

Bolesnici s novootkrivenim karcinomom pluća u Općoj bolnici Zadar u razdoblju od siječnja 2021. do prosinca 2022. godine

Patients with newly diagnosed lung cancer at Zadar General Hospital in the period from January 2021 to December 2022

Ivo Dilber, Sara Bilić Knežević, Mirisa Tokić, Vesna Telesmanić Dobrić, Martina Dokoza, Nataša Lisica Šikić, Anela Tolić, Željko Čulina*

Sažetak

Karcinom pluća jedan je od vodećih javno-zdravstvenih problema, kako u svijetu, tako i u Republici Hrvatskoj. Većina bolesnika u Hrvatskoj otkriva bolest u lokalno uznapredovalom ili metastatskom stadiju bolesti, što u konačnici rezultira petogodišnjim preživljenjem od svega 10%. Nakon učinjene slikovne obrade i postavljene sumnje na tumor pluća, u sklopu daljnje dijagnostičke obrade slijedi uzorkovanje tkiva za citološku i patohistološku dijagnostiku, što može predstavljati velike izazove za kliničara. Cilj ovog istraživanja je ukazati na problematiku prilikom postavljanja dijagnoze kod bolesnika s nesitnostaničnim karcinomom pluća u Općoj bolnici Zadar, odnosno odrediti vremenske intervale za pojedine dijagnostičke postupke prije patohistološke ili citološke potvrde bolesti. Ovaj rad ukazuje na poteškoće u pravovremenom postavljanju dijagnoze karcinoma pluća kod određenog broja bolesnika, što u konačnici rezultira odgodom početka onkološkog liječenja.

Ključne riječi: karcinom pluća; bronhoskopija; citologija; patohistološka analiza

Summary

Lung cancer remains a significant global public health concern, and the Republic of Croatia is no exception where a majority of patients are diagnosed in advanced stages, leading to a five-year survival rate of only 10%. The diagnostic process for non-small cell lung cancer (NSCLC) involves image processing followed by cytological and histopathological sampling. This study aims to identify the challenges clinicians face during the diagnostic procedure and determine the time intervals required before obtaining histopathological or cytological confirmation of the disease in Zadar General Hospital. By analyzing these time intervals, this paper points to the factors contributing to delayed diagnosis, which leads to a delay in the initiation of crucial oncological treatments for patients.

Keywords: lung cancer; bronchoscopy; cytology; pathohistological analysis

Med Jad 2024;54(1):5-10

* **Opća bolnica Zadar, Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu** (prim. Ivo Dilber, dr.med., Sara Bilić Knežević, dr.med.; Mirisa Tokić, dr.med.; Vesna Telesmanić Dobrić, dr.med.); **Opća bolnica Zadar, Služba za interne bolesti, Odjel za pulmologiju** (Željko Čulina, dr.med.); **Opća bolnica Zadar, Odjel za patologiju, citologiju i sudsku medicinu** (prim. Nataša Lisica Šikić, dr.med.); **Opća bolnica Zadar, Odjel za radiologiju** (Anela Tolić, dr.med.)

Adresa za dopisivanje / *Corresponding address:* prim. Ivo Dilber, dr.med. Opća bolnica Zadar, Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu, Bože Peričića 5, 23 000 Zadar E-mail: ivodilber81@gmail.com

Primljeno/Received 2023-08-03; Ispravljeno/Revised 2023-11-28; Prihvaćeno/Accepted 2023-11-30

Uvod

Karcinom pluća vodeći je uzrok smrti među zloćudnim bolestima u svijetu.¹ Godišnje u Republici Hrvatskoj (RH) oboli preko 3000 osoba, a mortalitet bolesnika iznosi gotovo 90%.² Nakon učinjene slikovne obrade i postavljene sumnje na tumor pluća u sklopu daljnje dijagnostičke obrade slijedi uzorkovanje tkiva za citološku i patohistološku dijagnostiku. Postoji više metoda uzorkovanja, ovisno o veličini i dostupnosti lezije. Bronhoskopija je endoskopska metoda kojom se analiziraju dišni putovi, te pomoću brisa bronha četkicom i iglenom punkcijom uzimaju uzorci za citološku analizu, odnosno u slučaju vidljive tumorske tvorbe uzorci za histološku analizu biopsijom.^{3,4} Endobronhalni ultrazvuk (engl. *endobronchial ultrasound*, EBUS) pretraga je koja se koristi za inspekciju i analizu uvećanih limfnih čvorova medijastinuma. EBUS-TBNA (engl. *endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration*) pretraga je kojom se pomoću EBUS-a uzimaju uzorci tkiva transbronhalnom aspiracijskom ili biopsijskom iglom.^{3,4} Za potvrdu dijagnoze perifernih plućnih nodusa koristi se rEBUS (engl. *radial endobronchial ultrasound*) kao endoskopska metoda, a može se učiniti i transtorakalna punkcija (TTP) pod kontrolom ultrazvuka ili CT-a od strane intervencijskog radiologa.^{3,4} Nakon uzorkovanja tkiva materijali se šalju na Odjel za citologiju i Odjel za patologiju radi daljnje analize. Na Odjelu za patologiju se nakon inicijalne obrade primljeni uzorci stavljaju u standardni postupak bojanja hemalaun-eozin (HE) bojom. Slijedi mikroskopiranje kojim se utvrđuje postojanje tumorskog tkiva u primljenim materijalima (sitnostanični / nesitnostanični karcinom). Ako se radi o nesitnostaničnom karcinomu, dodatnom imunohistokemijskom analizom (p40 i TTF) subtipizira se vrsta nesitnostaničnog karcinoma (planocelularni karcinom, adenokarcinom ili NOS – engl. *not otherwise specified*), te se parafinski blok zajedno s histološkim staklom i uputnicom šalje na molekularnu analizu u Zavod za patologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split.⁵ Na Odjelu za citologiju OB Zadar, pod kontrolom mikroskopa analiziraju se materijali dobiveni prilikom bronhoskopije (brisevi četkice, otisci sluznice bronha, kateter aspirati), materijali transbronhalnih punkcija i transtorakalnih punktata. Nakon citološke potvrde da se radi o nesitnostaničnom karcinomu pluća uz negativan patohistološki nalaz, citološki materijal se u razdoblju do kolovoza 2023.g. slao u KBC Split radi određivanja statusa EGF receptora (engl. *epidermal growth factor*), jednog od

prediktivnih biomarkera. Od kolovoza 2023.g. na Odjelu za citologiju OB Zadar počeli su se izrađivati citoblokovi iz materijala dobivenog EBUS-om, odnosno transtorakalnom punkcijom, koji se ranije nisu radili. Nakon citološke potvrde dijagnoze karcinoma pluća, materijal se dogovorno šalje u KBC Split radi određivanja svih prediktivnih biomarkera (EGFR; ALK, engl. *anaplastic lymphoma kinase*; ROS1, engl. *C-ros oncogene 1*; RET, engl. *rearranged during transfection*; MET, engl. *mesenchymal epithelial transition*) i PD-L1 (engl. *programmed cell death ligand 1*).

U ovom retrospektivnom istraživanju evaluirani su dostupni podaci o bolesnicima s novodijagnosticiranim karcinomom pluća u OB Zadar u razdoblju od siječnja 2021. do prosinca 2022. godine. U navedenom razdoblju dijagnosticirano je 168 bolesnika s karcinomom pluća, od kojih 117 s nesitnostaničnim karcinomom i 51 s sitnostaničnim karcinomom pluća. Cilj ovog istraživanja je ukazati na problematiku prilikom postavljanja dijagnoze kod 117 bolesnika s nesitnostaničnim karcinomom pluća, odnosno odrediti vremenske intervale za pojedine dijagnostičke postupke prije patohistološke potvrde bolesti.

Bolesnici i metode

Ispitanici su svi bolesnici s postavljenom dijagnozom nesitnostaničnog karcinoma pluća u OB Zadar u razdoblju od 01.01.2021. do 31.12.2022. godine.

Kriteriji uključenja: odrasli bolesnici oba spola s novootkrivenim nesitnostaničnim karcinomom pluća.

Kriteriji isključenja: 1.bolesnici koji nisu imali potrebnu potpunu dokumentaciju, 2.bolesnici kojima se citološkom ili patohistološkom analizom nije potvrdila dijagnoza karcinoma pluća, 3.bolesnici kojima je citološkom ili patohistološkom analizom potvrđen sitnostanični karcinom pluća.

Istraživanje je provedeno u OB Zadar. Podaci su prikupljeni pretraživanjem bolničkog informacijskog sustava.

U radu su analizirani sljedeći podaci: dob, spol i ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) status bolesnika, broj operiranih bolesnika, stadij bolesti pri postavljanju dijagnoze, broj invazivnih dijagnostičkih postupaka učinjenih pojedinom bolesniku, citološki i patohistološki nalaz nakon učinjenih dijagnostičkih pretraga, broj dana od uzorkovanja za patohistološku analizu do prispjeća nalaza, broj dana od posjeta pulmologu do postavljene patohistološke dijagnoze, te broj dana od posjeta pulmologu do početka onkološkog liječenja.

Standardna invazivna dijagnostika za postavljanje maligne bolesti pluća: bronhoskopija, endobronhalni ultrazvuk (EBUS - TBNA), rEBUS, transtorakalna punkcija (TTP) pod kontrolom ultrazvuka ili CT-a. Patohistološka priprema i obrada bioptičkog materijala: mikroskop, bojanje hemalaun–eozin bojilom, imunohistokemijske metode u diferencijaciji nesitnostaničnog karcinoma pluća (p40, TTF). Citološka priprema i obrada uzoraka: mikroskop, priprema citoloških razmaza (sušenje i bojanje May-GrünwaldGiemsa), priprema citoblokova.

Rezultati

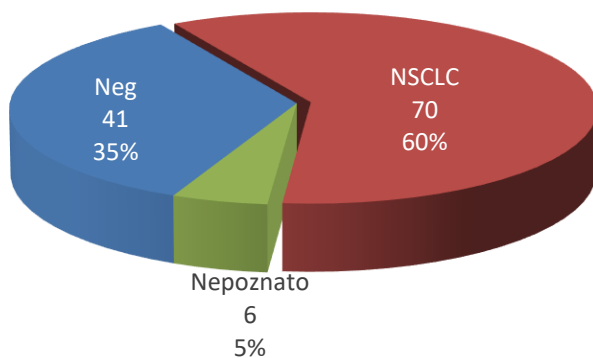
U razdoblju od siječnja 2021. do prosinca 2022. godine u OB Zadar dijagnosticirano je 117 bolesnika s nesitnostaničnim karcinomom pluća. Značajno je više muškaraca (74) nego žena (43) (Tablica 1). Prosječna dob bolesnika iznosila je 67 godina. Većina bolesnika bila je ECOG statusa 0 (84) i 1 (18) (Tablica 1). Samo 16 bolesnika (13,7%) bilo je stadija I, dok je većina bolesnika, njih 69 (58,9%) bilo u IV stadiju bolesti (Tablica 1). Operacijski zahvat obavljen je kod 31 bolesnika (Tablica 1). Podaci o potpunoj dijagnostičkoj obradi dostupni su za 110 bolesnika kod kojih je učinjeno 158 invazivnih dijagnostičkih postupaka. Prilikom prve invazivne dijagnostičke metode, dijagnoza na osnovu citološkog nalaza postavljena je kod njih 70 od ukupnog broja bolesnika (59,8%), dok je nalaz bio negativan kod 41 bolesnika (35%) (Slika 1). Za šest bolesnika nema podataka o nalazima citologije (5,2%). Patohistološka dijagnoza postavljena je kod 56 bolesnika (47,8%) prilikom prve invazivne dijagnostičke metode (Slika 2). Od toga 30 (25,6%) njih je imalo planocelularni karcinom, a 26 (22,2%) adenokarcinom. Negativan patohistološki nalaz bio je kod njih 53 (45,3%), a podaci su nepoznati za osam bolesnika (6,9%). Nakon ponovljene dijagnostičke obrade patohistološka dijagnoza je postavljena u dodatnih 36 bolesnika, od čega je njih 27 imalo adenokarcinom, a devet planocelularni karcinom (Tablica 1). Prosječan broj dana od posjeta pulmologu do patohistološke dijagnoze dostupan je za 87 bolesnika, te je iznosio 47,72 dana. Prosječan broj dana za očitavanje patohistološkog nalaza dostupan je za 89 bolesnika, a iznosio je 18,16 dana. Točan broj dana od upućivanja materijala u KBC Split do dobivanja nalaza je nepoznat. Broj dana od posjeta pulmologu do početka onkološkog liječenja dostupan je za 74 bolesnika, a iznosio je 54,78 dana.

Tablica 1. Karakteristike bolesnika s novootkrivenim karcinom pluća

Table 1 Characteristics of patients with newly diagnosed lung cancer

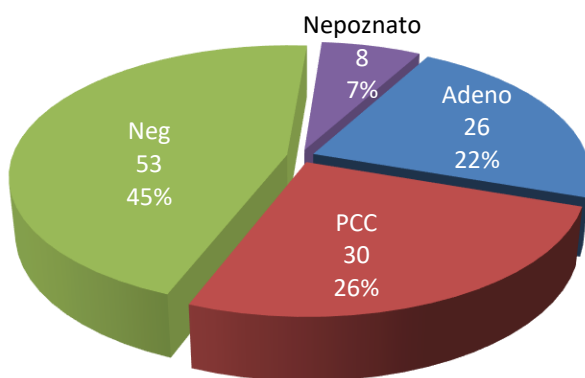
PHD nalaz / PHD finding (N=92)	
Adenokarcinom /Adenocarcinoma	53 (57,61%)
Planocelularni karcinom	39 (42,39%)
<i>Squamous cell carcinoma</i>	
Prosječna dob (godina)	67
<i>Average age (years)</i>	
Spol /Gender	
Ž / F	43 (36,8%)
M	74 (63,2%)
Broj operiranih bolesnika	31 (26,5%)
<i>Number of operated patients</i>	
ECOG status (N=117)	
0	84 (71,8%)
1	18 (15,4%)
2	8 (6,8%)
3	6 (5,1%)
4	1 (0,9%)
Stadij bolesti (N=117)	
<i>Stage of the disease</i>	
I	16 (13,7%)
II	15 (12,9%)
III	14 (11,9%)
IV	69 (58,9%)
Nepoznat/Unknown	3 (2,6%)
Prosječan broj dana od posjeta pulmologu do patohistološke dijagnoze	
<i>Average number of days from the visit to the pulmonologist to the pathohistological diagnosis</i>	47,72
Prosječan broj dana za očitavanje patohistološkog nalaza	
<i>Average number of days to read the pathohistological findings</i>	18,16
Prosječan broj dana od posjeta pulmologu do početka onkološkog liječenja	
<i>Average number of days from the visit to the pulmonologist to the start of oncological treatment</i>	54,78
Broj bolesnika kod kojih je započeto onkološko liječenje na osnovu citološkog nalaza bez prethodnog određivanja prediktivnih biomarkera	
<i>Number of patients in whom oncological treatment was started based on cytological findings without prior determination of predictive biomarkers</i>	22 (18,8%)

ECOG engl. Eastern Cooperative Oncology Group



Slika 1. Citološka analiza prvog uzetog bronhoskopskog materijala kod 117 bolesnika u OB Zadar (nesitnostanični karcinom - NSCLC).

Figure 1 Cytological analysis of the first taken bronchoscopic material in 117 patients in Zadar General Hospital (non-small cell carcinoma - NSCLC).



Slika 2. Patohistološka analiza prvog uzetog bronhoskopskog materijala kod 117 bolesnika u OB Zadar (PCC – planocelularni karcinom, Adeno – adenokarcinom).

Figure 2 Pathohistological analysis of the first taken bronchoscopic material in 117 patients in Zadar General Hospital (PCC – squamous cell carcinoma, Adeno – adenocarcinoma).

Rasprava

Karcinom pluća jedan je od vodećih javno-zdravstvenih problema, kako u svijetu, tako i u RH. Gotovo isti broj bolesnika kod kojih se dijagnosticira karcinom pluća svake godine i umre od ove bolesti.² Većina bolesnika u RH otkriva se u lokalno uznapredovalom ili metastatskom stadiju bolesti, što u konačnici rezultira petogodišnjim preživljenjem od svega 10%.² Otkrivanje karcinoma pluća u ranijim stadijima bolesti polučilo bi pozitivne rezultate u borbi protiv ove zloćudne bolesti. Stoga je u RH 2020. godine uveden Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća s ciljem dijagnosticiranja

bolesti u ranom stadiju, što bi rezultiralo operacijskim liječenjem većeg broja bolesnika, odnosno smanjenjem ukupne smrtnosti za 20% u razdoblju od 10 godina.² Ciljna skupina za probir su pušači u dobi od 50 do 75 godina koji su godišnje pušili tridesetak i više kutija cigareta ili oni koji su prestali pušiti prije petnaestak godina.² Najznačajnije dvije studije koje su potvrdile opravdanost provođenja probira i ranog otkrivanja raka pluća u rizičnoj populaciji korištenjem LDCT-a (eng. *low-dose computed tomography*) u svrhu smanjenja smrtnosti jesu američka studija NLST (engl. *National lung screening trial*) i Europska studija NELSON.^{6,7} Nakon slikovne obrade i sumnje na tumor pluća, slijedi invazivna dijagnostička obrada, no patohistološka potvrda dijagnoze karcinoma pluća nije uvijek jednostavna. Najčešće invazivna dijagnostička obrada započinje bronhoskopskim pregledom dišnih putova, uz uzimanje citoloških i patohistoloških uzoraka, nakon čega se prema indikaciji koriste i druge invazivne dijagnostičke metode poput EBUS - TBNA, rEBUS ili TTP. Budući da se radi o sitnim uzorcima, najčešće promjera 0,2 do 0,4 cm, pojavljuje se problem neadekvatnog ili nedostatnog uzorka za konačnu dijagnozu, a time i za daljnju molekularnu analizu. Naime, kod premalog broja tumorskih stanica ili tumorske nekroze koja često prati uznapredovale karcinome, potrebno je ponavljanje pretrage koja ne garantira da će u novom uzorku biti tumorskog tkiva. Odbađanje dijagnosticiranja karcinoma pluća dovodi do kasnijeg započinjanja liječenja, što potencijalno može negativno utjecati na sveukupno preživljenje bolesnika. U svakodnevnom radu onkologa Opće bolnice Zadar zamijetili smo dugo vremensko razdoblje od prvog javljanja u bolnicu do početka onkološkog liječenja kod nemalog broja bolesnika s dijagnozom karcinoma pluća. Pregledavajući literaturu nalazimo da većina autora navodi kako nema sigurnih poveznica između vremenskog razdoblja početka liječenja i sveukupnog preživljenja, no da su za donošenje točnih zaključaka potrebne nove prospektivne studije s točno zadanim parametrima i skupinama bolesnika.⁸⁻¹¹ Prema Stokstad i suradnicima, vrijeme od dijagnoze do početka liječenja karcinoma pluća u različitim zemljama iznosi od 35 do 90 dana.⁸ U Republici Hrvatskoj nema vremenskih normativa za postavljanje dijagnoze, odnosno početka kirurškog ili sustavnog onkološkog liječenja. U Norveškoj to razdoblje iznosi 35 dana za primjenu sustavnog onkološkog liječenja, a 42 dana za operacijski zahvat ili liječenje zračenjem⁸, no autori u svom radu navode da je svega 35% bolesnika koji su trebali kurativno i 65% bolesnika koji su trebali palijativno liječenje,

započelo svoje liječenje u zadanim vremenskim okvirima.⁸ Zaključno navode da su potrebna dodatna istraživanja i da bi odgoda liječenja kod pojedinih skupina bolesnika ipak mogla imati negativan utjecaj na sveukupno preživljenje.⁸ Prema rezultatima istraživanja Bullard i suradnika na 746 bolesnika kojima je dijagnosticiran karcinom pluća, razumno vremensko razdoblje za započinjanje liječenja je unutar 6 tjedana.¹¹ Ipak, zaključno u radu navode da nije bilo pozitivnog utjecaja na sveukupno preživljenje kod svih kategorija bolesnika u odnosu na one koji su započeli s liječenjem nakon 6 tjedana.¹¹ Prema rezultatima rada Gomez i suradnika, čak 40% bolesnika imalo je značajnu odgodu u početku liječenja, nakon postavljanja dijagnoze karcinoma pluća.¹² Najvažniji uzrok u odgodi započinjanja liječenja bilo je čekanje na PET/CT, što bi se jasno moglo preslikati i na našu svakodnevnu kliničku praksu. Naši bolesnici s karcinomom pluća čekaju na PET/CT u prosjeku 2-3 mjeseca, no unatoč navedenim odgodama, autori navode da je medijan vremena od dijagnoze do početka liječenja iznosio 27 dana.¹² U preglednom radu Jacobsena i suradnika, na 65 radova iz 21 države, vrijeme od dijagnoze do početka liječenja iznosilo je od 6 do 45 dana.¹³ Zaključno u radu navode da se bolesnici u mnogim zemljama i zdravstvenim ustanova uglavnom suočavaju s problemima pravovremene dijagnoze karcinoma pluća.¹³ Prema radu Hall i suradnika vremenski interval početka liječenja bio je od važnosti kod bolesnika koji su podvrgnuti operacijskom zahvatu, dok takav trend nije primijećen kod bolesnika koji su palijativno liječeni.¹⁴ Unatoč izazovima u postavljanju dijagnoze, mišljenja smo da je potrebno skratiti vrijeme od prve posjete pulmologu (visoka klinička sumnja na rak pluća) do potvrde bolesti (u prosjeku kod nas iznosi 48 dana). Potrebno je također skratiti vrijeme za očitavanje citološkog/patohistološkog nalaza, te prednost u obradi dati citološkim materijalima s analizom prediktivnih biomarkera. Unatoč rezultatima pojedinih ranije spomenutih studija, ovim radom imali smo potrebu ukazati na poteškoće u postavljanju dijagnoze karcinoma pluća u OB Zadar koje su rezultirale odgodom početka onkološkog liječenja kod određenog broja bolesnika. Zbog istog razloga kod nekih naših bolesnika specifično onkološko liječenje započelo je na osnovi citološkog nalaza (Tablica 1), bez mogućnosti određivanja svih prediktivnih biomarkera prije početka liječenja. Stoga je odluka multidisciplinarnog tima za tumore pluća naše ustanove bila uvođenje izrade citoblokova u svrhu određivanja prediktivnih biomarkera. Ključ uspjeha u liječenju bolesnika s karcinomom pluća leži u multidisciplinarnom

pristupu za svakog pojedinca, što u svom radu apostrofiraju Albano i suradnici.¹⁵ Obzirom na uvođenje Nacionalnog programa za rano otkrivanje raka pluća, važnu kariku u lancu svakako predstavljaju i liječnici obiteljske medicine. Mišljenja smo da je potrebna dodatna medijska kampanja i dodatni angažman zdravstvenih djelatnika i stručnih društava radi osvješćivanja građana o važnosti obavljanja preventivnih pregleda i povećanja odaziva na Nacionalne programe za rano otkrivanje raka.

Zaključak

Sumnja na karcinom pluća zahtijeva potvrdu bolesti, bilo citološku, bilo patohistološku, radi određivanja prediktivnih biomarkera s ciljem optimalnog izbora terapije za svakog pojedinog bolesnika. Ovaj rad ukazuje na poteškoće u pravovremenom postavljanju dijagnoze karcinoma pluća u OB Zadar kod određenog broja bolesnika, što u konačnici rezultira odgodom početka onkološkog liječenja. Da bi se onkološko liječenje započelo u prihvatljivim vremenskim intervalima potrebno je poboljšati i ubrzati pojedine korake u dijagnostici, unaprijediti pripremu citološkog materijala u svrhu određivanja prediktivnih biomarkera, te pospješiti multidisciplinarni pristup u svrhu poboljšanja ishoda liječenja.

Literatura

1. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Aluru JS, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)* 2021;25:45-52.
2. Ministarstvo zdravstva Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća 2020. – 2024. [Cited 2023 May 02]. Available on: <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/2019%20Programi%20i%20projekti/NACIONALNI%20PROGRAM%20PREVENCIJE%20RAKA%20PLUCA%20C4%86A.pdf>
3. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007;75:56-63.
4. Almeida FA. Bronchoscopy and endobronchial ultrasound for diagnosis and staging of lung cancer. *Cleve Clin J Med.* 2012;79 Electronic Suppl 1:eS11-eS16.
5. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol* 2022;17:362-387.
6. National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM, Berg CD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011 ;365:395-409.
7. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA et al.

- Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J* 2020;382:503-513.
8. Stokstad T, Sørhaug S, Amundsen T, Grønberg BH. Associations Between Time to Treatment Start and Survival in Patients With Lung Cancer. *In Vivo* 2021;35:1595-1603.
 9. Vinas F, Ben Hassen I, Jabot L, Monnet I, Chouaid C. Delays for diagnosis and treatment of lung cancers: a systematic review. *Clin Respir J* 2016;10:267-71.
 10. Jensen AR, Mainz J, Overgaard J. Impact of delay on diagnosis and treatment of primary lung cancer. *Acta Oncol* 2002;41:147-52.
 11. Bullard JT, Eberth JM, Arrington AK, Adams SA, Cheng X, Salloum RG. Timelines of Treatment Initiation and Associated Survival Following Diagnosis of Non-Small-Cell Lung Cancer in South Carolina. *South Med J* 2017;110:107-113.
 12. Gomez DR, Liao KP, Swisher SG. Et al. Time to treatment as a quality metric in lung cancer: Staging studies, time to treatment, and patient survival. *Radiother Oncol* 2015 ;115:257-63.
 13. Jacobsen MM, Silverstein SC, Quinn M. Et al. Timeliness of access to lung cancer diagnosis and treatment: A scoping literature review. *Lung Cancer* 2017;112:156-164.
 14. Hall H, Toccock A, Burdett S. Et al. Association between time-to-treatment and outcomes in non-small cell lung cancer: a systematic review. *Thorax* 2022;77:762-768.
 15. Albano D, Bilfinger T, Feraca M, Kuperberg S, Nemesure B. A Multidisciplinary Lung Cancer Program: Does It Reduce Delay Between Diagnosis and Treatment? *Lung* 2020; 198:967-972.