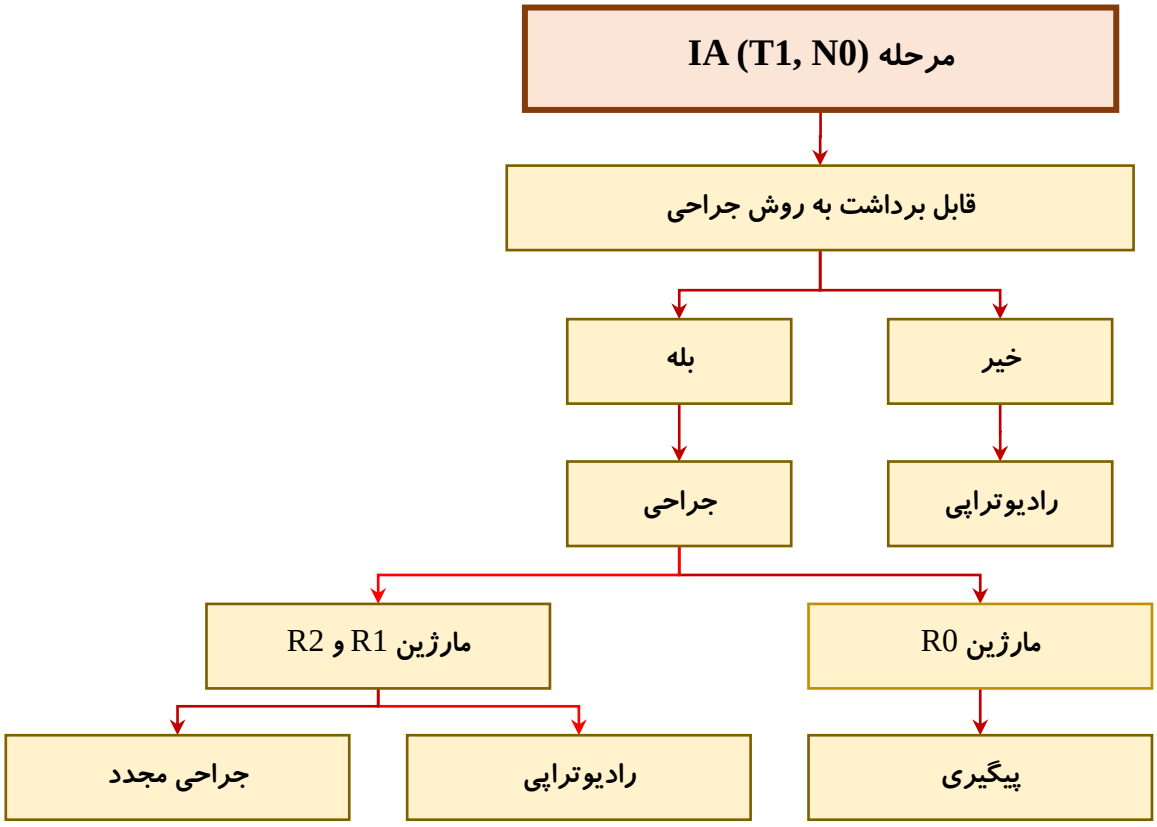
- آزمایش CBC و بیوشیمی پس از قطعی شدن تشخیص، توصیه می شود.
- مشاوره ترک سیگار و در صورت لزوم درمان دارویی پیشنهاد می شود.
- سی تی اسکن قفسه سینه با کنتراست توصیه می شود.
- سی تی اسکن شکم با کنتراست جهت تشخیص متاستازهای کبدی و آدرنال توصیه می شود.
- سی تی اسکن لگن با کنتراست در صورت صلاحدید پزشک توصیه می شود.
- ام آر آی شکم و لگن با کنتراست در مواقعی که سی تی اسکن در دسترس نیست یا به هر دلیلی ممنوعیت داشته باشد، بنا به صلاحدید پزشک توصیه می شود.
- سونوگرافی شکم (کبد) در موارد زیر توصیه می شود:
  - ✓ سی تی اسکن یا MRI در دسترس نباشد.
  - ✓ سی تی اسکن یا MRI به هر دلیلی ممنوعیت داشته باشد.
  - ✓ به عنوان بررسی تکمیلی بنا به صلاحدید پزشک
- انجام PET-CT در صورت در دسترس بودن بنا به صلاحدید پزشک درمانگر پیشنهاد می شود.
- انجام ام آرآی مغزی با کنتراست در بیماران بدون علامت صرفا در مرحله III و IV و همه بیماران علامتدار توصیه می شود.
- برونکوسکوپی پیش از جراحی در همه بیمارانی که کاندید جراحی هستند، توصیه می شود.
- تکرار برونکوسکوپی توسط جراح پیش یا حین جراحی بنا به صلاحدید پزشک جراح پیشنهاد می شود.
- ارزیابی مدیاستن در موارد زیر توصیه می شود:
  - ✓ در بیمارانی که درگیری مدیاستن در سی تی اسکن یا PET-CT وجود دارد
  - ✓ در بیماران کاندید جراحی با تومور مرکزی که در تصویربرداری (سی تی اسکن یا PET-CT) شواهدی از بیماری مدیاستن ندارند
  - ✓ در بیماران مبتلا به سرطان ریه کاندید جراحی با تومور های بزرگتر از ۵ سانتی متر که در تصویربرداری (سی تی اسکن یا PET-CT) شواهدی از بیماری مدیاستن ندارند
- در بیمارانی که درگیری مدیاستن در سی تی اسکن به صورت وجود غدد لنفاوی بهم چسبیده غیر قابل افتراق extensive mediastinal infiltration وجود داشته باشد، ارزیابی مدیاستن توصیه نمی شود.
- اسکن استخوان (در صورت عدم انجام PET-CT)، در بیماران بدون علامت بالینی صرفا در صورت افزایش کلسیم یا آلکالن فسفاتاز و همه بیماران علامتدار توصیه می شود.
- اندازه گیری آزمایشات عملکردی ریوی (PFT) در بیمارانی که کاندید جراحی هستند، توصیه می شود.

- انجام CPET (Cardiopulmonary exercise testing) و DLCO (Diffusing Capacity for Carbon Monoxide) بر اساس نتایج PFT و صلاحدید پزشک پیشنهاد می شود.
- ارزیابی موتاسیون EGFR (اگزون ۱۸ تا ۲۱) در بیماران زیر توصیه می شود:
  - ✓ بیماران مبتلا به سرطان ریه از نوع آدنوکارسینوم و در مرحله متاستاتیک و پیشرفته موضعی (مرحله سه بدون امکان درمان قطعی)
  - ✓ بیماران مبتلا به سرطان ریه از نوع اسکواموس و در مرحله متاستاتیک که سیگاری نیستند.
  - ✓ بیماران با عدم سابقه مصرف دخانیات در پانزده سال گذشته

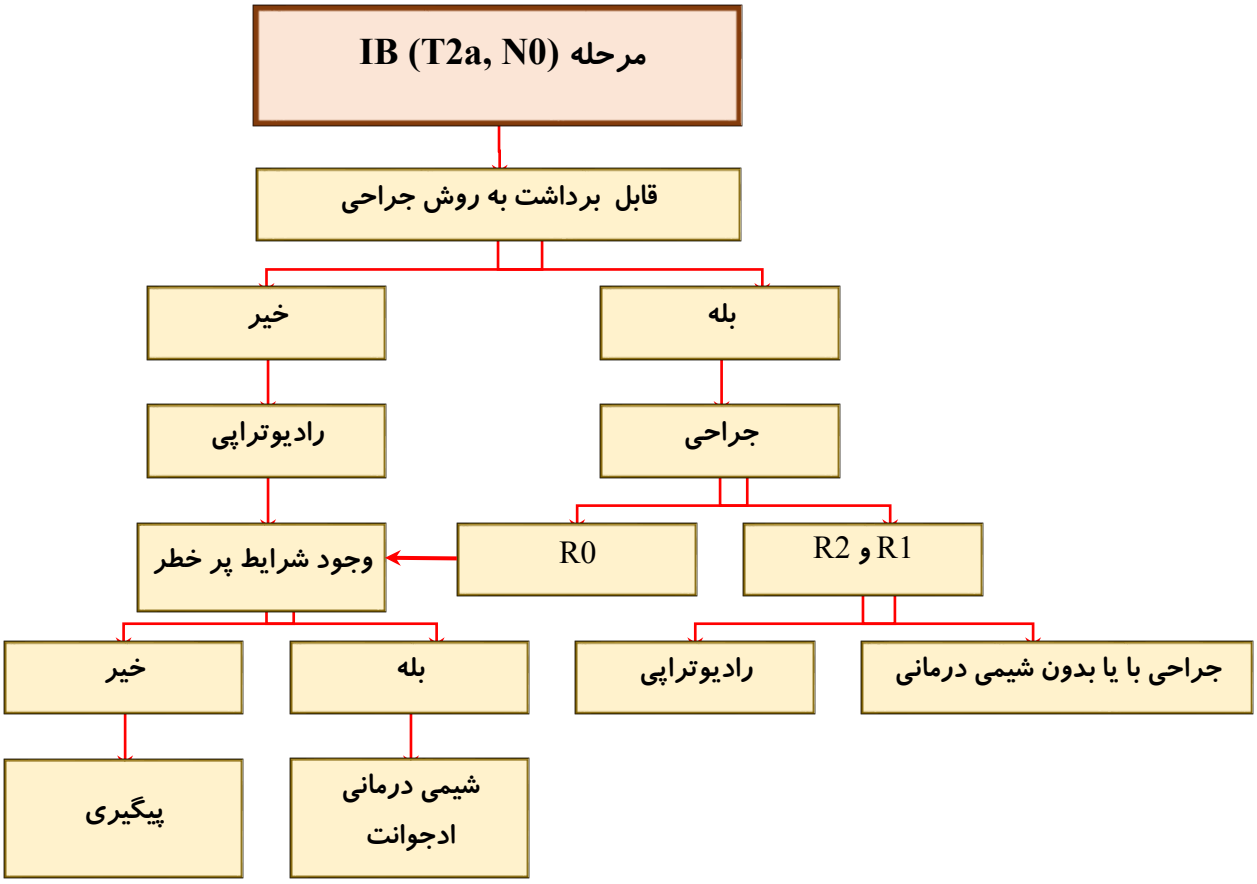
- در صورت وجود تک متاستاز در مدالیته های تصویربرداری، اثبات متاستاز با بیوپسی توصیه می‌شود (در مواردی که نمونه‌برداری امکان‌پذیر نیست، نامه پزشک درمان‌گر مبنی بر عدم امکان نمونه‌برداری ارائه گردد)
- درصورت وجود متاستاز متعدد در تصویربرداری، انجام نمونه برداری و اثبات بافت‌شناسی متاستاز، بنا به صلاحدید پزشک درمانگر پیشنهاد می شود.

طرح کلی درمان بر اساس مرحله بیماری (Treatment Outline)

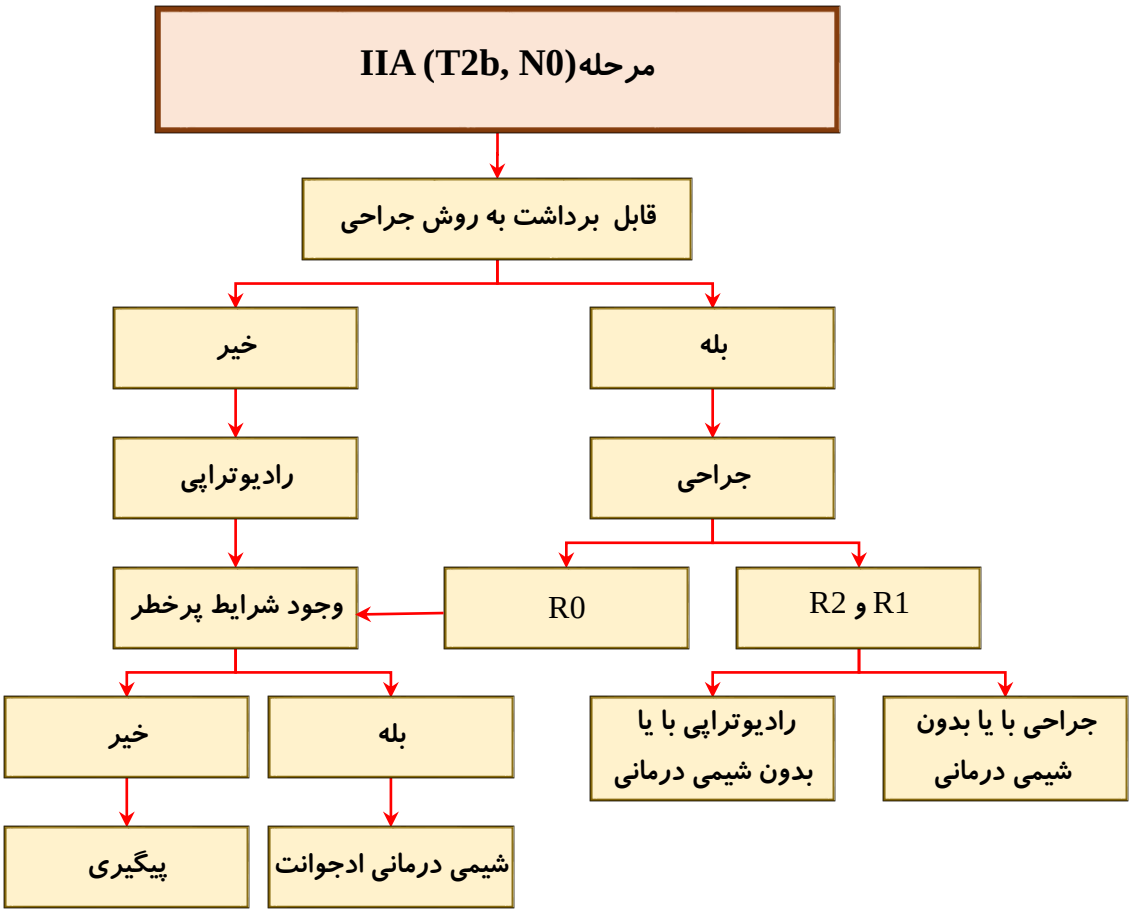
- مرحله IA (T1, N0)
  - جراحی به عنوان درمان اصلی توصیه می شود.
  - در بیمارانی که غیرقابل جراحی (Inoperable) هستند، رادیوتراپی اولیه (ترجیحا SBRT) توصیه می شود.
  - پس از جراحی با مارژین مثبت (R1 or R2)، جراحی مجدد به عنوان اقدام اولویت دار یا رادیوتراپی توصیه می شود.



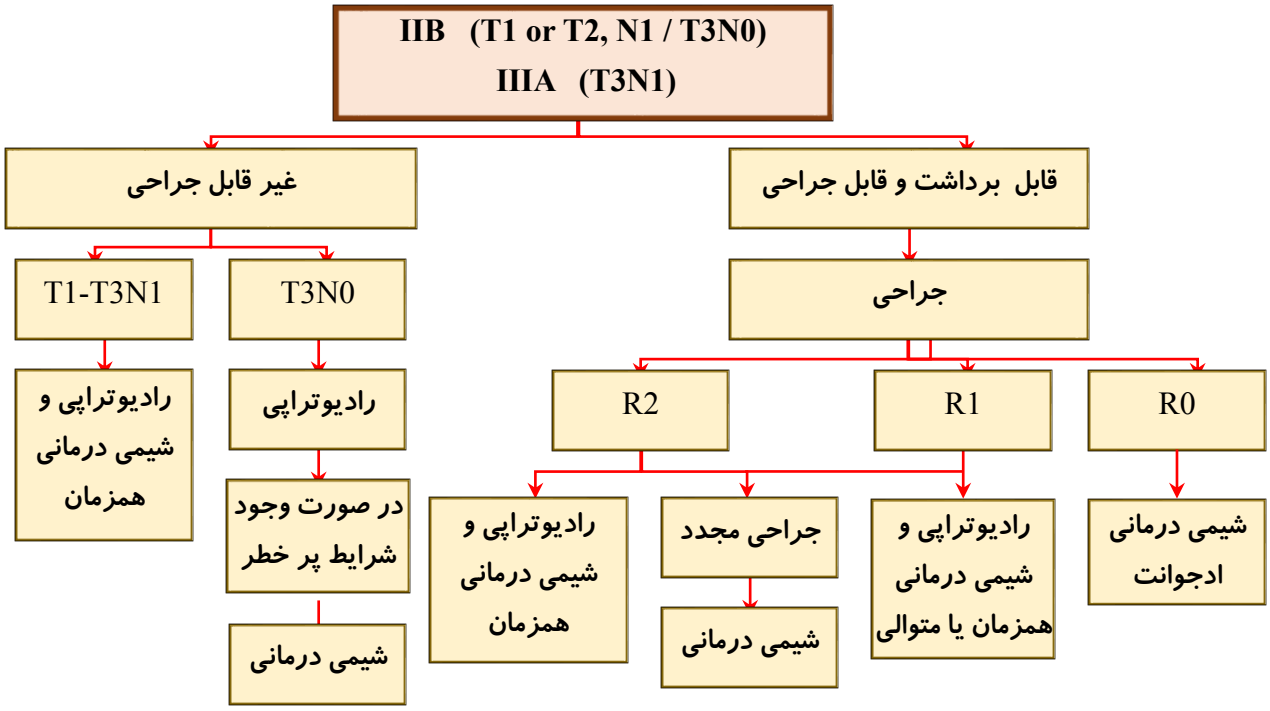
- مرحله IB (T2a, N0)
  - جراحی به عنوان درمان اصلی توصیه می شود.
  - در بیمارانی که غیرقابل جراحی (Inoperable) هستند، رادیوتراپی اولیه (ترجیحا SBRT) توصیه می شود.
  - پس از رادیوتراپی اولیه (در موارد غیرقابل جراحی) یا جراحی با مارژین منفی (R0)، در شرایط زیر شیمی درمانی ادجوانت پیشنهاد می شود:
  - درجه تمایز (grade) بالا
  - تهاجم عروقی
  - در مواردی که wedge resection انجام شده باشد
  - اندازه تومور اولیه بالای ٤ سانتیمتر
  - درگیر پلور احشایی
  - وضعیت غدد لنفاوی نامشخص (Nx)
  - پس از جراحی با مارژین مثبت (R1 or R2)، جراحی مجدد به عنوان اقدام اولویت دار (با یا بدون شیمی درمانی) یا رادیوتراپی توصیه می شود.



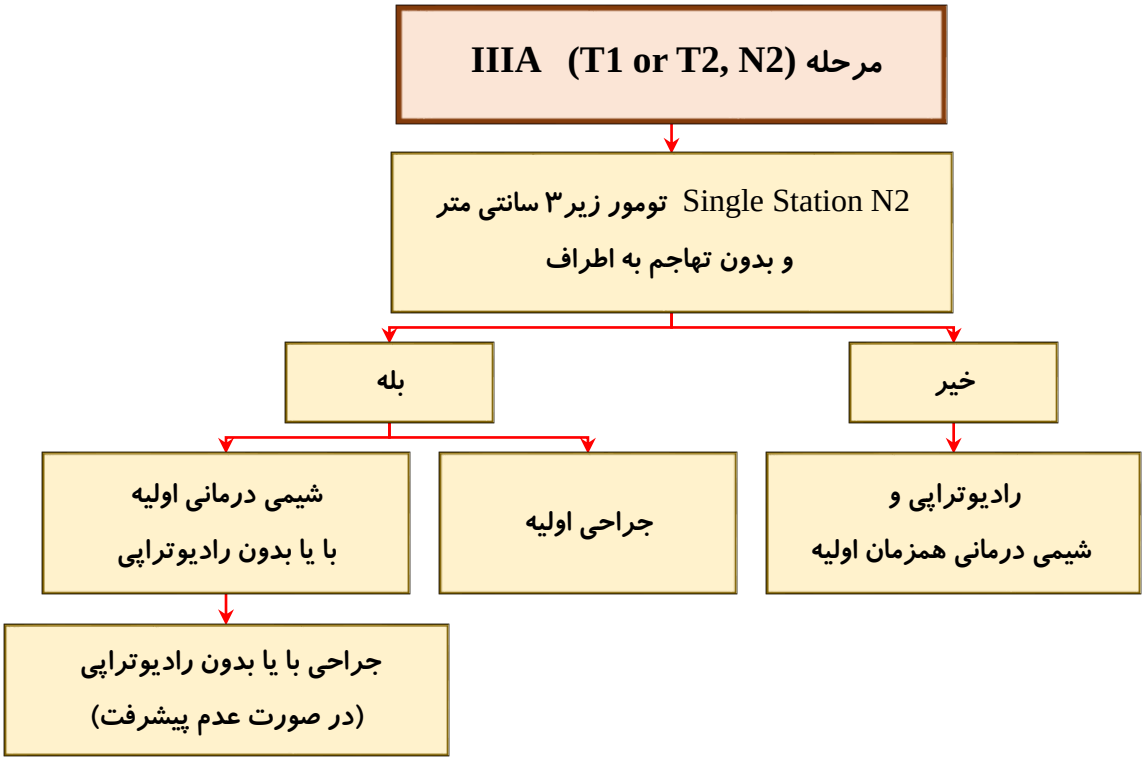
- مرحله IIA (T2b, N0)
  - جراحی به عنوان درمان اصلی توصیه می شود.
  - در بیمارانی که غیرقابل جراحی (Inoperable) هستند، رادیوتراپی اولیه (ترجیحا SBRT) توصیه می شود.
  - پس از رادیوتراپی اولیه (در موارد غیرقابل جراحی) یا جراحی با مارژین منفی (R0)، در شرایط زیر شیمی درمانی ادجوانت پیشنهاد می شود:
    - ✓ درجه تمایز (grade) بالا
    - ✓ تهاجم عروقی
    - ✓ در مواردی که wedge resection انجام شده باشد
    - ✓ اندازه تومور اولیه بالای ٤ سانتیمتر
    - ✓ درگیر پلور احشایی
    - ✓ وضعیت غدد لنفاوی نامشخص (Nx)
  - پس از جراحی با مارژین مثبت (R1 or R2)، جراحی مجدد به عنوان اقدام اولویت دار (با یا بدون شیمی درمانی) یا رادیوتراپی (با یا بدون شیمی درمانی) توصیه می شود.



- **مرحله IIB (T1 or T2, N1 / T3N0) و یا مرحله IIIA (T3N1)**
  - در تومورهایی که قابل برداشت (Resectable) و بیمارانی که قابل جراحی (Operable) هستند، جراحی به عنوان درمان اصلی توصیه می شود.
  - در بیماران T3N0 که غیرقابل جراحی (Inoperable) هستند، رادیوتراپی اولیه قطعی (ترجیحا SBRT) توصیه می شود.
  - در بیماران T1 – T3, N1 که غیرقابل جراحی (Inoperable) هستند، رادیوتراپی و شیمی درمانی همزمان اولیه توصیه می شود.
  - پس از رادیوتراپی اولیه (در موارد غیرقابل جراحی) در شرایط زیر شیمی درمانی ادجوانت پیشنهاد می شود:
    - ✓ درجه تمایز (grade) بالا
    - ✓ تهاجم عروقی
    - ✓ در مواردی که wedge resection انجام شده باشد
    - ✓ اندازه تومور اولیه بالای ٤ سانتیمتر
    - ✓ درگیر پلور احشایی
    - ✓ وضعیت غدد لنفاوی نامشخص (Nx)
  - پس از جراحی با مارژین منفی (R0)، شیمی درمانی ادجوانت توصیه می شود.
  - پس از جراحی با مارژین مثبت (R1)، جراحی مجدد سپس شیمی درمانی / یا رادیوتراپی و شیمی درمانی (همزمان یا متوالی) توصیه می شود.
  - پس از جراحی با مارژین مثبت (R2)، جراحی مجدد سپس شیمی درمانی / یا رادیوتراپی و شیمی درمانی همزمان توصیه می شود.

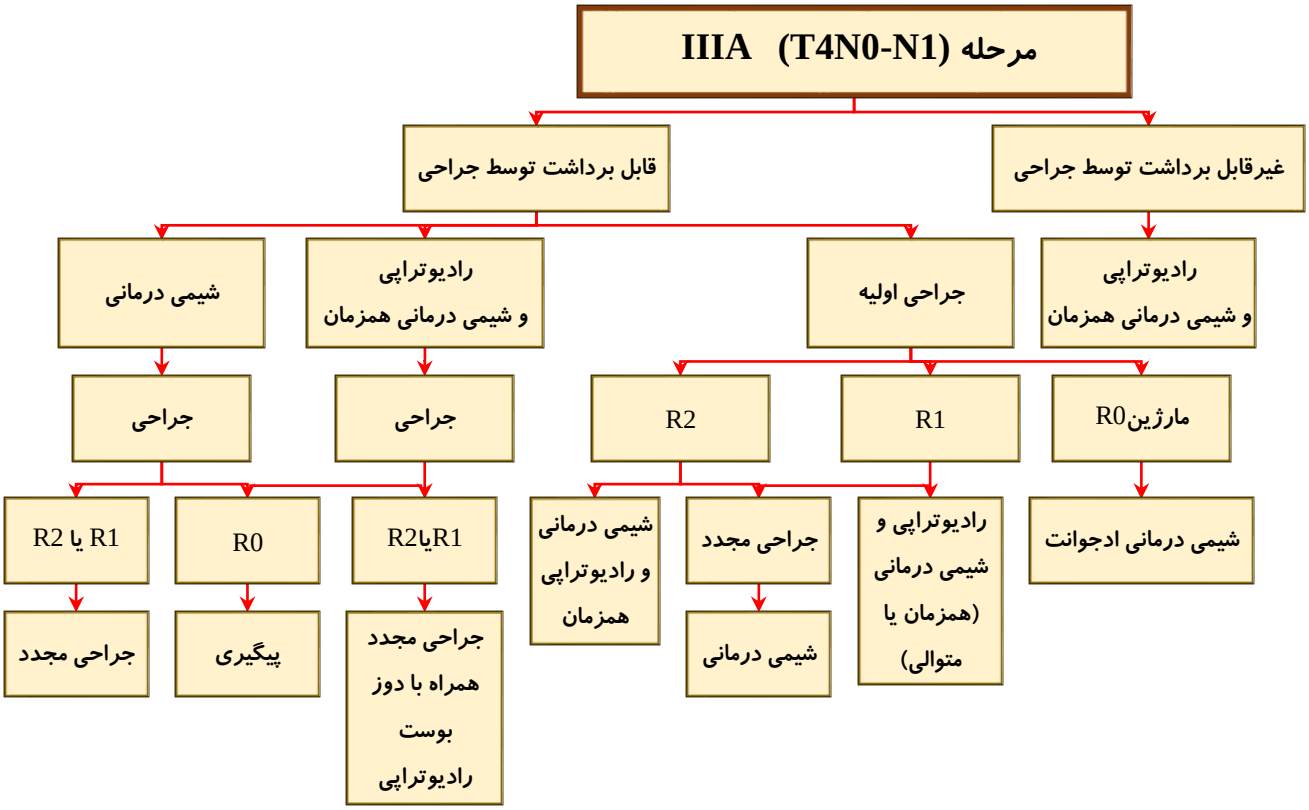


- مرحله IIIA (T1 or T2, N2)
  - رادیوتراپی و شیمی درمانی همزمان اولیه توصیه می شود.
  - در مواردی که بیماری اولیه Single Station N2 در بررسی مدیاستن و تومور زیر ۳سانتی متر و بدون تهاجم به اطراف باشد، شیمی درمانی اولیه (با یا بدون رادیوتراپی) سپس جراحی (در صورت عدم پیشرفت) (با یا بدون رادیوتراپی) توصیه می شود.
  - در مواردی که بیماری اولیه Single Station N2 در بررسی مدیاستن و تومور زیر ۳ سانتی متر و بدون تهاجم به اطراف باشد، جراحی اولیه پیشنهاد می شود.

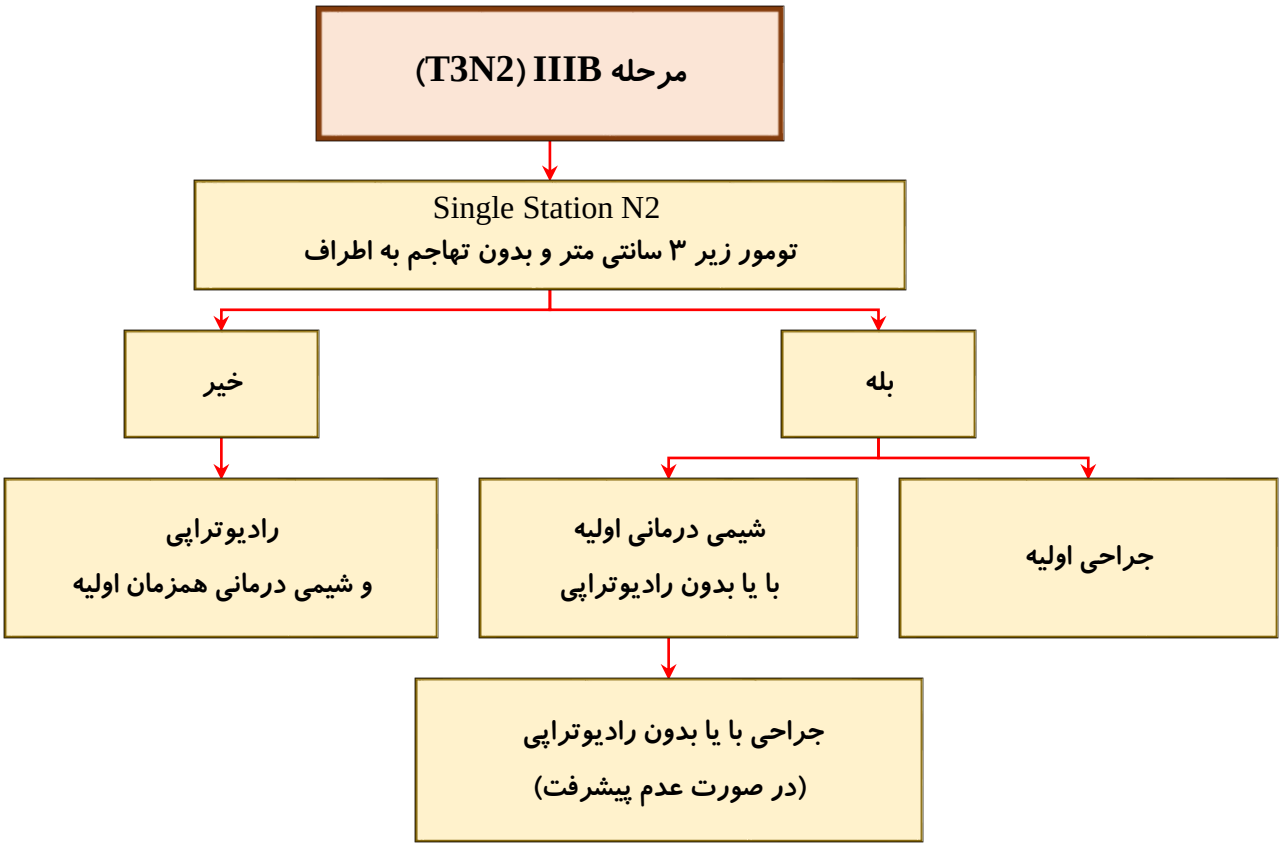


- مرحله IIIA (T4N0-N1)

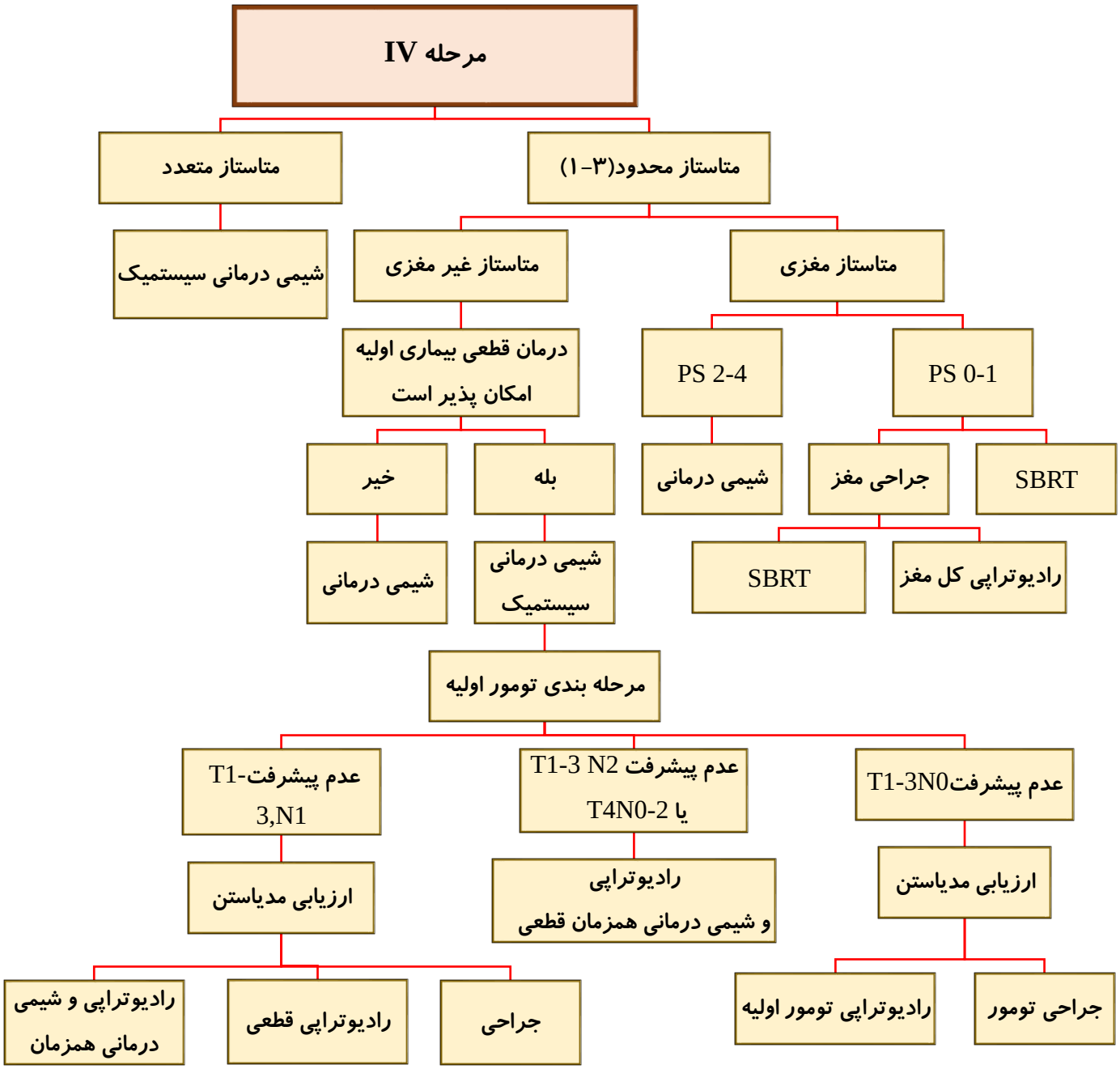
- در تومورهایی که قابل برداشت (Resectable) هستند، موارد زیر توصیه می شود:
  - ✓ جراحی اولیه به عنوان اقدام اولویت دار در مراکز منتخب
  - ✓ رادیوتراپی و شیمی درمانی همزمان سپس جراحی
  - ✓ شیمی درمانی سپس جراحی
- پس از جراحی اولیه با مارژین منفی (R0)، شیمی درمانی ادجوانت توصیه می شود.
- پس از جراحی اولیه با مارژین مثبت (R1)، جراحی مجدد سپس شیمی درمانی / یا رادیوتراپی و شیمی درمانی (همزمان یا متوالی) توصیه می شود.
- پس از جراحی با مارژین مثبت (R2)، جراحی مجدد سپس شیمی درمانی / یا رادیوتراپی و شیمی درمانی (همزمان) توصیه می شود.
- بعد از درمان نئوادجوانت در صورت جراحی با مارژین منفی (R0)، پیگیری توصیه می شود.
- بعد از درمان نئوادجوانت در صورت جراحی با مارژین مثبت (R1 or R2)، برداشت مجدد بنا به صلاحدید پزشک توصیه می شود.
- بعد از درمان نئوادجوانت از نوع رادیوتراپی و شیمی درمانی (همزمان) در صورت جراحی با مارژین مثبت (R1 or R2)، دوز اضافه (Boost) پیشنهاد می شود.
- در تومورهایی که غیرقابل برداشت (unresectable) هستند، رادیوتراپی و شیمی درمانی همزمان قطعی توصیه می شود.



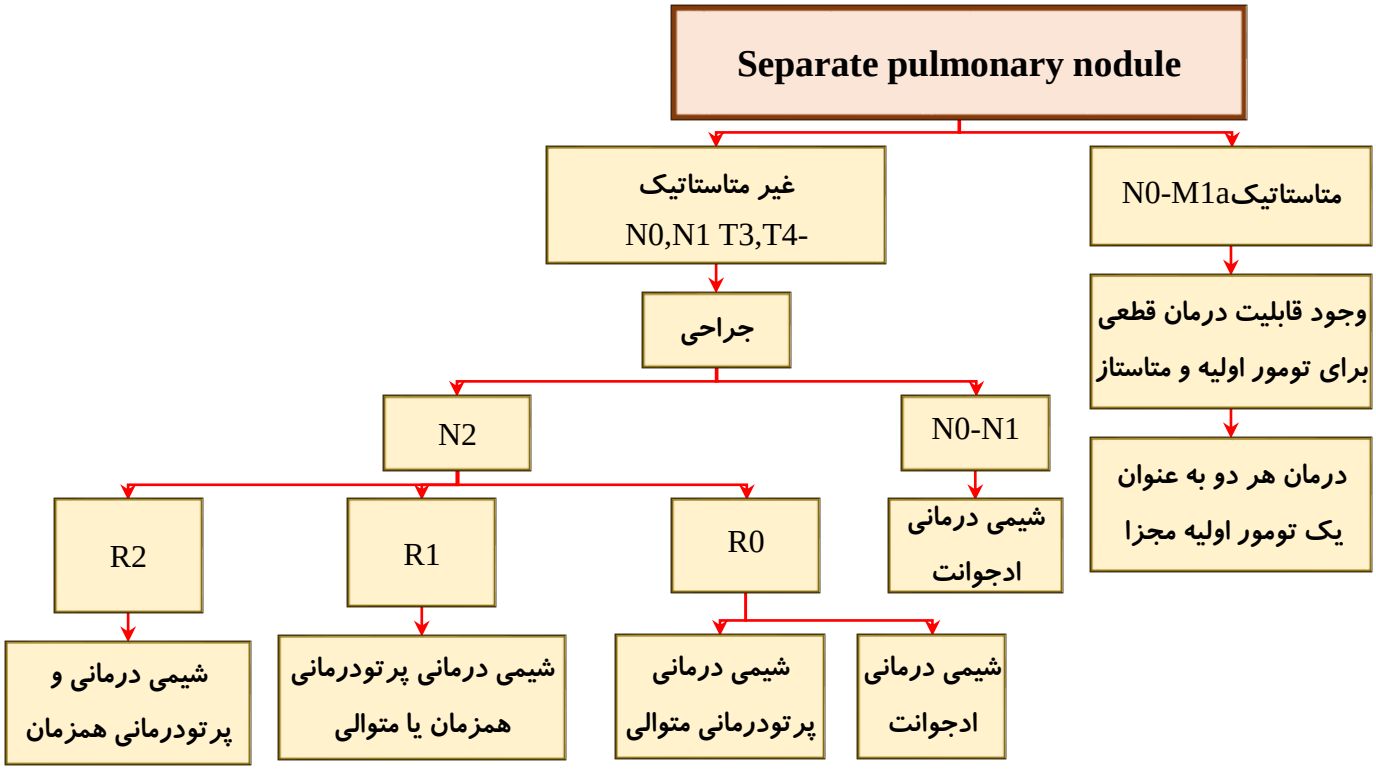
- مرحله IIIB (T3N2)
  - رادیوتراپی و شیمی درمانی همزمان اولیه توصیه می شود.
  - در مواردی که بیماری اولیه Single Station N2 در بررسی مدیاستن و تومور زیر ۳ سانتی متر و بدون تهاجم به اطراف باشد، شیمی درمانی اولیه (با یا بدون رادیوتراپی) سپس جراحی (در صورت عدم پیشرفت) (با یا بدون رادیوتراپی) توصیه می شود.
  - در مواردی که بیماری اولیه Single Station N2 در بررسی مدیاستن و تومور زیر ۳ سانتی متر و بدون تهاجم به اطراف باشد، جراحی اولیه پیشنهاد می شود.



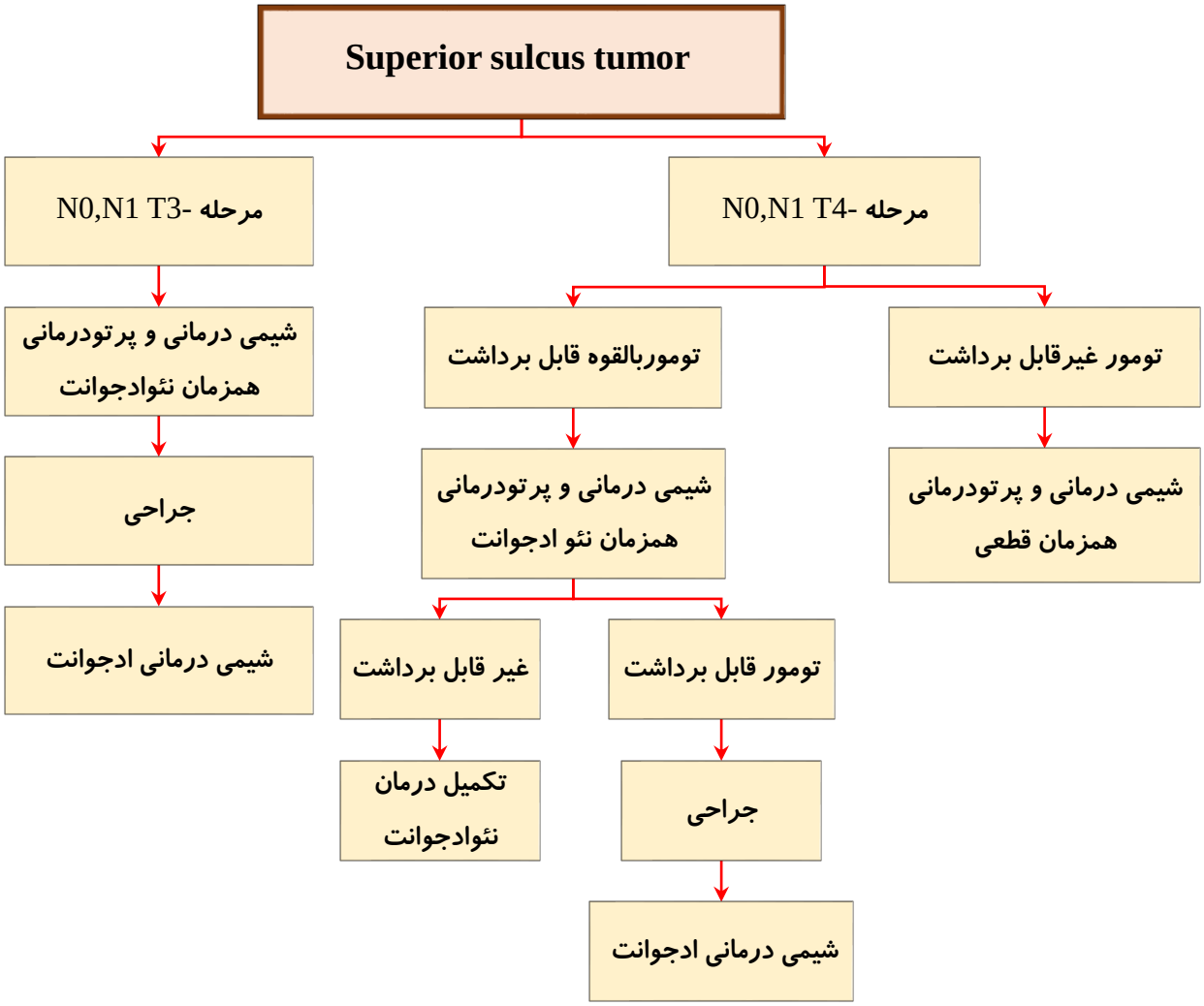
- **مرحله IIIB (T1-2N3یا T4N2) و یا مرحله IIIC (T3-4N3)**
  - رادیوتراپی و شیمی درمانی همزمان اولیه توصیه می شود.
- **مرحله IV**
  - شیمی درمانی سیستمیک در موارد متاستاز متعدد و با لحاظ کردن وضعیت عملکردی بیمار (PS) توصیه می شود.
  - در بیماران با افیوژن پلورال یا پریکاردیال، علاوه بر شیمی درمانی سیستمیک، درمان لوکال شامل درناژ مایع، پلورودز و یا ویندوی پریکارد بنا به صلاحدید پزشک توصیه می شود.
  - در بیماران با متاستاز محدود (۱ تا ۳ متاستاز) در مغز، موارد زیر در نظر گرفته می شود:
    - ✓ در بیماران با عملکرد مناسب (PS 0,1)، رادیوتراپی استریوتاکتیک (SBRT) در صورت در دسترس بودن توصیه می شود.
    - ✓ در بیماران با عملکرد مناسب (PS 0,1)، جراحی مغز سپس رادیوتراپی کل مغز (WBRT) توصیه می شود.
    - ✓ در بیماران با عملکرد مناسب (PS 0,1)، جراحی مغز سپس رادیوتراپی استریوتاکتیک (SBRT) توصیه می شود.
    - ✓ در بیماران با عملکرد نامناسب (PS 2-4) درمان بر اساس شرایط بیماری متاستاتیک توصیه می شود.
  - در بیماران با عملکرد مناسب (PS 0,1) و با متاستاز محدود (۱ تا ۳ متاستاز) در نواحی به جز مغز و یا پس از درمان اولیه متاستاز محدود مغزی، در صورتی که درمان قطعی بیماری اولیه امکان پذیر باشد، موارد زیر در نظر گرفته می شود:
    - ✓ شیمی درمانی سیستمیک توصیه می شود.
    - ✓ پس از شیمی درمانی سیستمیک، مرحله بندی بیماری اولیه توصیه می شود.
    - ✓ در صورت عدم پیشرفت بیماری سیستمیک و مرحله بالینی بیماری اولیه T1-3,N0، ارزیابی مدیاستن و جراحی / یا رادیوتراپی استریوتاکتیک (SBRT) تومور اولیه توصیه می شود.
    - ✓ در صورت عدم پیشرفت بیماری سیستمیک و مرحله بالینی بیماری اولیه T1-3,N1، ارزیابی مدیاستن و جراحی / یا رادیوتراپی قطعی / یا رادیوتراپی و شیمی درمانی همزمان قطعی تومور اولیه توصیه می شود.
    - ✓ در صورت عدم پیشرفت بیماری سیستمیک و مرحله بالینی بیماری اولیه T1-3,N2 یا T4,N0-2، رادیوتراپی و شیمی درمانی همزمان قطعی تومور اولیه توصیه می شود.
    - ✓ پس از درمان قطعی بیماری توراسیک، درمان لوکال بیماری متاستاتیک، پیشنهاد می شود.
  - در بیماران با عملکرد مناسب (PS 0,1) و با متاستاز محدود (۱ تا ۳ متاستاز) در نواحی به جز مغز و یا پس از درمان اولیه متاستاز محدود مغزی، در صورتی که درمان قطعی بیماری اولیه امکان پذیر نباشد، شیمی درمانی سیستمیک، توصیه می شود.


مرحله IV
متاستاز متعدد
متاستاز محدود(۳-۱)
شیمی درمانی سیستمیک
متاستاز غیر مغزی
متاستاز مغزی
درمان قطعی بیماری اولیه امکان پذیر است
PS 2-4
PS 0-1
خیر
بله
شیمی درمانی
جراحی مغز
SBRT
شیمی درمانی
شیمی درمانی سیستمیک
SBRT
رادیوتراپی کل مغز
مرحله بندی تومور اولیه
عدم پیشرفت T1-3,N1
عدم پیشرفت T1-3 N2 یا T4N0-2
عدم پیشرفتT1-3N0
ارزیابی مدیاستن
رادیوتراپی و شیمی درمانی همزمان قطعی
ارزیابی مدیاستن
رادیوتراپی و شیمی درمانی همزمان
رادیوتراپی قطعی
جراحی
رادیوتراپی تومور اولیه
جراحی تومور

- **Separate pulmonary nodule**
  - بیماران غیر متاستاتیک T3,T4- N0,N1
    - ✓ جراحی به عنوان اقدام اول توصیه می شود.
    - ✓ در صورتی که پس از جراحی بیمار در مرحله N0,N1 باشد، شیمی درمانی ادجوانت توصیه می شود.
    - ✓ در صورتی که پس از جراحی بیمار در مرحله N2 و حاشیه جراحی منفی باشد، شیمی درمانی ادجوانت یا شیمی درمانی پرتودرمانی متوالی توصیه می شود.
    - ✓ در صورتی که پس از جراحی بیمار در مرحله N2 و حاشیه جراحی R1 باشد، شیمی درمانی پرتودرمانی همزمان یا متوالی توصیه می شود.
    - ✓ در صورتی که پس از جراحی بیمار در مرحله N2 و حاشیه جراحی R2 باشد، شیمی درمانی پرتودرمانی همزمان توصیه می شود.
  - بیماران متاستاتیک N0-M1a
    - ✓ در بیمارانی که ندول مجزا در ریه مقابل دارند و قابلیت درمان قطعی برای هر دو تومور وجود داشته باشد، درمان هر دو به عنوان یک تومور اولیه مجزا توصیه می شود.



- **Superior sulcus tumor**
  - مرحله T3- N0,N1
    - ✓ شیمی درمانی و پرتودرمانی همزمان نئوادجوانت سپس جراحی و شیمی درمانی ادجوانت توصیه می شود.
  - مرحله T4- N0,N1
    - ✓ در تومور غیرقابل برداشت (Unresectable) شیمی درمانی و پرتودرمانی همزمان قطعی توصیه می شود.
    - ✓ در تومور بالقوه قابل برداشت (Resectable) شیمی درمانی و پرتودرمانی همزمان نئو ادجوانت توصیه می شود.
    - ✓ در تومور بالقوه قابل برداشت (Resectable) در صورتی که پس از درمان نئو ادجوانت، تومور قابل برداشت شود، جراحی سپس شیمی درمانی ادجوانت توصیه می شود.
  - در تومور بالقوه قابل برداشت (Resectable) در صورتی که پس از درمان نئو ادجوانت، تومور همچنان غیر قابل برداشت باشد، تکمیل درمان نئوادجوانت توصیه می شود.



درمان های اختصاصی

جراحی

- جراحی در همه بیماران مرحله I، II و III قابل جراحی (Operable) توصیه می شود.
- جراحی همراه با برداشت غدد لنفاوی مدیاستن یا نمونه گیری سیستماتیک غدد لنفاوی توصیه می شود.
- جراحی در مرحله متاستاتیک به صورت متاستاتکتومی یا جراحی ناحیه اولیه در صورت عدم پیشرفت بیماری سیستمیک، بعد از درمان اولیه و بنا به صلاحدید پزشک توصیه می شود.

رادیوتراپی

- رادیوتراپی به صورت سه بعدی با سی تی اسکن به عنوان حداقل تکنولوژی مورد استفاده جهت درمان سرطان ریه توصیه می شود.
- تکنولوژی های پیشرفته تر جهت درمان علاج پذیر سرطان ریه پیشنهاد می شود.
- رادیوتراپی با تکنیک سی تی سیمولاتور با استفاده از وسایل بی حرکت سازی مناسب توصیه می شود.

شیمی درمانی

- **شیمی درمانی ادجوانت**

- رژیم دو دارویی بر پایه سیس پلاتین (به همراه وینورلبین یا اتوپوزاید یا دوسه تاکسل یا جمسیتابین) برای ٤ تا ٦ دوره (بنا به صلاحدید پزشک درمانگر) توصیه می شود.
- رژیم دو دارویی سیس پلاتین و پمترکسد صرفا در بافت شناسی غیر اسکواموس سل کارسینوما توصیه می شود.
- رژیم دو دارویی بر پایه کربوپلاتین (به همراه پمترکسد یا پکلی تاکسل یا جمسیتابین) در افرادی که قادر به تحمل داروی سیس پلاتین نیستند، توصیه می شود.

- **شیمی درمانی و پرتودرمانی متوالی**

- استفاده از رژیم های دو دارویی فوق بر پایه پلاتین در بیمارانی که شیمی درمانی و پرتودرمانی همزمان دریافت می کنند، توصیه می شود.

- **شیمی درمانی و پرتودرمانی همزمان**

- رژیم دو دارویی بر پایه سیس پلاتین (به همراه اتوپوزاید یا وین بلاستین یا پمترکسد) یا کربوپلاتین (پکلی تاکسل یا پمترکسد) توصیه می شود.

- **تارگت تراپی**

- درمان با داروی ارلوتینیب در همه بیماران متاستاتیک و پیشرفته موضعی (مرحله سه بدون امکان درمان قطعی) دارای جهش EGFR به عنوان خط اول، توصیه می شود.
- داروی ارلوتینیب در مبتلایان به سرطان ریه غیر سلول کوچک (NSCLC) از نوع SCC جایگاهی ندارد، مگر در صورت وجود حداقل یکی از موارد زیر:
  - ✓ الف) نداشتن سابقه مصرف دخانیات
  - ✓ ب) ترک دخانیات برای بیش از پانزده سال
  - ✓ ج) مصرف دخانیات کمتر از پانزده pack-years در کل عمر
- در بیماری که تحت درمان با ارلوتینیب باشد در صورت پیشرفت بیماری لوکال علامتدار، درمان لوکال و ادامه ارلوتینیب بسته به شرایط بیمار و صلاحدید پزشک معالج پیشنهاد میشود.
- در تمام بیماران با مصرف دخانیات که کاندید درمان با ارلوتینیب هستند، قطع دخانیات توصیه می شود. در این بیماران، قبل از قطع کامل مصرف دخانیات، افزایش دوز ارلوتینیب هر دو هفته یک بار به میزان ۵۰ میلی‌گرم تا حداکثر دوز ۳۰۰ میلی‌گرم پیشنهاد می‌شود.

- **شیمی درمانی متاستاتیک**

- شیمی درمانی دو دارویی بر پایه ترکیبات پلاتینیوم (در صورت عدم ممنوعیت) برای ٤ تا ٦ دوره در تمام بیماران با EGFR منفی و PS 0-2 توصیه می شود.
- در بیماران با سن ۷۰ تا ۸۹ سال با PS 0-2 شیمی درمانی دو دارویی بر پایه کربوپلاتین و در صورتی که قادر به تحمل شیمی درمانی دو دارویی نباشند شیمی درمانی تک دارویی توصیه می شود.
- در بیماران با PS 0-2 که منع مصرف پلاتین دارند رژیم های دو دارویی غیر پلاتین توصیه می شود.
- پمترکسد به همراه پلاتین فقط در بافت شناسی غیر اسکواموس (Non SCC) توصیه می شود.
- در بیماری که با خط اول بیماری دچار پیشرفت می شود در صورتیکه PS 0-2 داشته باشد شیمی درمانی خط دوم تک دارویی توصیه می شود.
- در بیماری که تحت درمان با ارلوتینیب باشد در صورت پیشرفت بیماری لوکال علامتدار، شیمی درمانی توصیه می شود.
- در بیماری که تحت درمان با ارلوتینیب باشد در صورت پیشرفت بیماری لوکال علامتدار، درمان لوکال و ادامه ارلوتینیب بسته به شرایط بیمار و صلاحدید پزشک معالج پیشنهاد می شود.
- تجویز داروی زولدرونیک اسید در تمامی بیماران با متاستاز استخوانی توصیه می شود.

- **شیمی درمانی نگهدارنده**
  - در بیماران متاستاتیک با PS 0-1 درمان نگهدارنده پس از درمان خط اول پیشنهاد می شود.
  - پمترکسد تک داوریی به عنوان درمان نگهدارنده continuous یا Switch در بیمار متاستاتیک یا غیرقابل جراحی که دارای بافت شناسی غیر اسکواموس و EGFR منفی باشد، پیشنهاد می شود
  - جمسیتابین به عنوان درمان نگهدارنده continuous پیشنهاد می شود
  - در همه بیماران EGFR منفی که PS 3-4 دارند best supportive care توصیه می شود.
  - ارلوتینیب در درمان نگهدارنده سرطان ریه جایگاهی ندارد.

پیگیری بعد از درمان قطعی

- در مرحله I و II که درمان جراحی با یا بدون شیمی درمانی گرفته اند:
  - ✓ شرح حال و معاینه بالینی و سی تی اسکن قفسه سینه (با و یا بدون کنتراست) هر ٦ ماه برای دو تا سه سال سپس شرح حال و معاینه بالینی و سی تی اسکن با دوز پایین سالیانه
- در مرحله I و II که درمان رادیوتراپی گرفته اند و مرحله III و IV (که تمام مناطق الیگومتاستاز درمان قطعی شده اند):
  - ✓ شرح حال و معاینه بالینی و سی تی اسکن قفسه سینه (با یا بدون کنتراست) هر ۳ تا ٦ ماه برای سه سال، سپس سی تی اسکن قفسه سینه هر ٦ ماه برای دو سال سپس شرح حال و معاینه بالینی و سی تی اسکن با دوز پایین سالیانه
- ترک سیگار و مشاوره رفتار درمانی و درمان دارویی پیشنهاد می شود.
- ام ار ای مغزی و PET اسکن به صورت روتین توصیه نمی شود.

منابع

1. National Comprehensive Cancer Network 2018-2019
2. Uptodate 2019
3. NICE
4. ESMO Clinical Practice Guidelines & related products/activities.
5. DeVita,Hellman, and Rosenberg s cancer
6. Perez and Bradys Principles and Practice of Radiation Oncology
7. American Society of Clinical Oncology (ASCO)