

# Значај раног откривања карцинома плућа с почетним паранеопластичким манифестацијама

Вера Вукић<sup>1</sup>, Весна Шкодрић-Трифунувић<sup>2</sup>, Бранислав С. Гвозденовић<sup>3</sup>, Драгана Јовановић<sup>2</sup>, Миодраг Жунић, Душан Ђурић<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Пулмолошко одељење, Клиника за интерну медицину, Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Клиника за плућне болести, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

<sup>3</sup>AbC.R.O., Inc. Serbia, Београд, Србија;

<sup>4</sup>Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Карцином плућа се најчешће открива у развијеним клиничким стадијумима, када су јасно испољени плућни, ванплућни или метастатски симптоми. У раним фазама болести радиографске и клиничке манифестације могу изостати или бити прикривене.

**Циљ рада** Циљ испитивања је био да се потврди значај правовременог препознавања раних плућних, ванплућних и паранеопластичких манифестација карцинома плућа, како би се применили одговарајући протоколи лечења.

**Методе рада** Испитано је 230 особа оболелих од карцинома плућа: 125 болесника са slabим плућним, односно почетним паранеопластичким симптомима, који су чинили радну групу, и 105 болесника с јасним туморским манифестацијама, који су чинили контролну групу испитаника.

**Резултати** Анализа симптома болести је показала да су респираторни симптоми били знатно ређи у радној групи у односу на контролну (68% према 97%;  $\chi^2=29,996$ ;  $p<0,001$ ). Анализа радиографске слике болести је показала да је 6,4% испитаника радне и 1,9% контролне групе имало нормалан радиографски налаз ( $p>0,05$ ), док је позитиван бронхоскопски налаз централно локализованог тумора (доминантно десни горњи режањ) доказан код болесника обе групе с нормалним радиолошким налазом. Број болесника у повољнијим клиничким стадијумима болести (I, II, IIIa) код неситноћелијског карцинома плућа био је значајно већи у радној групи него у контролној (71,1% према 38,1%;  $\chi^2=19,149$ ;  $p<0,001$ ). Ситноћелијски карцином је у стадијуму ограничене болести чешће дијагностикован у радној него у контролној групи (80% према 38,1%;  $\chi^2=10,039$ ;  $p<0,05$ ). У погледу примењеног лечења постоји статистички значајна разлика у учесталости примене хемиотерапије ( $\chi^2=4,013$ ;  $p=0,0452$ ) и високо значајна разлика у учесталости примене хируршког лечења ( $\chi^2=22,044$ ;  $p<0,001$ ) код испитаника радне групе у односу на контролну групу (обе врсте лечења чешће су примењиване код болесника радне групе).

**Закључак** Препознавање почетних плућних, ванплућних и паранеопластичких манифестација и правовремено извођење дијагностичких процедура најзначајније су смернице у раном откривању карцинома плућа и његовом ефикаснијем лечењу.

**Кључне речи:** карцином плућа; радиографија; клинички стадијум; паранеопластички синдроми

## УВОД

Карцином плућа се код око 80% болесника дијагностикује у развијеним клиничким стадијумима, када је могуће применити хемиотерапију, радиотерапију или симптоматску терапију, која је најнеповољнији избор за лечење ове болести. У овим одмаклим клиничким стадијумима (IIIb, IV) углавном су јасно испољене плућне, односно системске манифестације болести. Свега око 15% болесника се препозна у почетним стадијумима болести (Ia, Ib, II), када је могуће применити хируршко лечење, а незнатан проценат болесника се открива у најранијој фази обољења [1, 2].

Паранеопластички синдром код карцинома плућа није директно изазван туморском компресијом, метастазама, инфективним или токсичним последицама неоплазме. Основни патогенетски механизми његовог настанка су: лучење полипептидних хормона или фактора сличних хормонима

у тумору, ослобађање цитокина из инфламаторних или туморских ћелија и аутоимуни механизми (лучење протеина антигенски хомологног или идентичног одређеном протеину циљног ткива у тумору – „онконеурални антигени“). Иако су ситноћелијски карциноми плућа (енгл. *small cell lung cancer* – SCLC) најчешћи узрочници паранеопластичких синдрома, и други – неситноћелијски карциноми плућа (енгл. *non-small cell lung cancer* – NSCLC) могу изазвати ове промене.

Најзначајније групе паранеопластичких синдрома које се бележе код око 30% оболелих особа су: општи, метаболички, хематолошки, васкуларни, коштаноглобни, системски, неуролошки и ендокринолошки. Знатно су ређи ренални, гастроинтестинални, офталмолошки и дерматолошки. Клинички су најлакши за препознавање поједини биохемијски показатељи: елементи крвних лоза, фибриноген, лактат-дехидрогеназа (LDH), албумини, електролити (посебно натријум

## Correspondence to:

Vesna ŠKODRIĆ-TRIFUNOVIĆ  
Klinika za plućne bolesti  
Klinički centar Srbije  
Višegradska 26/20, 11000 Beograd  
Srbija  
vesna.skodric@kcs.ac.rs

и калцијум), алкална фосфатаза, протромбинско време, брзина седиментације еритроцита [3-11]. Анемија, леукоцитоза, тромбоцитоза, хиперфибриногенемија, повећање нивоа *LDH*, *C*-реактивног протеина и *D*-димера, хипоалбуминемија, повећање вредности гама глутамил-транспептидазе, алкалне фосфатазе, хипонатријемиија и хиперкалцијемиија могу бити важни биохеморални путокази у трагању за радиографски и симптоматски недовољно испољеном неоплазмом [12-18].

## ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврди значај правовременог препознавања раних плућних, ванплућних и паранеопластичких манифестација карцинома плућа ради примене одговарајућег протокола за лечење ове болести.

## МЕТОДЕ РАДА

У периоду 1998-2004. године на Пулмолошком одељењу Клинике за интерну медицину Клиничко-болничког центра „Божанијска коса” у Београду испитани су болесници за које се сумњало да болују од карцинома плућа. Испитивањем је обухваћено 230 болесника с патохистолошки доказаним карциномом плућа, који су сврстани у две групе. Радну групу чинило је 125 болесника код којих се на тумор посумњало на основу слабих плућних, односно почетних паранеопластичких симптома. Контролну групу чинило је 105 болесника код којих су били изражени плућни, односно ванплућни симптоми болести (паранеопластички синдроми у овој групи нису били почетна манифестација карцинома и нису имали рани дијагностички значај). Испитивање је укључивало: радиографију грудног коша, компјутеризовану томографију (*CT*) торакаса, флексибилну фиброоптичку бронхоскопију уз трансbronхијалну и ендобронхијалну форцепс-биопсију, транскаринеалну аспирациону биопсију иглом и четкасту биопсију, радиоскопски вођену фиберbronхоскопију (у дијагностици периферних плућних сенки), трансторакалну аспирациону биопсију танком иглом уз контролу на радиоскопу, ултразвучни, односно *CT* преглед абдомена, као и биохемијске анализе крви (крвна слика са диференцијалном леукоцитарном формулом, функција јетре и бубрега, укупни ниво протеина и албумина у серуму, фибриноген, *LDH*, алкална фосфатаза).

Током испитивања вршена је упоредна анализа клиничких, радиолошких, бронхоскопских и терапијских параметара између радне и контролне групе.

Статистичка анализа је рађена помоћу стандардног компјутерског статистичког пакета *SPSS 12.0 for Windows*. Вредности су приказане као средње вредности са стандардном девијацијом. Поређења између појединих група болесника вршена су применом  $\chi^2$ -теста. Вредност вероватноће од  $p < 0,05$  сматрала се статистички значајном, а  $p < 0,01$  статистички високо значајном.

## РЕЗУЛТАТИ

Међу свим испитаницима оболелим од карцинома плућа било је знатно више мушкараца (87%) него жена (13%). Патохистолошка потврда обољења показала је значајно већу учесталост *NSCLC* у обе групе испитаника (84% у радној и 86% у контролној групи) у односу на *SCLC* (16% у радној и 14% у контролној). Респираторни симптоми били су знатно ређи код испитаника радне групе у односу на контролну (68% према 97%;  $\chi^2=29,996$ ;  $p=0,0001$ ). Ванплућни симптоми били су знатно чешћи у радној групи него у контролној. Високо статистички значајна разлика је забележена између радне и контролне групе за симптом бола у рамену (22,4% према 11,4%;  $\chi^2=4,048$ ;  $p=0,0442$ ). Између *SCLC* и *NSCLC* није било статистички значајне разлике у њиховој учесталости.

Анализа радиографске слике карцинома плућа показује да је у радној групи 6,4%, а у контролној 1,9% болесника имало нормалан радиографски налаз ( $\chi^2=2,773$ ;  $p=0,0959$ ) (Табела 1). Свих осморо оболелих од карцинома плућа с нормалним радиографским налазом имали су позитиван бронхоскопски налаз (директни или индиректни знаци тумора централног типа) с локализацијом у горњим режњевима плућа, и то доминантно десно (код седам болесника), а међу патохистолошким типовима није постојала статистички значајна разлика ни у радној, ни и у контролној групи. Најчешћи симптоми у овој групи болесника били су: болови у хемитораксу и раменима, промуклост, парестезије, олигоартралгије и полиартралгије, малаксалост, субфебрилност, губитак апетита и телесне масе.

Број болесника са *NSCLC* дијагностикованим у повољнијим клиничким стадијумима болести (*I*, *II*, *IIIa*) био је значајно већи ( $\chi^2=19,149$ ;  $p < 0,001$ ) у радној него у контролној групи (Табела 2).

*SCLC* је у радној групи статистички знатно чешће дијагностикован у клиничком стадијуму ограничене болести (80%), а у контролној групи у стадијуму проширене болести (61,9%) (Табела 3).

У погледу лечења карцинома плућа, резултати показују чешћу примену хемиотерапије код болесника

**Табела 1.** Анализа радиографског налаза према патохистолошком типу карцинома плућа

**Table 1.** Analysis of radiographic findings in regards to pathohistologic type of lung cancer

Патохистолошки тип тумора Pathohistologic type of the tumour	Број болесника Number of patients			
	Радна група Working group		Контролна група Control group	
	Нормалан налаз Normal findings	Патолошки налаз Pathologic findings	Нормалан налаз Normal findings	Патолошки налаз Pathologic findings
Планоцелуларни Planocellular	2 (4.1%)	47 (95.9%)	1 (1.7%)	59 (98.3%)
Микроцелуларни Microcellular	4 (11.4%)	31 (88.6%)	1 (4.8%)	20 (95.2%)
Аденокарцином Adenocarcinoma	2 (7.1%)	26 (92.9%)	0 (0%)	12 (100.0%)

Радна група / Working group:  $\chi^2=2.832(a)$ ;  $p>0.05$   
Контролна група / Control group:  $\chi^2=1.402(a)$ ;  $p>0.05$

**Табела 2.** Учесталост клиничких стадијума неситноћелијског карцинома плућа (NSCLC)**Table 2.** Frequency of non-small cell lung cancer (NSCLC) clinical stages

Стадијум NSCLC NSCLC stage	Радна група Working group	Контролна група Control group	Укупно Total
I, II, IIIa	71.1%	38.1%	55.2%
IIIb, IV	28.9%	61.9%	44.8%

$\chi^2=19.149(b)$ ;  $p<0.001$

**Табела 3.** Степен проширености ситноћелијског карцинома плућа (SCLC)**Table 3.** Small cell lung cancer (SCLC) extension level

Стадијум SCLC SCLC stage	Радна група Working group	Контролна група Control group	Укупно Total
Ограничена болест Limited disease	80.0%	38.1%	64.3%
Проширена болест Extended disease	20.0%	61.9%	35.7%

Радна – контролна група / Working vs. control group:  $\chi^2=10.039(b)$ ;  $p<0.05$   
Ограничена – проширена болест / Limited vs. extended disease:  $\chi^2=12.600$ ;  $p<0.001$

**Табела 4.** Терапијски модалитети лечења карцинома плућа (учесталост)**Table 4.** Treatment modalities in lung cancer therapy (frequency)

Врста терапије Type of therapy	Радна група Working group	Контролна група Control group	$\chi^2$	P
Хируршка ресекција Surgery resection	32.8%	6.7%	22.044	<0.001
Хемиотерапија Chemotherapy	43.2%	29.5%	4.013	0.0452
Симптоматска терапија Symptomatic therapy	9.6%	32.4%	17.113	<0.001

ка радне групе ( $p<0,05$ ), док је симптоматска терапија чешће примењивана у контролној групи ( $p<0,001$ ). Хируршко лечење је знатно чешће примењено код испитаника радне групе у односу на контролну групу ( $p<0,001$ ) (Табела 4).

## ДИСКУСИЈА

Паранеопластички синдроми се најчешће не дијагностикују у раној фази малигне болести, а подаци из литературе указују на то да је чак 10-20% локализованих карцинома бронха у раним клиничким стадијумима обично без симптома. С обзиром на велику разноликост манифестација карцинома плућа, које могу бити плућне, ванплућне и паранеопластичке, препознавање ових клиничких облика често захтева мултидисциплинарни приступ у лечењу болесника с овим обољењима. Ово потврђују и наша запажања, јер су у радној групи код највећег броја оболелих утврђени ванплућни симптоми (коштано-зглобни, неуролошки, хематолошки итд), док су у контролној групи најчешћи били развијени плућни симптоми. Поједини паранеопластички синдроми, попут коштано-зглобних или неуролошких, могу годинама претходити јасној клиничкој слици карцинома [17-21]. Пример су коштано-зглобне промене које се најчешће повезују са сквамозелуларним карциномом, о чему су писали Мармур (*Marmur*) и Кејган (*Kagen*) [22]. Наше кли-

ничко искуство такође бележи повезаност сквамозелуларних карцинома с појединим коштано-зглобних обољењима, најчешће полиартралгијама и реактивацијама артроза.

Осим изостанка јасних туморских манифестација, разлог касног дијагностиковања могу бити и тумори са slabим или неспецифичним радиографским налазом. Они се неретко радиографски испољавају појачаном ретикуларном шаром, елевацијом хемидијафрагме, плеуралним изливом и минималном инфилтрацијом у хилусу, а могу постојати и при нормалном радиолошком налазу. Овакво запажање потврђује податак из нашег испитивања да је у радној групи 6,4% болесника имало тзв. нормалан радиографски налаз грудног коша, док је бронхолошко испитивање јасно доказало знаке тумора централне локализације, и то доминантно десно. Између учесталости патохистолошких типова тумора није уочена значајна разлика у нашем испитивању.

Откривање болести у повољнијим клиничким стадијумима (I, II, IIIa) било је знатно чешће међу болесницима радне групе (71,1%) него контролне (38,1%), што указује на велики значај раног откривања карцинома и препознавања почетних клиничких и радиолошких симптома који могу бити неспецифични и представљати диференцијалнодијагностички проблем.

Када је у питању терапијски приступ особи оболелој од карцинома плућа, примена најефикаснијег избора – хируршке ресекције – у директној је корелацији с раним откривањем болести и степеном проширености болести, што показују и резултати нашег испитивања. Наиме, у радној групи одлука о хируршком лечењу донета је за 32,8% болесника, а у контролној за 6,7%. Треба, међутим, напоменути да су међу кандидатима за операцију били и болесници означени као „потенцијално ресектабилни”, јер је ресектабилност тумора зависила од придружених болести, слабе функције плућа или немотивисаности болесника за операцију. Према нашем искуству, радикална хируршка ресекција основне неоплазме може довести до делимичне или потпуне регресије клиничких манифестација паранеопластичког синдрома, што се најчешће потврђивало код коштано-зглобних манифестација. Специфична онколошка терапија такође је знатно чешће примењена код испитаника радне групе (43,2%) него контролне (29,5%), док је најнеповољније лечење најчешће примењено управо у контролној групи.

У ранијем откривању карцинома плућа, када радиографски и клинички симптоми нису јасно изражени, диференцијалној дијагнози доприносе разне биохемијске, имуносеролошке и имунохистохемијске анализе. Наше истраживање је у многим случајевима потврдило значај испитивања појединих биохемијских параметара. Међу биохемијским анализама крви уочени су следећи патолошки налази: хиперфибриногенија (код 88,8% болесника), убрзана седиментација еритроцита (73,6%), повишен ниво LDH (66,4%) и нормохромна анемија (42,4%). Сличне резултате навели су и други аутори из наше земље [23, 24]. Биолошки ток

ових синдрома може значајно корелирати с клиничким стадијумом и тзв. перформанс-статусом, као најважнијим чиниоцима предвиђања тока малигне болести, као и проценом хемиотерапијског одговора, могућношћу ресекције неоплазме, периперативним током и евентуалним рецидивом тумора [3-14, 24].

## ЗАКЉУЧАК

Препознавање почетних плућних, ванплућних и паранеопластичких манифестација и правовремено извођење дијагностичких поступака најзначајније су смернице у раном откривању карцинома плућа и његовом ефикаснијем лечењу.

## ЛИТЕРАТУРА

- Petrović M, Tomić I, Ilić S. Neuroendokrina diferencijacija kao prognostički faktor u preživljavanju kod uznapredovalog nemikrocelularnog karcinoma pluća. *Vojnosanit Pregl.* 2007; 64(8):525-9.
- Tomić I, Petrović M, Plavec G, Ilić S. Uticaj hemioterapijskog protokola i neuroendokrine diferencijacije na rezultate lečenja metastatskog nesitnoćelijskog karcinoma pluća. *Vojnosanit Pregl.* 2007; 64(9):591-6.
- Ferrigno D, Buccheri G. Hematologic counts and clinical correlates in 1201 newly diagnosed lung cancer patients. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2003; 59(3):193-8.
- Kato H, Kageshita T, Miyatake H, Shimizu M, Nagao M, Fujita M, et al. Case report No 142: Large cell lung cancer accompanied by remarkable leukocytosis and hyperleucemia. *Clin Calcium.* 2004; 14(6):142-6.
- Gabazza EC, Taguchi O, Yamakami T, Machishi M, Ibata H, Suzuki S. Evaluating prethrombotic state in lung cancer using molecular markers. *Chest.* 1993; 103:196-200.
- Alexandrakis M, Passam F, Perisinakis K, Ganotakis E, Margantinis G, Kyriakou DS, et al. Serum proinflammatory cytokines and its relationship to clinical parameters in lung cancer patients with reactive thrombocytosis. *Respir Med.* 2002; 96(8):553-8.
- Pedersen L, Milman N. Diagnostic significance of platelet count and other blood analyses in patients with lung cancer. *Oncol Rep.* 2003; 10(1):213-6.
- Werynska B, Ramlau R, Podolak-Dawidziak M, Jankowska R, Prais J, Usnarska-Zubkiewicz L, et al. Serum thrombopoietin levels in patients with reactive thrombocytosis due to lung cancer and in patients with essential thrombocythemia. *Neoplasma.* 2003; 50(6):447-51.
- Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanaka M, et al. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration.* 2004; 71(2):170-3.
- Unsal E, Atalay F, Atikcan S, Yilmaz A. Prognostic significance of hemostatic parameters in patients with lung cancer. *Respir Med.* 2004; 98(2):93-8.
- Song S, Lee H, Kim M, Lee JM, Kim JH, Nam BH, et al. Preoperative serum fibrinogen level predicts postoperative pulmonary complications after lung cancer resection. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81(6):1974-81.
- Koga S. A novel molecular marker for thrombus formation and life prognosis – clinical usefulness of measurement of soluble fibrin monomer-fibrinogen complex. *Rinsho Byori.* 2000; 52(4):355-61.
- Antoniou D, Pavlaku G, Stathopoulos GP, Karydis I, Chondrou E, Papageorgiou C, et al. Predictive value of D-dimer plasma levels in response and progressive disease in patients with lung cancer. *Lung Cancer.* 2006; 53(2):205-10.
- Chen Y, Zhang H, Xu A, Li N, Liu J, Liu C, et al. Elevation of serum L-lactate dehydrogenase correlated with the clinical stage of lung cancer. *Lung Cancer.* 2006; 54(1):95-102.
- Griva M, Kubanek J. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in non-differentiated small cell lung cancer. *Vnitr Lek.* 2002; 48(10):993-5.
- Hastings R. Parathyroid hormone-related protein and lung biology. *Respir Physiol Neurobiol.* 2004; 142(2-3):95-113.
- Hastings RH, Araiza F, Burton DW, Deftos LJ. Role of parathyroid hormone-related protein in lung cancer cell survival. *Chest.* 2004; 125:150S.
- Iino N, Matsunaga T, Harada T, Igarashi S, Koyama I, Komoda T. Comparative characterization of pulmonary surfactant aggregates and alkaline phosphatase isozymes in human lung carcinoma tissue. *Cell Tissue Res.* 2007; 328(2):355-63.
- Voltz R. Paraneoplastic neurologic autoimmune diseases. *Nervenarzt.* 2002; 73(10):909-29.
- Bearz A, Giometto B, Freschi A, Gobitti C, Scalnoe S, Sorio R, et al. Occult small cell lung cancer associated with paraneoplastic neurologic syndrome: case report. *Tumori.* 2001; 87(6):447-50.
- Wirtz PW, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome has a more progressive course in patients with lung cancer. *Muscle Nerve.* 2005; 32(2):226-9.
- Sarlani E, Schwartz AH, Greenspan JD, Grace EG. Facial pain as first manifestation of lung cancer: a case of lung cancer-related cluster headache and a review of the literature. *J Orofac Pain.* 2003; 17(3):262-7.
- Marmur R, Kagen L. Cancer-associated neuromusculoskeletal syndromes. Recognizing the rheumatic-neoplastic connection. *Postgrad Med.* 2002; 111(4):95-8, 101-2.
- Brueckl WM, Herbst L, Lechler A, Fuchs F, Schoeberl A, Zirlik S, et al. Predictive and prognostic factors in small cell lung carcinoma – analysis from routine clinical practice. *Anticancer Res.* 2006; 26(6C):4825-32.

## Importance of Early Detection of Lung Cancers with Initial Paraneoplastic Manifestations

Vera Vukić<sup>1</sup>, Vesna Škodrić-Trifunović<sup>2</sup>, Branislav S. Gvozdenović<sup>3</sup>, Dragana Jovanović<sup>2</sup>, Miodrag Žunić, Dušan Djurić<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Pulmonary Department, Clinic for Internal Medicine, Clinical Hospital Centre "Bežanijska kosa", Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>Institute for Pulmonary Diseases and Tuberculosis, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

<sup>3</sup>AbCRO, Inc. Serbia, Belgrade, Serbia;

<sup>4</sup>School of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Lung cancers are mostly detected in the developed clinical stages, with clearly manifested pulmonary, extrapulmonary or metastatic manifestations. In the early disease stages, radiographic and clinical manifestations may be absent or mimicked.

**Objective** The aim of this study was the timely detection of early pulmonary, extrapulmonary and paraneoplastic manifestations of lung cancers in order to apply the most appropriate treatment protocols.

**Methods** We examined 230 patients with lung cancer, among them 125 of the working study group with minimal pulmonary and/or initial paraneoplastic symptoms, and 105 patients in the control group with clear tumour manifestations.

**Results** The symptom analysis revealed a statistically significantly lesser presence of the respiratory symptoms in the working study group (68%) in comparison with the control group of patients (97%) ( $\chi^2=29.996$ ;  $p<0.001$ ). The analysis of radiographic presentations of lung cancer showed that there were significantly more patients with normal findings in the working group (6.4%) than in the control group – 1.9% ( $p>0.05$ ), and a positive bronchoscopic finding of the centrally localized

tumour (mainly right upper lobe) was confirmed in patients of both groups with normal radiographic findings. The number of diagnosed patients in earlier clinical disease stages (I, II, IIIa) with better prognosis in non-small cell lung cancer was significantly higher ( $\chi^2=19.149$ ;  $p<0.001$ ) in the working group (71.1%) in comparison with the control group (38.1%). Small cell lung cancer was more frequently diagnosed in the stage of limited disease in the working (80%) than in the control group (38.1%) ( $\chi^2=10.039$ ;  $p<0.05$ ). With regard to treatment administration, there is a statistically significant difference ( $\chi^2=4.013$ ;  $p=0.0452$ ) in the frequency between the use of chemotherapy and highly significant difference ( $\chi^2=22.044$ ;  $p<0.001$ ) in the frequency of use of surgical treatment in the working group in comparison with the control group – both chemotherapy and surgery treatment were more frequent in the patients of the working group. **Conclusion** Recognizing the initial pulmonary, extrapulmonary or paraneoplastic manifestations as well as performing diagnostic procedures in due time represent the most important guidelines in early detection and the most efficacious therapeutic choice in lung cancer.

**Keywords:** lung cancer; radiography; clinical stage; paraneoplastic syndromes

Примљен • Received: 29/05/2009

Прихваћен • Accepted: 06/07/2009