

Nowotwory klatki piersiowej

Thoracic neoplasms

Redakcja:

Maciej Krzakowski, Jacek Jassem

Zespół autorski:

**Maciej Krzakowski¹, Jacek Jassem², Adam Antczak³, Katarzyna Błasińska⁴,
Joanna Chorostowska-Wynimko⁵, Rafał Dziadziuszko², Maciej Głogowski¹, Tomasz Grodzki⁶,
Dariusz Kowalski¹, Rafał Krenke⁷, Renata Langfort⁸, Włodzimierz Olszewski⁹,
Tadeusz Orłowski¹⁰, Paweł Śliwiński¹¹, Andrzej Tysarowski¹², Witold Rzyman¹³, Marek Woźniwski¹⁴**

¹Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

³Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴Zakład Radiologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

⁵Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

⁶Oddział Kliniczny Chirurgii Klatki Piersiowej, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie

⁷Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁸Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

⁹Zakład Patomorfologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

¹⁰Klinika Chirurgii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

¹¹II Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

¹²Pracownia Diagnostyki Genetycznej i Molekularnej Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

¹³Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Gdański Uniwersytet Medyczny

¹⁴Wydział Fizjoterapii, Akademia Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

Słowa kluczowe: rak płuca, międzybłoniak opłucnej, nowotwory śródpiersia

Key words: lung cancer, pleural mesothelioma, mediastinal neoplasms

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18. DOI: 10.5603/OCP.2021.0022.

Należy cytować wersję pierwotną.

Spis treści

Rak płuca	2
Epidemiologia i etiologia oraz profilaktyka.....	2
Patomorfologia i biologia molekularna.....	3
Diagnostyka	6
Badanie podmiotowe	6
Badanie przedmiotowe	6
Ocena stanu sprawności.....	8
Badania obrazowe	8
Badania endoskopowe	9
Badania laboratoryjne.....	10
Ocena patomorfologiczna i molekularna.....	10
Ocena zaawansowania	13
Ocena wydolności układów oddechowego i sercowo-naczyniowego.....	15
Leczenie	17
Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniach I–II oraz IIIA (chorzy potencjalnie kwalifikujący się do resekcji).....	18
Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniach IIIA (chorzy niekwalifikujący się do resekcji) oraz IIIB	20
Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniu IV	21

Drobnokomórkowy rak płuca — leczenie pierwotne	27
Drobnokomórkowy rak płuca — leczenie chorych z nawrotem	29
Wychodzenie z nałogu palenia tytoniu	29
Obserwacja po leczeniu	29
Rakowiaki układu oddechowego	30
Charakterystyka epidemiologiczna i patomorfologiczna	30
Diagnostyka	30
Leczenie	30
Obserwacja po leczeniu	30
Złośliwy międzybłoniak płucnej	31
Charakterystyka epidemiologiczna i patomorfologiczna	31
Diagnostyka	31
Badanie podmiotowe	31
Badanie przedmiotowe	31
Badania obrazowe	31
Diagnostyka patomorfologiczna	32
Ocena zaawansowania	32
Leczenie	32
Obserwacja po leczeniu	33
Złośliwe nowotwory śródpiersia	34
Charakterystyka epidemiologiczna	34
Pierwotne nowotwory grasicy	34
Diagnostyka	34
Leczenie	34
Obserwacja po leczeniu	36
Zarodkowe nowotwory śródpiersia	36
Nowotwory pochodzenia nerwowego	36
Piśmiennictwo	36

Zdaniem autorów i redaktorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, przygotowane z uwzględnieniem dowodów naukowych o wskazanym poziomie i kategorii rekomendacji. Wytyczne powinny być interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Wytyczne nie w każdym przypadku odpowiadają aktualnym zasadom refundacji, które obowiązują w Polsce. W przypadku wątpliwości należy ustalić obecne możliwości refundowania poszczególnych procedur. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono według wymienionych poniżej kryteriów.

1. Jakość dowodów naukowych

- I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją
- II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego)
- III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych
- IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów

2. Kategorie rekomendacji

- A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej
- B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej
- C — Wskazania określone indywidualnie

Rak płuca

Epidemiologia i etiologia oraz profilaktyka

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych [1]. W 2018 roku stanowił u mężczyzn

i kobiet — odpowiednio — po 16,1% ogółu zachorowań na nowotwory (13 425 i 7801 zachorowań rocznie) oraz był przyczyną — odpowiednio — 28,2% i 17,6% wszystkich zgonów nowotworowych (15 619 i 8076 zgonów). Większa liczba zgonów w stosunku do liczby zachorowań wskazuje na braki w rejestrowaniu zachorowań na raka płuca. Zachorowalność i umieralność na

raka płuca zmniejszają się w ostatnich latach u mężczyzn i jednocześnie zwiększają u kobiet. Około 14,5% chorych na raka płuca w Polsce przeżywa 5 lat od rozpoznania. Chorobowość 5- i 10-letnia wynosi w Polsce 49 662 i 61 267 (mężczyźni i kobiety — odpowiednio — 30 449 i 19 213 oraz 37 274 i 23 993).

Najczęstszą przyczyną raka płuca (około 85–90% zachorowań) jest czynne lub bierne palenie tytoniu. Zmniejszenie narażenia na dym tytoniowy stanowi jedyną możliwość istotnego obniżenia zachorowalności i umieralności. Zalecenia Komisji Europejskiej wskazują, że zmniejszenie zagrożeń związanych z rakiem płuca można osiągnąć przez:

- działania legislacyjne dotyczące wyrobów tytoniowych (np. opakowania, etykietowanie i składniki);
- zaprzestanie reklamowania wyrobów tytoniowych;
- tworzenie przestrzeni wolnych od dymu tytoniowego;
- prowadzenie odpowiedniej polityki podatkowej i zapobieganie nielegalnemu handlowi wyrobami tytoniowymi.

Bardzo ważną rolę odgrywają również pomoc osobom palącym w wychodzeniu z nałogu oraz działania antytytoniowe skierowane do młodych ludzi, ponieważ ponad 90% palaczy wchodzi w nałóg przed 26. rokiem życia [2].

Pozostałymi przyczynami raka płuca są fizyczne i chemiczne czynniki środowiskowe i zawodowe (np. radon, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe) oraz dziedziczne uwarunkowania genetyczne (przede wszystkim polimorfizmy genów uczestniczących w unieczynnianiu szkodliwych składników dymu tytoniowego i zaburzenia genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA).

Profilaktyka farmakologiczna raka płuca oraz badania przesiewowe z wykorzystaniem konwencjonalnej rentgenografii (RTG) i badania cytologicznego płwociny nie zmniejszają umieralności. Większą wartość jako badanie przesiewowe ma niskodawkowa tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej. Badanie NLST (*National Lung Screening Trial*) wykazało zmniejszenie o około 20% umieralności związanej z rakiem płuca u osób z grupy wysokiego ryzyka zachorowania (wiek 55–74 lat i powyżej 30 paczolat w wywiadzie) poddanych niskodawkowej TK klatki piersiowej w porównaniu z grupą kontrolną (badanie RTG) [3]. Wyniki badania NLST stały się podstawą do opracowania w niektórych krajach programów wczesnego wykrywania raka płuca w grupach o najwyższym ryzyku. W latach 2017 i 2018 opublikowano zalecenia europejskie [4, 5] i polskie [6] dotyczące wykonywania badań przesiewowych, których jednak dotychczas w większości krajów europejskich nie wprowadzono (głównie z powodu trudności w udowodnieniu ich efektywności i małej swoistości skutkującej koniecznością wykonywania inwazyjnej diagnostyki, ale również innych przyczyn) [7]. Badania przesiewowe osób z grupy największego ryzyka

zachorowania są natomiast finansowane od 2016 roku w Stanach Zjednoczonych. Ostatnio przedstawiono wyniki badania III fazy NELSON, które — po 10-letniej obserwacji — wykazały zmniejszenie umieralności z powodu raka płuca (kobiety — 39%, mężczyźni — 26%) u osób z grupy ryzyka poddanych niskodawkowej TK (kryteria kwalifikowania podobne jak w badaniu NLST) [8]. W Chorwacji wprowadzono populacyjne — w pełni refundowane — badania przesiewowe, a w Polsce oraz Wielkiej Brytanii i na Węgrzech programy wczesnego wykrywania rozpoczęły się w 2020 roku.

Badania przesiewowe muszą być powiązane z — mającą zasadnicze znaczenie — profilaktyką pierwotną (całkowita eliminacja narażenia na dym tytoniowy). Powinny również uwzględniać ocenę występowania rozedmy i ryzyka sercowo-naczyniowego przez określenie uwapnienia w naczyniach wieńcowych [4–6]. Uzasadnione jest prowadzenie programów wczesnego wykrywania w celu zwiększenia możliwości stosowania leczenia doszczętnego (szczególnie w regionach o niskiej wykrywalności raka płuca w stadium wczesnego zaawansowania). Programy wczesnego wykrywania raka płuca powinny realizować wysokospecjalistyczne ośrodki dysponujące wszystkimi możliwościami rozpoznawania i leczenia tego nowotworu oraz odpowiednim doświadczeniem (wymienione warunki są przyjęte w Polsce).

Rekomendacje

- Należy prowadzić wielokierunkowe działania zmniejszające narażenie na działanie składników dymu tytoniowego (palenie czynne i bierne) (I, A).
- Uzasadnione jest kontynuowanie programów wczesnego wykrywania z wykorzystaniem niskodawkowej tomografii komputerowej w celu zwiększenia możliwości stosowania leczenia radykalnego (I, A).

Patomorfologia i biologia molekularna

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej (około 85% wszystkich rozpoznań) wykrywane są niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP). Większość NDRP stanowią raki gruczołowe i płaskonabłonkowe (częstość występowania raka gruczołowego wzrasta w ostatnim czasie). Częstość rozpoznawania wielkokomórkowego raka płuca zmniejszyła się do około 2% od chwili wprowadzenia diagnostyki immunohistochemicznej (IHC). Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) stanowi obecnie około 13% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwość i względna promieniowrażliwość) [9]. Inne typy histologiczne stanowią mniej niż 1% wszystkich rozpoznań pierwotnych nowotworów płuca.

Rak płuca rozwija się centralnie w okolicy dużych oskrzeli (tzw. zmiana przywnękowa) lub obwodowo. Raki gruczołowe występują częściej w obwodowych częściach płuc, a raki płaskonabłonkowe — przywnękowo. Przerzuty pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych (w dalszej kolejności — w wątrobie, mózgu, drugim płucu, kościach, nadnerczach, tkance podskórnej i szpiku kostnym). Przerzuty mogą także powstawać w narządach odległych bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych. Rak płuca może się również szerzyć miejscowo przez naciekanie struktur śródpiersia, przepony, opłucnej i ściany klatki piersiowej oraz wypełniając otaczające przestrzenie powietrzne.

Klasyfikacja nabłonkowych nowotworów płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World*

Health Organization) [10] (tab. 1) wprowadziła zmiany, z których najważniejsze znaczenie ma wprowadzenie:

- zasad postępowania z małymi wycinkami i materiałem cytologicznym (szczególnie w zaawansowanych postaciach NDRP);
- nowego podziału raków gruczołowych i płaskonabłonkowych;
- konieczności wykorzystywania w diagnostyce patomorfologicznej badań IHC oraz genetycznych w celu indywidualizacji leczenia;
- rozpoznawania raka wielkokomórkowego i innych — rzadko występujących — NDRP wyłącznie w materiale pooperacyjnym;
- klasyfikowania w jednej grupie raków z cechami aktywności neuroendokrynej. W klasyfikacji, która

Tabela 1. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia z 2015 roku [10]

Typ	Podtyp
Rak gruczołowy	Rak gruczołowy tapetujący (<i>lepidic adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy groniasty (<i>acinar adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy brodawkowy (<i>papillary adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy drobnobrodawkowy (<i>micropapillary adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy lity (<i>solid adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy naciekający z wytwarzaniem śluzu (<i>invasive mucinous adenocarcinoma</i>) z odmianami w postaci raka mieszanego z wytwarzaniem i bez wytwarzania śluzu (<i>mixed mucinous and nonmucinous</i>) Rak gruczołowy koloidalny (<i>colloid adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy z komórek typu płodowego (<i>fetal adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy z komórek typu jelitowego (<i>enteric-type adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy o niewielkiej inwazyjności (<i>minimally invasive adenocarcinoma</i>) z odmianami w postaci raka z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu (<i>mucinous</i> lub <i>nonmucinous</i>) Zmiany przedinwazyjne — atypowa hiperplazja gruczołowa (<i>atypical adenomatous hiperplasia</i>) — rak gruczołowy <i>in situ</i> (<i>adenocarcinoma in situ</i>) z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu (<i>mucinous</i> lub <i>nonmucinous</i>)
Rak płaskonabłonkowy	Rak płaskonabłonkowy rogowaciejący (<i>keratinizing squamous-cell carcinoma</i>) Rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący (<i>non-keratinizing squamous-cell carcinoma</i>) Zmiana przedinwazyjna — rak płaskonabłonkowy <i>in situ</i> (<i>squamous-cell carcinoma in situ</i>)
Nowotwory neuroendokryne	Rak drobnokomórkowy (<i>small-cell carcinoma</i>) z odmianą w postaci raka złożonego (<i>combined</i>) Rak wielkokomórkowy neuroendokryny (<i>large-cell carcinoma</i>) z odmianą w postaci raka złożonego (<i>combined</i>) Rakowiaki typowy i atypowy (<i>typical and atypical carcinoids</i>) Zmiana przedinwazyjna — rozlana hiperplazja idiopatyczna płuc neuroendokrynokomórkowa (<i>diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine hiperplasia</i>)
Rak wielkokomórkowy	
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	
Raki mięsakowate	Rak mięsakowaty pleomorficzny (<i>pleomorphic sarcomatoid carcinoma</i>) Rak wrzecionowatokomórkowy (<i>spindle-cell sarcomatoid carcinoma</i>) Rak olbrzymiokomórkowy (<i>giant-cell sarcomatoid carcinoma</i>) Mięsakorak (<i>carcinosarcoma</i>) Blastoma płuc (<i>pulmonary blastoma</i>)
Raki typu z gruczołów ślinowych	Rak śluzowo-naskórkowy (<i>mucoepidermoid carcinoma</i>) Rak gruczołowo-torbielowaty (<i>adenoid-cystic carcinoma</i>)
Raki niesklasyfikowane	

ukazała się w bieżącym roku [10] dodatkowo przedstawiono nowe zasady określania stopnia zróżnicowania raków gruczołowych płuca (*Grading*), a w grupie guzów neuroendokrynnych rakowiaki sklasyfikowano jako guzy neuroendokrynnne, natomiast raka drobnokomórkowego i wielkokomórkowego neuroendokrynnego jako raki neuroendokrynnne.

Zakres procedur wykorzystywanych w diagnostyce patomorfologicznej zależy od typu histologicznego raka i stopnia zaawansowania choroby.

Postępowanie z materiałem przedoperacyjnym oraz małymi wycinkami i materiałem cytologicznym (cytobloki) u chorych z nieoperacyjnym NDRP wymaga ustalenia typu raka i — w określonych przypadkach — wykonania badań czynników predykcyjnych umożliwiających podjęcie decyzji o odpowiedniej terapii. Konieczne są ścisła współpraca patomorfologów z lekarzami zlecającymi badanie i planującymi leczenie oraz racjonalne wykorzystanie materiału przekazanego do badania patomorfologicznego. Ustalenie typu NDRP opiera się na kryteriach morfologicznych stwierdzanych w standardowym barwieniu hematoxyliną i eozyną (H+E) oraz na dodatkowych badaniach histochemicznych na obecność śluzu w komórkach raka i IHC, z wykorzystaniem markerów przydatnych w różnicowaniu raka gruczołowego (TTF1, *thyroid transcription factor*) i płaskonabłonkowego (p40). W przypadku niejednoznacznego obrazu histologicznego i braku możliwości określenia typu NDRP na podstawie cech morfologicznych nowotworu, badań IHC oraz wskaźników neuroendokrynności można ustalić rozpoznanie raka nieokreślonego (NOS, *not otherwise specified*). Udział takich rozpoznań nie powinien jednak przekraczać 10% wszystkich rozpoznań NDRP. Odsetek rozpoznań NOS można zmniejszyć dzięki większej dostępności materiału tkankowego, co pozwala określić pełne rozpoznanie histologiczne [10].

Niejednoznaczny obraz histologiczny i stwierdzenie w badaniu IHC ekspresji markerów różnicowania gruczołowego uzasadniają rozpoznanie NDRP odpowiadającego rakowi gruczołowemu (*non-small-cell lung cancer — favour adenocarcinoma*), a w sytuacji stwierdzenia immunofenotypu raka płaskonabłonkowego rozpoznaje się NDRP odpowiadający rakowi płaskonabłonkowemu (*non-small-cell lung cancer — favour squamous-cell carcinoma*) [10].

Oznaczanie markerów neuroendokrynnych (MNE) jest wskazane jedynie w sytuacji stwierdzenia cech morfologicznych sugerujących różnicowanie neuroendokrynnne (jego rutynowe wykonywanie nie jest zalecane, ponieważ 10–20% wszystkich NDRP wykazuje ekspresję jednego z MNE, i nie ma wpływu na postępowanie) [10].

Rozpoznanie patomorfologiczne materiału operacyjnego wymaga określenia typu i podtypu oraz stopnia zróżnicowania raka, występowania czynników prognostycznych (np. zatętnienie z komórek nowotworu w naczyńkach krwionośnych lub chłonnych, naciekanie

pasm włókien nerwowych i opłucnej oraz otaczających przestrzeni powietrznych, rozległość martwicy) i doświetlenia resekcji oraz wskazania stopnia patomorfologicznego zaawansowania choroby (pTNM). W rakach gruczołowych konieczne jest określenie każdego typu utkania morfologicznego stwierdzonego w guzie, co ma znaczenie dla określenia stopnia zróżnicowania raka (G) [11].

Klasyfikację histologiczną NDRP uzupełnia podział według stopnia zróżnicowania (złośliwość histologiczna — G, *grade*: GX — brak możliwości określenia zróżnicowania, G1 — zróżnicowanie wysokie, G2 — zróżnicowanie umiarkowane, G3 — zróżnicowanie niskie, G4 — rak niezróżnicowany). Stopień złośliwości histologicznej ma jednak ograniczone znaczenie w wyborze metody leczenia [10].

U chorych na zaawansowanego raka innego niż płaskonabłonkowy niezbędne jest przeprowadzenie oceny genów *EGFR* i *ALK* oraz *ROS1* w celu wykrycia ich zaburzeń [12–14]. Obecność mutacji w genie *EGFR* lub translokacji genów *ALK* i *ROS1* stanowi czynnik predykcyjny i podstawę do kwalifikacji do leczenia ukierunkowanego inhibitorami kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*, *epidermal growth factor receptor*) oraz *ALK* lub *ROS1*. Mutacje *EGFR* i *KRAS* oraz translokacje *ALK* i *ROS1* prawie zawsze wykluczają się wzajemnie [12]. Rozszerzenie panelu badanych markerów predykcyjnych o wykrywanie zaburzeń genów *BRAF*, *MET*, *RET*, *NTRK*, *HER2* i *KRAS* będzie się wiązać z wprowadzaniem nowych leków ukierunkowanych na wymienione cele molekularne. Diagnostyka biomarkerów predykcyjnych jest obecnie zalecana również u chorych na raka płaskonabłonkowego, co dotyczy szczególnie młodych osób niepalących, chorych z rozpoznaniem ustalonym na podstawie badania skąpego materiału biopsyjnego oraz chorych na NDRP o utkaniu mieszanym [13, 14].

Ocenę genów można wykonać z wykorzystaniem materiału tkankowego lub — w przypadku potwierdzenia dostatecznej liczby komórek w preparacie — badania cytologicznego (preferowany jest materiał cytologiczny zatopiony w bloku parafinowym). Jeżeli planowane jest zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej, należy przeprowadzić ocenę ekspresji białka PD-L1 (*programmed death ligand 1*) w materiale tkankowym lub — w razie jego braku — w materiale cytologicznym (cytoblok) [10, 12].

Biopsja „płynna” (najczęściej badanie osocza krwi obwodowej) jest wiarygodnym źródłem wolnego DNA pochodzenia nowotworowego (cfDNA, *circulating free DNA*) i — dokładniej — frakcji krążącego DNA nowotworu (ctDNA, *circulating tumour DNA*). Badanie wolnego DNA stanowi zalecaną alternatywę dla oceny materiału komórkowego lub tkankowego w wykrywaniu

oporności na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR I lub II generacji (obecność mutacji Thr790Met — zwyczajowo nazywanej T790M — w genie *EGFR*) przed zastosowaniem leczenia celowanego drugiej linii. Ocena biomarkerów predykcyjnych na podstawie analizy krążącego DNA przed zastosowaniem leczenia pierwszej linii jest dopuszczalna jedynie w sytuacji braku lub ograniczonej dostępności materiału tkankowego bądź komórkowego [13].

Rokowanie chorych na raka płuca zależy przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania, natomiast wiek i płeć chorych mają mniejsze znaczenie. Nowa klasyfikacja patomorfologiczna wskazuje na odmienny przebieg kliniczny w poszczególnych podtypach histologicznych raka gruczołowego (np. lepsze rokowanie — podtypy tapetujący i brodawkowy, gorsze rokowanie — podtypy drobnobrodawkowy i lity), co jednak nie wpływa na wybór metody leczenia. U chorych w zaawansowanym stadium nowotworu rokowanie zależy w największym stopniu od stanu sprawności i stopnia ubytku masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie. Znaczenie rokownicze aktywujących mutacji w genach *EGFR* i *ALK* nie zostało ostatecznie potwierdzone, ale obecność tych zaburzeń (odpowiednio 10–15% i 3–5% chorych rasy białej) jest silnie związana z aktywnością odpowiednich leków ukierunkowanych molekularnie. Rokowanie w DRP jest ogólnie gorsze niż w NDRP. W DRP — oprócz zasięgu nowotworu — niekorzystne znaczenie rokownicze ma wysoka aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH, *lactate dehydrogenase*), która jest związana z masą nowotworu.

Rekomendacje

- Bez względu na warunki rozpoczęcia leczenia jest ustalenie rozpoznania patomorfologicznego raka płuca na podstawie badania materiału tkankowego lub komórkowego (IV, A).
- Rozpoznanie patomorfologiczne raka płuca powinno uwzględniać zasady i kryteria obecnie obowiązującej klasyfikacji WHO (III, A).
- Rozpoznanie patomorfologiczne powinno być uzupełnione wynikami badań immunohistochemicznych oraz — według wskazań — badań genetycznych (I, A).
- Ocenę genetyczną można przeprowadzić na podstawie badania materiału tkankowego lub — w przypadku obecności dostatecznej liczby komórek nowotworu w preparacie — badania cytologicznego (II, B).
- Badanie krążącego DNA w osoczu można wykonać w celu wykrycia mutacji oporności na leczenie anty-EGFR oraz w sytuacji niedostępności materiału tkankowego lub tkankowego (II, B).
- Rozpoznanie nieokreślonego raka niedrobnokomórkowego płuca można ustalić tylko w przypadku braku możliwości określenia typu i podtypu histologicznego (IV, A).

- Wynik patomorfologicznego badania pooperacyjnego powinien zawierać rozpoznanie raka płuca (typ i podtyp histologiczny oraz stopień złośliwości nowotworu), określenie stanu węzłów chłonnych oraz naczyń krwionośnych i chłonnych, ocenę stanu marginesów chirurgicznych i określenie zaawansowania nowotworu według obowiązującej klasyfikacji patomorfologicznej zaawansowania (IV, A).

Diagnostyka

Postępowanie diagnostyczne obejmuje ustalenie rozpoznania i określenie stopnia zaawansowania raka płuca (ryc. 1).

Badanie podmiotowe

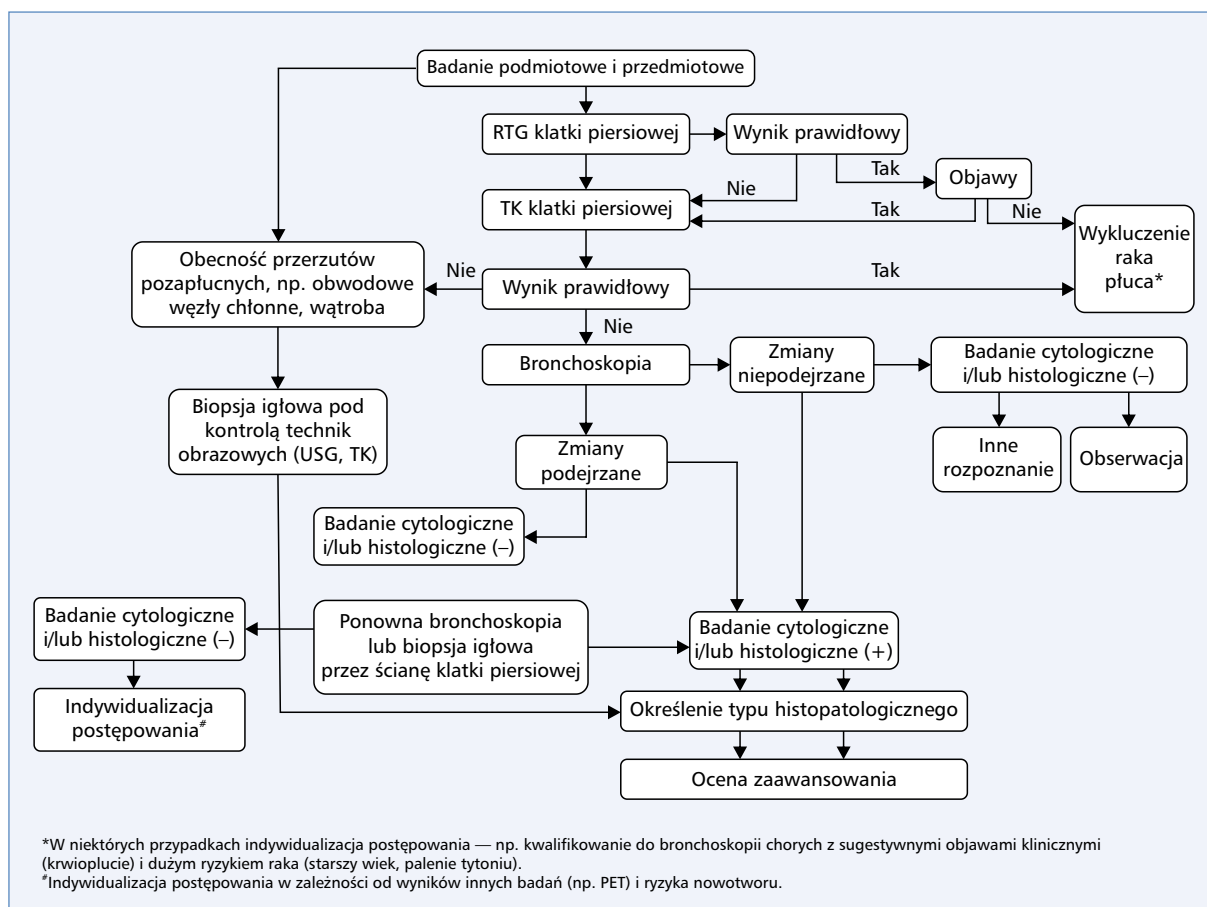
Rak płuca należy do nowotworów, w których objawy występują zwykle późno. Bardzo istotne znaczenie ma czujność lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i specjalistów, wyrażająca się przede wszystkim kierowaniem szczególnej uwagi na objawy, które mogą być bagatelizowane przez chorych. Do tej grupy objawów należą zwłaszcza przewlekły kaszel (szczególnie dotyczący osób z długotrwałym narażeniem na dym tytoniowy lub inne kancerogeny) oraz nawracające stany zapalne układu oddechowego. W przypadku podejrzenia raka płuca badanie podmiotowe powinno obejmować dokładny wywiad dotyczący najczęstszych objawów (tab. 2) oraz ocenę ryzyka raka płuca (w tym dane dotyczące czynnego i biernego narażenia na dym tytoniowy, rodzinnego występowania nowotworów i ekspozycji na działanie szkodliwych czynników środowiskowych).

Badanie przedmiotowe

Wystąpienie asymetrycznych objawów w badaniu przedmiotowym układu oddechowego u osoby obciążonej zwiększonym ryzykiem raka płuca jest bezwzględnym wskazaniem do przeprowadzenia dalszej diagnostyki.

W badaniu przedmiotowym osób z podejrzeniem raka płuca należy uwzględnić szczególnie:

- objawy związane ze zwężeniem lub zamknięciem światła oskrzela (asymetria drżenia piersiowego, odgłos opukowego lub szmeru pęcherzykowego oraz osłabienie szmeru pęcherzykowego, stłumienie odgłosu opukowego), zlokalizowane (ogniskowe) świsty nad zajęтым oskrzelem, szmer oskrzelowy w nieprawidłowej lokalizacji;
- powiększenie obwodowych węzłów chłonnych (zwłaszcza nadobojczykowych);
- objawy obecności płynu w jamie opłucnej (stłumienie odgłosu opukowego, osłabienie szmeru pęcherzykowego);
- objawy obecności płynu w worku osierdziowym i naciekania mięśnia sercowego (powiększenie sylwetki serca, osłabienie tonów serca, poszerzenie



Rycina 1. Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca. PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; RTG — rentgenografia; TK — tomografia komputerowa; USG — ultrasonografia

Tabela 2. Objawy raka płuca

Objawy związane z miejscowym szerzeniem się nowotworu	Objawy ogólne
Kaszel (szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących lub niepalących przewlekle kaszlących)	Ból kostny
Duszność	Ogólne osłabienie
Krwioplucie	Ubytek masy ciała
Ból w klatce piersiowej	Podwyższenie ciepłoty ciała
Nawrotowe lub przedłużające się zapalenia płuc	Zaburzenia czucia powierzchownego
Chrypka	Objawy zakrzepowego zapalenia żył
Zaburzenia połykania	Inne objawy zespołów paraneoplastycznych
Ból w barku	
Zespół żyły głównej górnej	
Zespół Hornera	

- żył szyjnych, powiększenie wątroby, refluks wątrobowo-szyjny, niska amplituda ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca);
- objawy zespołu żyły głównej górnej (obrzęk twarzy, nasilona duszność, powiększenie obwodu szyi, obrzęk kończyn górnych, poszerzenie żył szyjnych i na ścianie klatki piersiowej, zasinienie skóry twarzy i błon śluzowych);
- powiększenie wątroby;
- bolesność uciskową układu kostnego i ściany klatki piersiowej;
- objawy paraneoplastyczne;
- objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego;
- masę ciała w odniesieniu do wartości należnej.

Ocena stanu sprawności

Niezbędnym elementem diagnostyki raka płuca jest ocena stanu sprawności, którą należy przeprowadzić według skali WHO/ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

Badania obrazowe

Obrazy rentgenograficzne raka płuca mogą być bardzo zróżnicowane. Podejrzenie raka płuca powinno nasuwać stwierdzenie w konwencjonalnym badaniu RTG klatki piersiowej w projekcjach tylny-przedniej i bocznej:

- cienia okrągłego (zmiana całkowicie lita, zmiana częściowo lita lub obraz tzw. matowej szyby);
- zmiany zarysu wneki;
- zaburzeń powietrzności (asymetria, niedodma);
- zmiany naciekowej;
- obecności płynu w jamie opłucnej.

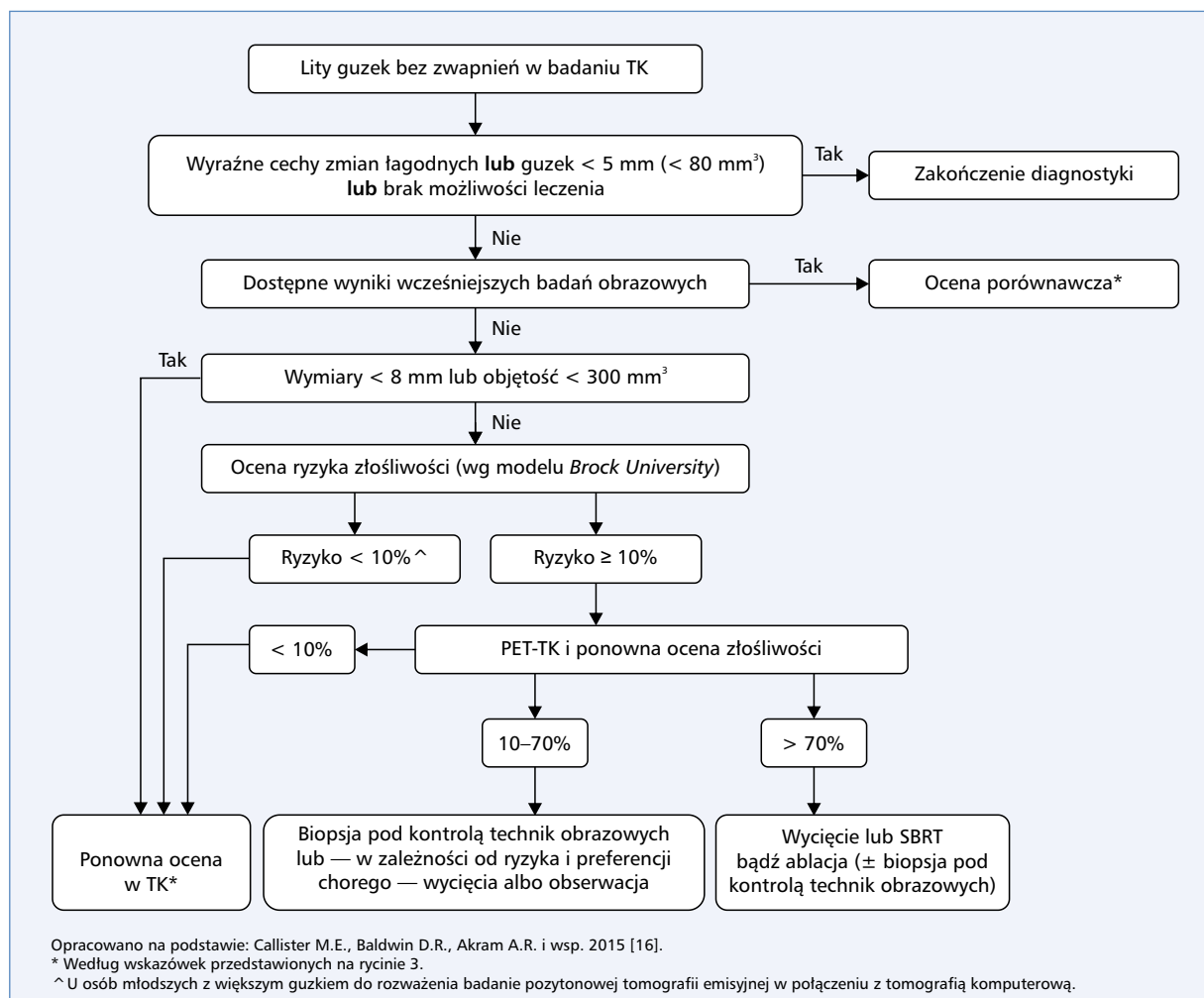
Prawidłowy wynik konwencjonalnego badania RTG nie wyklucza nowotworu umiejscowionego w okolicach o ograniczonej dostępności (np. szczyt płuca lub śródpiersie) bądź obecności małej zmiany wewnątrzskrzelowej. W związku z tym u wszystkich chorych z podejrzanymi objawami należy wykonać badanie TK klatki piersiowej z użyciem podanego dożylnie środka cieniującego (badanie powinno dodatkowo obejmować górną część jamy brzusznej z nadnerczami). W szczególnych sytuacjach (np. guz górnego otworu klatki piersiowej lub zmiana w bezpośrednim sąsiedztwie naczyń) wskazane jest również wykonanie badania rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) klatki piersiowej, które może określić stan okolicznych struktur (np. szczyt płuca, ściana klatki piersiowej, przepona lub duże naczynia).

Ważny problem diagnostyczny stanowi postępowanie u chorych z obecnością w miąższu płucnym pojedynczego guzka o nieokreślonym charakterze i średnicy do 3 cm. Wymienione zmiany często stwierdza się w TK klatki piersiowej wykonanej w ramach badań przesiewowych lub z innych wskazań. W ostatnich latach zostały opublikowane zalecenia różnych towarzystw naukowych, które w szczegółowy sposób opisują zasady diagnostyki pojedynczego guzka w płucu. Do wspomnianych dokumentów należą zalecenia *American College of Chest Physicians* (ACCP) [15], *British Thoracic Society* (BTS) [16] i *Fleischner Society* [17]. Zasadniczym celem rekomendacji jest ocena prawdopodobieństwa złośliwego charakteru zmiany, co determinuje dalsze postępowanie lecznicze. Na potrzeby niniejszego opracowania wykorzystano zasady postępowania opracowane przez BTS [16] (ryc. 2–4). W ocenie prawdopodobieństwa złośliwego charakteru guzka kluczową rolę odgrywają dane kliniczne (np. wiek i narażenie na dym tytoniowy) oraz cechy guzka w badaniu TK (wielkość, struktura radiologiczna i charakterystyka brzegów). Badanie TK pozwala na wyróżnienie guzków litych i innych niż całkowicie lite (guzki o typie matowej szyby z obecnością lub bez obecności komponentu litego) oraz na ocenę obecności i charakterystyki

elementów, które mogą być pomocne w ocenie prawdopodobieństwa złośliwości. Złośliwy charakter sugerować mogą — przykładowo — obecność zmian o charakterze mlecznej szyby (szczególnie z widoczną częścią litą), obecność rozproszonych mikrozwapnień i nieregularne zarysy brzegów guzka (tzw. wieniec promienisty). Z kolei całkowite lub centralne zwapnienie oraz zwapnienia typu popcorn są typowe raczej dla guzków łagodnych. W niektórych przypadkach wskazane jest też wykonanie badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) w połączeniu z TK (PET-TK), które odgrywa istotną rolę w różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych oraz określeniu wskazań do wykonania innych badań lub prowadzenia dalszej obserwacji. Ważną metodą w diagnostyce pojedynczego guzka płuca są kalkulatory (modele) ryzyka złośliwości. Opracowano kilka takich modeli, które wykorzystują różne dane kliniczne i radiologiczne. Do najbardziej znanych należą model *Mayo Clinic* [18, 19] i model *Brock University* [20]. Ostatni z wymienionych został wykorzystany do oceny ryzyka złośliwego charakteru zmiany w zaleceniach BTS. U chorych, u których dodatkowo wykonano badanie PET-TK, zastosowanie znajduje kalkulator uwzględniający jego wynik [21].

Badanie PET-TK jest pomocne w ocenie zasięgu nowotworu przed planowanym leczeniem chirurgicznym oraz radykalnym napromienianiem (największa dokładność diagnostyczna w ocenie stanu układu chłonnego śródpiersia i wykrywaniu przerzutów odległych) [22, 23]. Badanie PET-TK powinno być wykonywane u wszystkich chorych kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego oraz radykalnej radioterapii (RT) lub radiochemioterapii (RCHT). Czynnikiem różnicującym nowotworowy charakter zmian w badaniu PET-TK jest standaryzowana wartość wychwyty (SUV, *standardised uptake value*), która zależy od wielu zmiennych (np. parametrów aparatury). Z tego powodu określenie ostatecznych wniosków wyłącznie na podstawie SUV nie zawsze jest możliwe. Wskazane jest, by każdy zakład przeprowadził analizy zgodności wyników badania PET-TK i patomorfologicznych raportów pooperacyjnych dotyczących stanu węzłów chłonnych. Ze względu na możliwość uzyskania wyników nieprawdziwie dodatnich lub nieprawdziwie ujemnych wyniki badania PET-TK powinny być traktowane z ostrożnością.

Wyniki nieprawdziwie dodatnie (zwłaszcza w zakresie węzłów chłonnych) mogą towarzyszyć chorobom współistniejącym przebiegającym z reakcją zapalną (np. sarkoidoza, gruźlica lub pylica płuc), natomiast nieprawdziwie ujemne mogą w szczególności dotyczyć raków gruczołowych. W przypadku stwierdzenia dodatniego lub wątpliwego wyniku badania PET-TK konieczna jest mikroskopowa weryfikacja stanu węzłów chłonnych za pomocą ultrasonograficznej bronchofiberoskopii śródskrzelowej (EBUS, *endobronchial ultrasound*) lub śródprzełykowej (EUS, *endoscopic ultrasound*) albo mediastinoskopii [22].



Rycina 2. Początkowe postępowanie diagnostyczne u osób z pojedynczym litym guzkiem płuca; PET (positron emission tomography) — pozytonowa tomografia emisyjna; TK — tomografia komputerowa; SBRT (stereotactic body radiation therapy) — radioterapia stereotaktyczna

Badania obrazowe mózgu (najlepiej MR) wykonuje się przed planowanym leczeniem radykalnym (chorzy w stopniach II i III przed resekcją mięszu płucnego oraz chorzy w stopniu III przed skojarzoną radykalną RCHT; pozostali chorzy — jedynie w przypadku obecności podejrzanych objawów). Ocena stanu układu kostnego (scyntygrafia lub RTG) jest wskazana u chorych z objawami sugerującymi przerzuty [23].

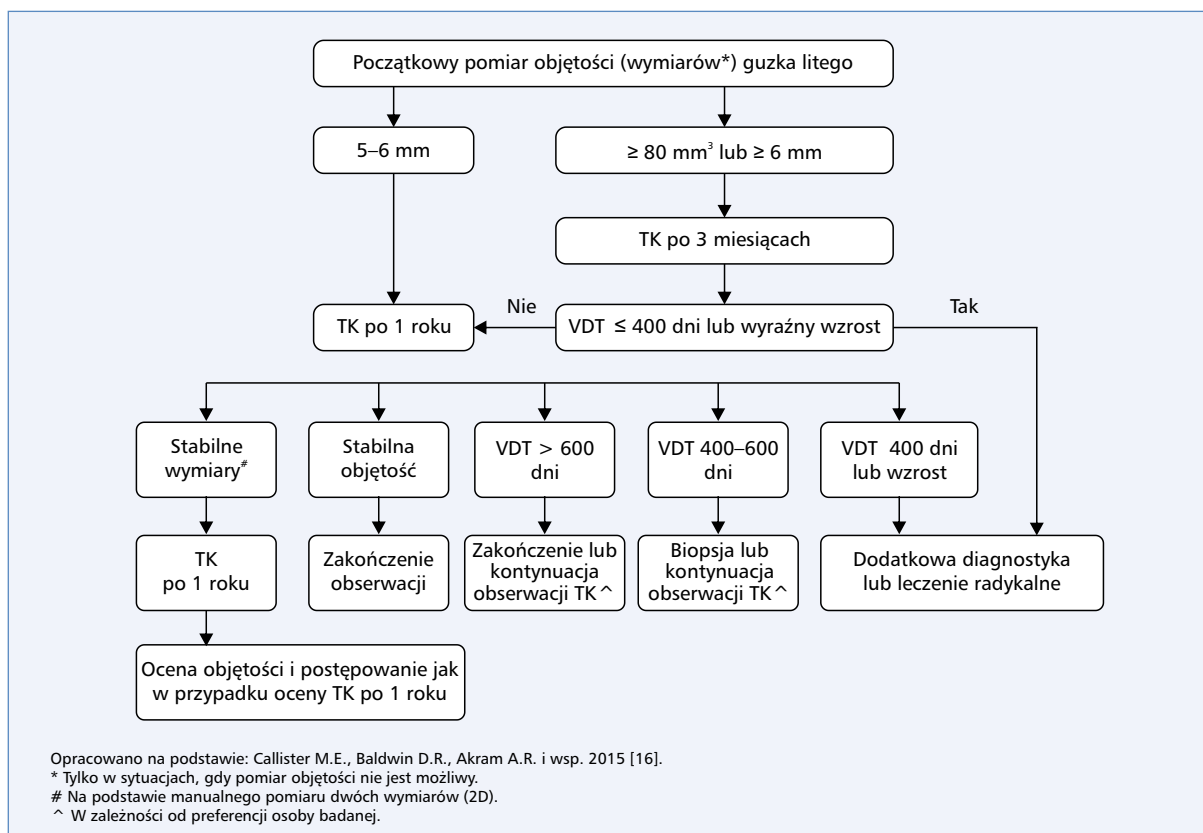
Badania endoskopowe

Badanie bronchofiberoskopowe u osób z podejrzeniem raka płuca:

- jest niezbędne w kwalifikowaniu do leczenia chirurgicznego;
- daje możliwość uzyskania materiału cytologicznego lub histologicznego;
- jest pomocne w ocenie zaawansowania raka.

U chorych z obecnością zmian widocznych w świetle oskrzeli należy pobrać przynajmniej 5 wycinków. Zastosowanie wymazu szczoteczkowego i pobranie popłuczyn

oskrzelowych mogą zwiększyć wartość diagnostyczną podstawowej metody biopsyjnej, którą jest biopsja kleszczykowa. Bardzo ważne aspekty badań endoskopowych stanowią adekwatność oceny zmian i skuteczność biopsji. W przypadku zmian wewnątrzoskrzelowych czułość rozpoznania nowotworu na podstawie pobranych bioptatów powinna wynosić co najmniej 80–85% [24]. Zastosowanie EBUS umożliwia skuteczną i bezpieczną biopsję igłową różnych stacji węzłów chłonnych śródpiersia i guzów centralnych położonych pozazskrzelowo. Biopsję aspiracyjną pod kontrolą ultrasonografii (EBUS-TBNA, *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration*) wykonuje się z wykorzystaniem igieł cytologicznych (zwykle 20–22 G) lub — rzadziej — histologicznych (np. 19 G). Zaleca się pobieranie przynajmniej 2 próbek z każdej lokalizacji [24, 25]. Czułość EBUS-TBNA w wykrywaniu nowotworowego zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia wynosi około 80–85%. Biopsja pod kontrolą endosonografii wewnątrzprzełykowej (EUS-FNA, *endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration*) cechuje



Rycina 3. Zalecenia dotyczące oceny zmian wielkości guzka i wyboru dalszego postępowania; TK — tomografia komputerowa; VDT (*volume doubling time*) — czas podwojenia objętości guzka

się nieco mniejszą czułością, jednak łączne zastosowanie EBUS-TBNA i EUS-FNA pozwala osiągnąć czułość diagnostyczną na poziomie 86–95% [25–27].

Wartość diagnostyczna bronchofiberoskopii w diagnostyce zmian obwodowych jest istotnie mniejsza. Zastosowanie nowoczesnych technik nawigacyjnych, np. nawigacji elektromagnetycznej (ENB, *electromagnetic navigation bronchoscopy*) i endobronchosonografii z użyciem minisondy radialnej, pozwala jednak uzyskać czułość diagnostyczną na poziomie 70% [28]. Nieco większą czułością (65–90%) cechuje się biopsja igłowa przez ścianę klatki piersiowej (TTNA, *transthoracic needle aspiration*), ale badanie to wiąże się z istotnie większym ryzykiem powikłań w postaci odmy płucnej [28, 29].

Badania laboratoryjne

W ramach wstępnej diagnostyki konieczne jest wykonanie badania morfologii krwi z rozmazem i oznaczenia wskaźników układu krzepnięcia, badań biochemicznych (stężenia w surowicy glukozy, kreatyniny, mocznika, sodu, potasu, wapnia, bilirubiny oraz aktywność transaminaz, fosfatazy zasadowej i LDH), a także badania ogólnego moczu. Inne badania przeprowadza się w zależności od indywidualnych wskazań. W ramach wstępnej diagnostyki, monitorowania przebiegu leczenia i dalszej obserwacji nie zaleca się

oceny markerów surowiczych, np. stężenia antygenu rakowo-łznowego (CEA, *carcinoembryonic antigen*), enolazy swoistej dla neuronów (NSE, *neuron-specific enolase*) czy fragmentów cytokeratyny 19 (CYFRA 21-1) [14, 23].

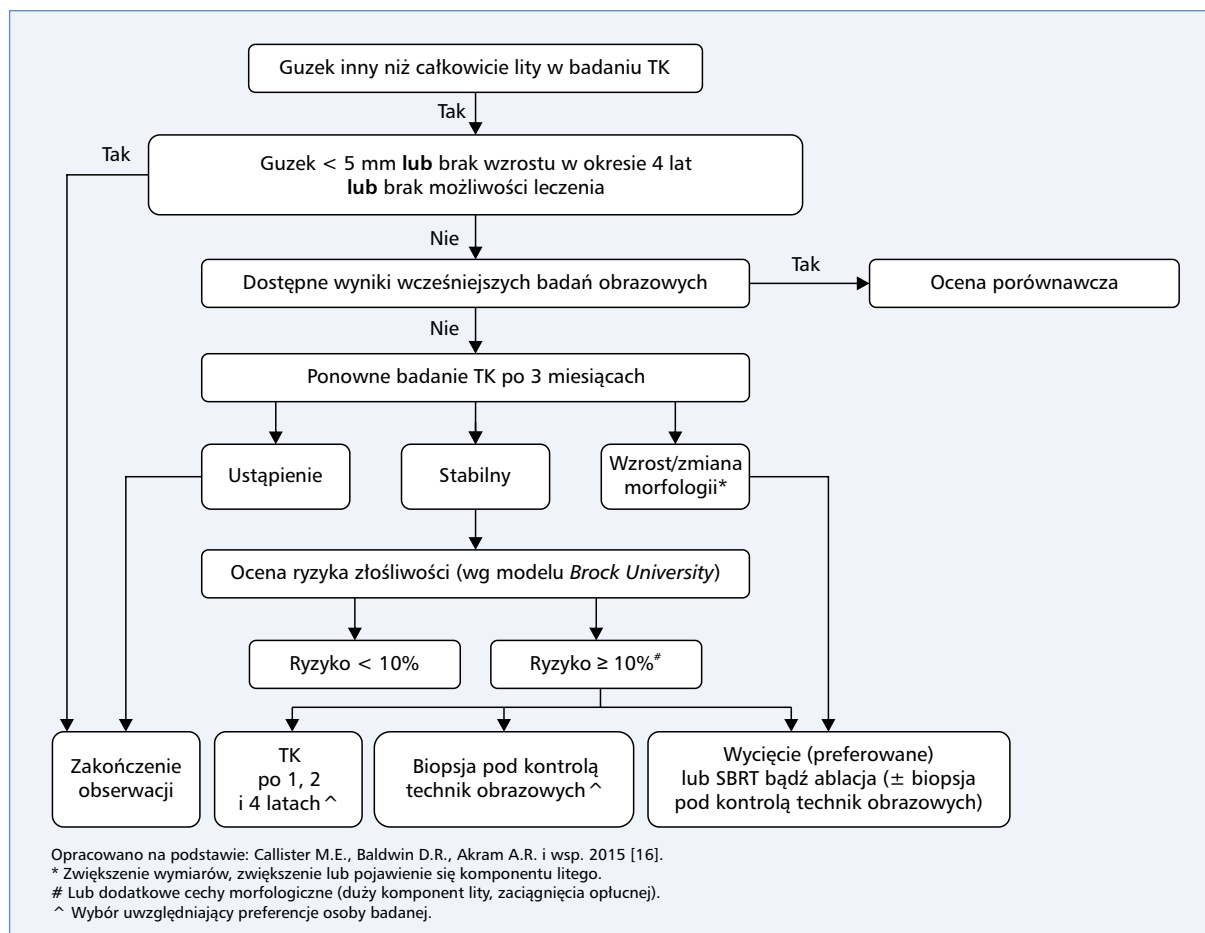
Ocena patomorfologiczna i molekularna

Cele badania patomorfologicznego w diagnostyce raka płuca obejmują ustalenie typu i podtypu histologicznego oraz zasięgu nowotworu, różnicowanie zmian pierwotnych i wtórnych, określenie stanu tzw. marginesów chirurgicznych oraz wykrycie zaburzeń genetycznych o istotnym znaczeniu dla wyboru leczenia systemowego [10].

Podstawowe badania w ramach patomorfologicznej diagnostyki raka płuca obejmują:

- histologiczną ocenę wycinka pobranego w czasie bronchofiberoskopii;
- cytologiczną ocenę wymazu lub popłuczyn z oskrzeli;
- histologiczną lub cytologiczną ocenę materiału uzyskanego za pomocą biopsji przez ścianę klatki piersiowej, oskrzela lub przełyku.

Ocena patomorfologiczna powinna uwzględniać wykonanie badań IHC w celu określenia typu i podtypu histologicznego raka płuca oraz różnicowanie pierwotnych raków płuca i przerzutów nowotworów o innych umiejscowieniach (w praktyce najczęściej



Rycina 4. Algorytm postępowania u osób z guzkami innymi niż całkowicie lite; TK — tomografia komputerowa; SBRT (*stereotactic body radiation therapy*) — radioterapia stereotaktyczna

raków gruczołowych). Oznaczanie MNE jest wskazane jedynie w przypadku wykrycia morfologicznych cech różnicowania neuroendokrynnego [10].

Należy dążyć do wykonania badania histologicznego materiału tkankowego, którego ocena pozwala dokładnie określić typ i podtyp nowotworu oraz ułatwia rozszerzenie zakresu badań molekularnych (szczególne znaczenie w przypadku wyboru leczenia miejscowego oraz u chorych, którzy nie kwalifikują się do resekcji mięszu płucnego). Odpowiedniej jakości materiałem do badania histologicznego są wycinki z oskrzeli (pobrane za pomocą kleszczyków lub kriosondy), fragmenty pozyskane za pomocą biopsji gruboigłowej przez ścianę klatki piersiowej, a w przypadku zastosowania grubszych igieł także materiał z EBUS-TBNA. Odpowiednia ilość dobrego jakościowo i prawidłowo zabezpieczonego materiału cytologicznego (najlepiej w postaci cytobloków) umożliwi również wiarygodne ustalenie typu i podtypu nowotworu oraz wykonanie badań molekularnych [10, 12].

W zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji ognisk nowotworowych stosowane są również inne metody

uzyskania materiału do badań histologicznych i cytologicznych, takie jak:

- badanie cytologiczne wysięku opłucnowego i/lub biopsja igłowa opłucnej;
- biopsja igłowa lub chirurgiczna obwodowych węzłów chłonnych;
- biopsja igłowa ogniska przerzutowego;
- mediastinoskopia;
- mediastinotomia;
- torakoskopia;
- torakotomia (po wyczerpaniu wszystkich innych możliwości);
- cytologiczne badanie płwociny (badanie o niskiej czułości, stosowane wyłącznie, gdy nie można uzyskać materiału do badania mikroskopowego inną metodą) [14, 23].

Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest ustalenie rozpoznania patomorfologicznego. Jeżeli istnieją uzasadnione trudności w uzyskaniu materiału do badania, przy jednoczesnych cechach klinicznych i radiologicznych wskazujących na bardzo duże prawdopodobieństwo obecności nowotworu, konsylium wielospecjalistyczne może podjąć decyzję o rozpoczęciu leczenia bez rozpoznania patomorfologicznego.

Współczesna diagnostyka raka płuca wymaga również wykonania zaawansowanych badań molekularnych. Ocena biomarkerów można przeprowadzić w materiale tkankowym i cytologicznym (np. w aspiracie uzyskanym za pomocą biopsji cienkoigłowej przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela). Niezbędne jest potwierdzenie dostatecznej liczby komórek w badanym preparacie (utkanie nowotworowe powinno stanowić przynajmniej 20%). W przypadku materiału cytologicznego wskazane jest „zatopienie” materiału cytologicznego w bloku parafinowym [10, 12, 13]. Alternatywą dla badania genetycznego z użyciem materiału tkankowego lub cytologicznego jest wykorzystanie do oceny mutacji somatycznych obecnego w osoczu krwi cfDNA, które pochodzi z obumarłych komórek nowotworowych (tzw. biopsja płynna). Negatywny wynik analizy cfDNA nie jest rozstrzygający — zalecane jest wykonanie ponownej biopsji [12, 13].

Podczas kwalifikowania do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i nieokreślonego NDRP należy ocenić w dostępnym materiale obecność istotnych klinicznie pierwotnych mutacji genu *EGFR* (aktywujących i odpowiadających za oporność), które *de novo* występują u odpowiednio 10–15% i 1% chorych. Ocena genu *EGFR* w zakresie eksonów 18.–21. należy przeprowadzać z wykorzystaniem metody o wysokiej czułości i swoistości (najlepiej za pomocą testu certyfikowanego do diagnostyki klinicznej). Test musi wykrywać mutacje w genie *EGFR*, które występują z częstością przynajmniej 1% spośród znanych zaburzeń wymienionego genu. Wskazane jest, żeby laboratoria wykonujące badania genetyczne na potrzeby chorych na raka płuca dysponowały dwiema alternatywnymi metodami identyfikowania zaburzeń genetycznych. W przypadku niepowodzenia leczenia inhibitorami EGFR I lub II generacji wskazane jest ponowne pobranie materiału biologicznego w celu oceny obecności mutacji T790M w genie *EGFR* (mutacja oporności na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR) [12, 13].

U chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka lub nieokreślonego NDRP bez obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* należy przeprowadzić ocenę stanu genów *ALK* i *ROS1* w celu wykrycia rearanżacji, które występują — odpowiednio — u 3–5% i 1% chorych. Obecność rearanżacji genu *ALK* można stwierdzić bezpośrednio metodami fluoroscencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) i sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *new generation sequencing*) lub pośrednio z wykorzystaniem badania ekspresji błonowego białka fuzyjnego ALK metodą IHC. W ocenie rearanżacji genu *ROS1* zalecana jest metoda FISH lub NGS z możliwością wstępnej selekcji za pomocą ekspresji białka fuzyjnego ROS1 metodą IHC. Obecność rearanżacji obu genów lub odpowiednich białek fuzyjnych jest wskazaniem do stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK lub ROS1. Metoda NGS umożliwia jednoczesną ocenę stanu wielu zaburzeń genetycznych, skraca czas wykonania pełnego zakresu badań molekularnych

i znacząco ogranicza zużycie materiału tkankowego. Złożoność i trudności interpretacyjne powodują, że badanie NGS powinno być wykonywane jedynie w laboratoriach o udokumentowanym doświadczeniu w tym zakresie [13].

Zalecana jest równoczesowa ocena istotnych klinicznie biomarkerów przeprowadzona na podstawie jednego skierowania lekarskiego [14].

W przypadku opracowania innych leków ukierunkowanych molekularnie i objęcia ich refundacją zakres badań należy rozszerzyć (np. mutacje w genach *BRAF* i *HER2* oraz rearanżacje genów *MET*, *RET* i *NTRK*) [14]. Wysoką wiarygodność diagnostyki patomorfologicznej z zastosowaniem IHC oraz diagnostyki metodami biologii molekularnej mogą zapewnić wyłącznie laboratoria o odpowiednio udokumentowanym doświadczeniu, posiadające aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla wszystkich testów, regularnie poddawane okresowej zewnętrznej kontroli jakości oraz zapewniające kompleksowość i jednoczesowość wykonywania procedur analitycznych.

Rekomendacje

- Diagnostyka raka płuca w Polsce trwa zdecydowanie zbyt długo. Warunkiem poprawy tej sytuacji jest utworzenie specjalistycznych ośrodków kompleksowej diagnostyki i leczenia.
- U każdego chorego z podejrzeniem raka płuca należy przeprowadzić badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania obrazowe klatki piersiowej (konwencjonalna rentgenografia i tomografia komputerowa; w uzasadnionych sytuacjach — badanie rezonansu magnetycznego) oraz bronchofiberoskopię (IV, A).
- U każdego chorego kwalifikowanego do resekcji mięszu płucnego lub radio(chemio)terapii z intencją radykalną należy wykonać badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (II, A).
- U chorych w stopniach II i III przed planowaną resekcją mięszu płucnego oraz w stopniu III przed radykalną radio(chemio)terapią należy wykonać badanie obrazowe mózgu (II, B).
- Wykonanie innych badań (w tym pozytonowej tomografii emisyjnej) powinno być uzależnione od sytuacji klinicznej i założenia planowanego leczenia (IV, A).
- W ramach diagnostyki raka płuca nie zaleca się oznaczania stężeń markerów surowiczych (II, A).
- W przypadku obecności w mięszu płuca pojedynczego guzka o nieokreślonym charakterze i średnicy do 3 cm należy określić prawdopodobieństwo jego złośliwości i możliwość resekcji z wykorzystaniem badania pozytonowej tomografii emisyjnej. Dalsza diagnostyka inwazyjna powinna być uzależniona od oszacowanego prawdopodobieństwa złośliwości, indywidualnych uwarunkowań i planu leczenia (IV, A).
- Podstawowymi badaniami wykonywanymi w celu uzyskania materiału do określenia rozpoznania patomorfologicznego i charakterystyki molekularnej raka

- płuca są bronchoskopia i biopsja przez ścianę klatki piersiowej, oskrzela lub przełyku (IV, A).
- Wynik badania patomorfologicznego w raku płuca powinien obejmować ustalenie typu i podtypu histologicznego nowotworu, a w przypadku badania pooperacyjnego powinien zawierać rozpoznanie raka płuca (typ i podtyp histologiczny oraz stopień złośliwości), określenie stanu węzłów chłonnych, a także naczyń krwionośnych i chłonnych, ocenę stanu marginesów chirurgicznych i zaawansowania nowotworu według obowiązującej klasyfikacji patomorfologicznej (IV, A).
 - Rozpoznanie patomorfologiczne raka płuca powinno być uzupełnione wynikami badań immunohistochemicznych oraz — w przypadku chorych na zaawansowanego raka płuca — badań genetycznych (obecnie — stan genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1*) w celu wykrycia zaburzeń określających rodzaj leczenia systemowego (I, A).
 - W przypadku niepowodzenia leczenia inhibitorami EGFR I lub II generacji wskazane jest ponowne pobranie materiału biologicznego w celu oceny obecności wtórnej mutacji T790M w genie *EGFR* (I, A).
 - W kwalifikacji chorych na zaawansowanego raka płuca do immunoterapii za pomocą inhibitorów

punktów kontrolnych należy określić ekspresję białka PD-L1 (II, B).

- Rozpoznanie nieokreślonego raka niedrobnokomórkowego płuca można ustalić tylko w sytuacji, kiedy nie ma możliwości uzyskania odpowiedniego materiału do badania (IV, A).

Ocena zaawansowania

Określenie zaawansowania raka płuca obejmuje ocenę stanu guza pierwotnego (cecha T, *tumor*), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N, *node*) i narządów, w których mogą występować przerzuty (cecha M, *metastasis*). U chorych kwalifikowanych do leczenia o założeniu radykalnym konieczne jest określenie wielkości i lokalizacji guza pierwotnego oraz jego stosunku do okolicznych struktur anatomicznych (ściana klatki piersiowej, opłucna, przepona, serce, duże naczynia i przełyk) oraz stanu regionalnych węzłów chłonnych. Wykaz badań stosowanych w ocenie zaawansowania zawiera tabela 3. Na podstawie łącznej oceny cech T, N i M (tab. 4) określa się stopień zaawansowania klinicznego NDRP (tab. 5). W chwili rozpoznania NDRP odsetek chorych w stopniach I–II, III i IV wynosi — odpowiednio — około 25%, 35% i 40%.

W ocenie zaawansowania DRP obowiązywała dotychczas uproszczona klasyfikacja, która wyróżniała

Tabela 3. Badania wykonywane w ramach oceny zaawansowania raka płuca

Ocena guza pierwotnego	Ocena węzłów chłonnych	Ocena narządów odległych
— RTG	— TK (rzadziej MR)	— USG lub TK jamy brzusznej
— TK (rzadziej MR)	— Bronchofiberoskopia	— Biopsja pojedynczego ogniska w nadnerczu z podejrzeniem przerzutu
— Bronchofiberoskopia	— Mediastinoskopia	— TK lub MR mózgu [DRP — zawsze; NDRP — przed planowanym leczeniem radykalnym (szczegóły w tekście) i w przypadku podejrzenia klinicznego]
— Biopsja przezoskrzelowa („ślepa”, „półślepa” biopsja przezoskrzelowa z użyciem radialnej głowicy USG, EBUS, EUS)	— Mediastinotomia przymostkowa	— Scyntygrafia kości (DRP — planowane leczenie skojarzone; NDRP — podejrzenie kliniczne)
— Biopsja przez ścianę klatki piersiowej (zmiany obwodowe)	— PET-TK*	— PET-TK*
— Kriobiopsja zmian obwodowych	— Badanie przedmiotowe	— BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanego węzła nadobojczykowego
— Badanie cytologiczne płynu opłucnowego lub osierdziowego	— BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanego węzła nadobojczykowego	— BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanego węzła nadobojczykowego
	— Torakoskopia	
	— EUS**	
	— EBUS**	

*W ocenie układu chłonnego śródpiersia u chorych z potencjalnymi wskazaniami do leczenia chirurgicznego badanie PET-TK jest metodą uzupełniającą (ujemny wynik badania PET-TK przy stwierdzeniu w TK powiększonych węzłów chłonnych o wymiarze > 10 mm w osi krótkiej wymaga przeprowadzenia inwazyjnej diagnostyki śródpiersia, a w przypadku mniejszych wymiarów uzasadniona jest rezygnacja z EBUS/EUS lub mediastinoskopii; dodatni wynik badania PET-TK nie oznacza obecności przerzutów i w każdym przypadku wymaga weryfikacji histologicznej za pomocą mediastinoskopii lub biopsji pod kontrolą USG). Poza tym u chorych z potencjalnymi wskazaniami do leczenia chirurgicznego badanie PET-TK pozwala na bardziej precyzyjną ocenę narządów odległych (szczególnie przerzutów w nadnerczach i kościach). Podejrzenie zmian w węzłach chłonnych śródpiersia lub innych narządach nie zwalnia z konieczności wykonania biopsji. Wykonanie badania PET-TK jest wskazane w ocenie zaawansowania nowotworu przed planowanym leczeniem chirurgicznym i przydatne w ocenie zasięgu choroby i w planowaniu radykalnej RT lub RCHT u chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP. Badanie PET-TK stanowi alternatywę dla innych badań obrazowych oraz obustronnej trepanobiopsji szpiku w ocenie zaawansowania DRP przed planowanym leczeniem o intencji radykalnej (I–III stopień zaawansowania = postać ograniczona; LD, *limited disease*). Badanie w kierunku oceny szpiku u chorych na DRP nie jest konieczne w przypadku prawidłowej aktywności LDH oraz nieobecności przerzutów kostnych w badaniu scyntygraficznym i małopłytkowości. Badanie MR może być pomocne w przypadku trudności diagnostycznych u chorych z podejrzeniem przerzutów w kościach i niejednoznacznych wynikami innych badań obrazowych.

**Inwazyjna ocena śródpiersia (EBUS/EUS) jest zalecana również w przypadku ujemnego wyniku badania PET-TK lub TK u chorych z rozpoznaniem raka płuca o lokalizacji przywłokowej oraz obwodowej, o ile występuje jedna z następujących cech: (i) guz o średnicy powyżej 3 cm, (ii) brak wychwyty lub bardzo niski wychwyty w guzie pierwotnym, (iii) podejrzenie w badaniu PET-TK lub TK zajęcia węzłów chłonnych wnetki po stronie guza [14].

BAC — biopsja aspiracyjna cienkoigłowa; EBUS (*endobronchial ultrasonography*) — ultrasonografia przezoskrzelowa; EUS (*esophageal ultrasonography*) — ultrasonografia przezprzełykową; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza kwasu mlekowego; MR (*magnetic resonance*) — rezonans magnetyczny; PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; RCHT — radiochemioterapia; RT — radioterapia; RTG — konwencjonalna rentgenografia; TK — tomografia komputerowa; USG — ultrasonografia

Tabela 4. Klasyfikacja TNM w raku płuca (UICC, 2016) [30]

Cecha	Charakterystyka
T	
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych
T1a(mi)	Rak gruczołowy minimalnie inwazyjny — pojedynczy guz — rak gruczołowy ≤ 3 cm, o przeważającym lepidycznym typie wzrostu, z komponentem inwazyjnym ≤ 5 mm w największym wymiarze
T1a	Guz o największym wymiarze 1 cm (również rzadko występujący guz pierwotny szerzący się powierzchownie, każdego wymiaru, którego składowa inwazyjna jest ograniczona do ściany oskrzela, nawet jeśli występuje w oskrzelu głównym)
T1b	Guz o największym wymiarze przekraczającym 1 cm, ale nie większym niż 2 cm
T1c	Guz o największym wymiarze przekraczającym 2 cm, ale nie większym niż 3 cm
T2	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm lub guz z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: <ul style="list-style-type: none"> — zajęcie oskrzela głównego bez zajęcia ostrogi głównej — naciekanie opłucnej trzewnej — towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki, obejmujące zarówno część, jak i całe płuco
T2a	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 4 cm
T2b	Guz o średnicy większej niż 4 cm, ale nie większej niż 5 cm
T3	Guz o średnicy większej niż 5 cm, ale nie większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: <ul style="list-style-type: none"> — ściana klatki piersiowej (w tym guz górnego otworu klatki piersiowej) — nerw przeponowy — osierdzie ścienne lub Guz ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca
T4	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: <ul style="list-style-type: none"> — śródpiersie — przepona — serce — wielkie naczynia — tchawica — nerw krtaniowy wsteczny — przelyk — kręgi — ostroga główna lub Guz każdej wielkości ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca
N	
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołooskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzpłucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
M	
MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej/osierdzia lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia
M1b	Obecność pojedynczego przerzutu odległego w jednym narządzie
M1c	Mnogie przerzuty w jednym narządzie lub przerzuty w różnych narządach

Tabela 5. Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC, 2016) [30]

Stopień	Charakterystyka		
Rak utajony	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi), T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a, T1b, T1c	N1	M0
	T2a, T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T1c, T2a,	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T3, T4	N2	M0
	T1a, T1b, T1c, T2a,	N3	M0
	T2b	N3	M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IVA	Każde T	Każde N	M1a, M1b
IVB	Każde T	Każde N	M1c

stadium choroby ograniczonej (LD, *limited disease*) lub rozległej (ED, *extensive disease*). Jako chorobę ograniczoną określano nowotwór, który nie przekraczał jednej połowy klatki piersiowej, niezależnie od zajęcia przerzutami węzłowych węzłów chłonnych po stronie zmiany oraz węzłów śródpiersiowych i nadobojczykowych po obu stronach, nie wykluczając obecności wysięku nowotworowego w jamie opłucnej po stronie guza. Obecność ognisk nowotworu poza wymienionym obszarem oznaczała rozpoznanie stadium choroby rozległej. Obecnie w DRP — podobnie jak w NDRP — zaleca się stosowanie klasyfikacji TNM [14].

Częstość DRP w stopniach I–III i IV według klasyfikacji TNM wynosi w chwili rozpoznania nowotworu — odpowiednio — około 35% i 65%.

U chorych na raka płuca poddanych wycięciu mięszu płucnego i węzłów chłonnych ostateczny stopień zaawansowania określa się na podstawie badania patomorfologicznego materiału operacyjnego. Określony w ten sposób „patologiczny” stopień zaawansowania (pTNM, *pathological TNM*) jest dokładniejszy i odzwierciedla rokowanie chorych lepiej niż stopień określony klinicznie (cTNM, *clinical TNM*) [30, 31].

Rekomendacje

— Ocenę zaawansowania niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca należy prowadzić z wykorzystaniem zasad i kryteriów obowiązującej klasyfikacji TNM (IV, A).

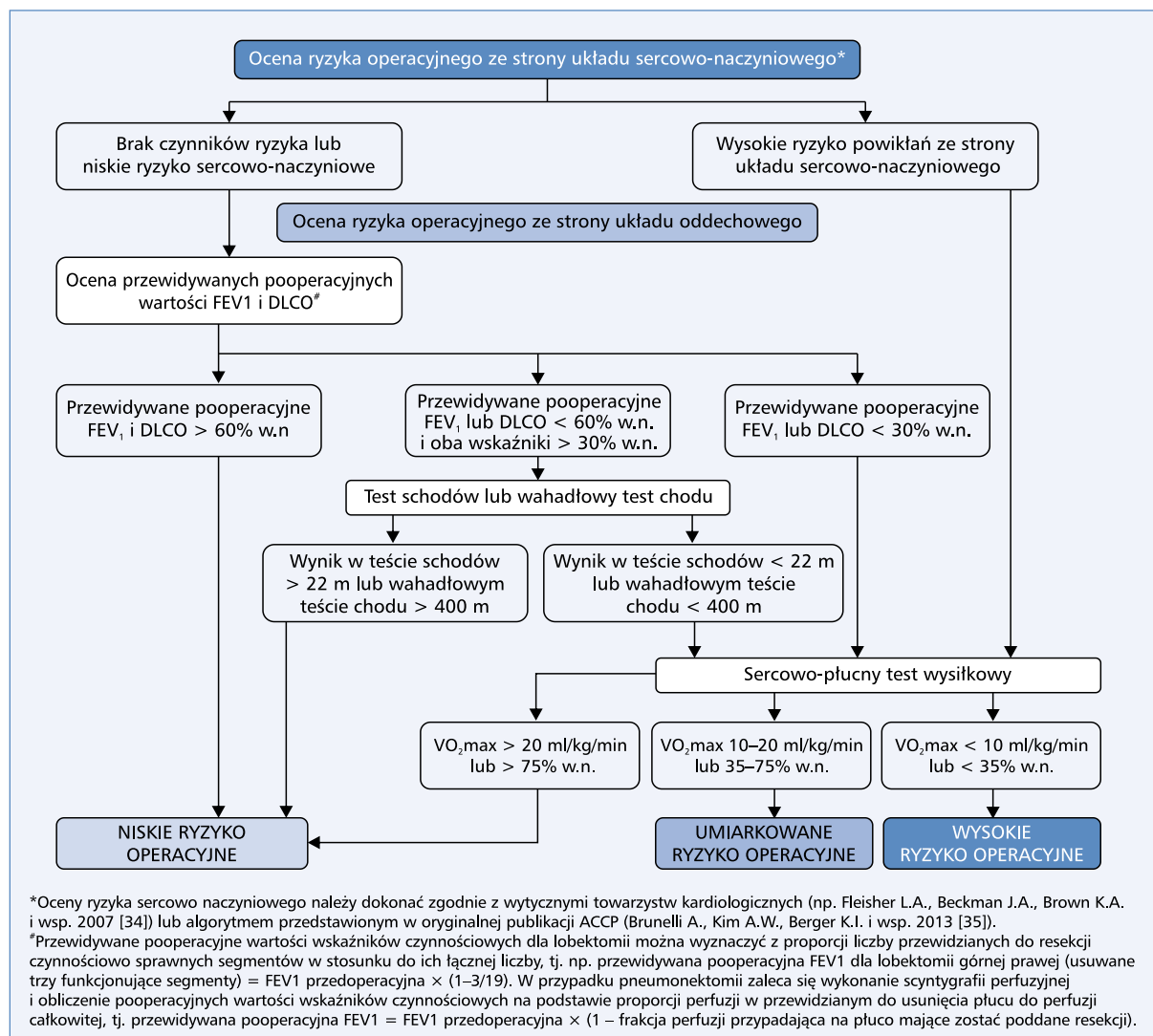
- W przypadku obecności dwóch zmian podejrzanych o nowotwór pierwotny należy prowadzić oddzielną ocenę ich zaawansowania (III, A).
- U chorych na raka płuca z cechami zajęcia śródpiersiowych węzłów chłonnych w badaniach obrazowych podczas kwalifikowania do ewentualnej resekcji mięszu płucnego należy uzyskać patomorfologiczne potwierdzenie charakteru podejrzanych zmian (IV, B).
- U chorych przed planowanym leczeniem o założeniu radykalnym wskazane jest — o ile to możliwe — patomorfologiczne potwierdzenie ewentualnej obecności nowotworu w wykrytych badaniach obrazowymi pojedynczych podejrzanych zmianach umiejscowionych w innych narządach (IV, A).
- U chorych na raka płuca poddanych wycięciu mięszu płucnego i węzłów chłonnych ostateczny stopień zaawansowania określa się na podstawie badania patomorfologicznego materiału operacyjnego (IV, A).

Ocena wydolności układów oddechowego i sercowo-naczyniowego

Przed planowanym leczeniem chirurgicznym oraz radykalną RT lub RCHT należy ocenić ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych oraz określić sprawność wentylacyjną płuc i wymiany gazowej. W oszacowaniu ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych ważną rolę odgrywają wywiad, badanie przedmiotowe, elektrokardiografia oraz — w razie wskazań — echokardiografia, elektrokar-

diografia wysiłkowa i koronarografia. Badaniem oceniającym wentylację płuc jest spirometria, a najważniejszy wskaźnik wykorzystywany w kwalifikacji do zabiegów operacyjnych stanowi natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV_1 , *forced expiratory volume — 1st second*). Zalecaną metodą oceny sprawności wymiany gazowej jest pomiar współczynnika transferu płucnego dla tlenu węgla (TLCO, *lung transfer factor for carbon monoxide*), określanego także jako zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO, *diffusion lung capacity for carbon monoxide*). Wymienione badania należy wykonać u każdego chorego przed planowanym leczeniem chirurgicznym, ponieważ mają decydujące znaczenie dla planowania dalszego postępowania. Wyniki FEV_1 i DLCO można oceniać za pomocą odsetka wartości należnej lub przewidywanej wartości pooperacyjnej wyrażonej odsetkiem wartości należnej [32]. Chorzy

z wartością FEV_1 i TLCO powyżej 80% należnej lub szacowaną wartością pooperacyjną wyższą niż 60% należnej cechują się niskim ryzykiem powikłań okołoperacyjnych i mogą być kwalifikowani do zabiegu bez dodatkowych badań. U chorych z wartościami niższymi konieczne jest przeprowadzenie dodatkowej oceny czynnościowej z wykorzystaniem prostych prób wysiłkowych (test schodów lub wahadłowy test marszowy) bądź pełnego sercowo-płucnego testu wysiłkowego z pomiarem wskaźnika maksymalnego pochłaniania tlenowego (VO_{2max}). W przypadku testu schodów pokonanie wysokości powyżej 22 metrów pozwala wnioskować o niewielkim ryzyku powikłań pooperacyjnych, pokonanie wysokości poniżej 10 metrów wskazuje zaś na duże ryzyko i wymaga bezwzględnie wykonania pełnego sercowo-płucnego testu wysiłkowego [33]. Zalecany algorytm postępowania według ACCP [35] przedstawiono na rycinie 5.



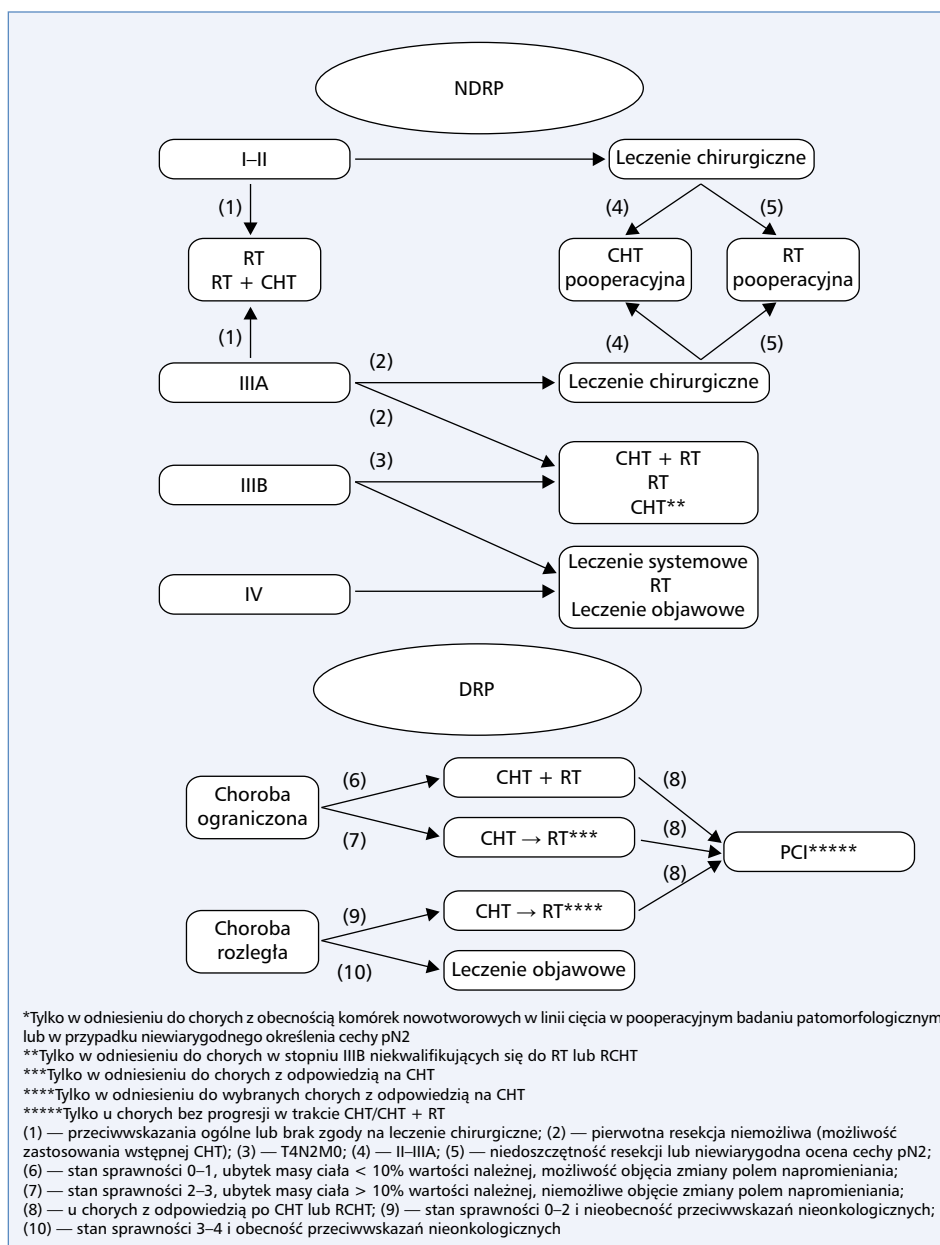
Rycina 5. Algorytm oceny czynnościowej, stratyfikacji ryzyka i kwalifikacji do zabiegów resekcyjnych w raku płuca według American College of Chest Physicians (ACCP) — zmodyfikowany; DLCO (*diffusion lung capacity for carbon monoxide*) — zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; FEV_1 (*forced expiratory volume — 1st second*) — natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; VO_2 max (*maximal oxygen volume*) — maksymalne pochłanianie tlenu; w.n. — w normie

Rekomendacje

- U chorych na raka płuca przed planowanym leczeniem doszczętnym konieczna jest ocena stanu sprawności oraz wydolności układów sercowo-naczyniowego i oddechowego (III, A).
- U wszystkich chorych na raka płuca przed podjęciem decyzji o leczeniu należy uwzględnić współwystępowanie innych poważnych chorób (III, A).

Leczenie

Leczenie chorych na raka płuca (ogólne zasady przedstawiono na rycinie 6) powinno być zaplanowane przez zespół wielospecjalistyczny (torakochirurg, specjalista radioterapii, onkolog kliniczny, pneumonolog, radiodiagnosta i patomorfolog) i prowadzone w ośrodkach mających dostęp do obowiązujących współcześnie metod



Rycina 6. Zasady leczenia pierwotnego chorych na raka płuca. CHT — chemioterapia; CHT + RT — radiochemioterapia; PCI (*prophylactic cranial irradiation*) — elektryczne napromienianie mózgowia u chorych z odpowiedzią po RCHT lub CHT; RT — radioterapia

diagnostyki, leczenia chirurgicznego, RT i leczenia systemowego. Ośrodki takie powinny mieć odpowiednie doświadczenie i możliwości prowadzenia leczenia skojarzonego oraz odpowiedniego postępowania w przypadkach wystąpienia — często nieuniknionych — powikłań.

Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniach I–II oraz IIIA (chorzy potencjalnie kwalifikujący się do resekcji)

Leczenie chirurgiczne

U chorych na NDRP w stopniach I i II oraz u wybranych chorych w stopniu IIIA (bez cechy N2) leczeniem z wyboru jest doszczętna resekcja mięszu płucnego [36]. W przypadku cechy N1 przed zakwalifikowaniem do resekcji konieczne jest wykluczenie cechy N2 za pomocą EBUS/EUS lub mediastinoskopii. U chorych w stopniu IIIA z obecnością cechy N2 wyniki pierwotnego leczenia chirurgicznego są złe — resekcję mięszu płucnego można rozważać jedynie u wybranych chorych pod warunkiem zastosowania wstępnej chemioterapii (CHT) i uzyskania całkowitej odpowiedzi w obrębie węzłów chłonnych, potwierdzonej w badaniu PET-TK i mediastinoskopii [37, 38].

U chorych, którzy kwalifikują się do resekcji, metodą z wyboru jest lobektomia. Pneumonektomię wykonuje się wyłącznie w sytuacji, gdy lobektomia nie zapewnia doszczętności wycięcia. Obu zabiegom rutynowo towarzyszy usunięcie węzłów chłonnych wnąki po stronie zmiany i węzłów śródpiersia [36, 39]. Materiał pooperacyjny powinien zawierać przynajmniej 6 węzłów chłonnych z grup N1 (3 grupy węzłowe) i N2 (3 grupy węzłowe; zawsze węzły rozwidlenia tchawicy). Wpływ rozległości limfadenektomii na wyniki leczenia chirurgicznego nie został ostatecznie ustalony, ale bardziej rozległe wycięcie układu chłonnego pozwala na pełniejsze określenie pooperacyjnego zaawansowania nowotworu i ułatwia kwalifikację do leczenia uzupełniającego [36, 38, 39]. U chorych w I stopniu oraz niektórych w II stopniu zaawansowania zalecaną metodą leczenia jest lobektomia wideotorakoskopowa [40, 41]. Resekcja bardziej ograniczona (segmentektomia anatomiczna) ma uzasadnienie jedynie u chorych z istotnym ograniczeniem rezerw oddechowych oraz w przypadku gruczolakoraka *in situ* lub minimalnie inwazyjnego [42].

Jeżeli wykonanie resekcji nie jest możliwe z powodu istotnych przeciwwskazań medycznych lub niewyrażenia zgody przez chorego, należy rozważyć zastosowanie radykalnej RT lub RCHT z użyciem nowoczesnych technik planowania na podstawie PET-TK (modulacja intensywności dawki, uwzględnienie ruchomości oddechowej, napromienianie na podstawie bieżącego obrazowania) w dawce 60–66 Gy (dawki frakcyjne 2,0 Gy). Leczenie to można zastosować u chorych w dobrym stanie sprawności i bez istotnego ograniczenia wydolności od-

dechowo-krażeniowej. U chorych z guzem obwodowym o niewielkich wymiarach (T1 lub T2) i bez przerzutów w węzłach chłonnych wykrytych w badaniach obrazowych (PET-TK), którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego z powodu ograniczonej wydolności układu oddechowego i/lub sercowo-naczyniowego, postępowaniem z wyboru jest stereotaktyczna RT, która pozwala uzyskać odsetek wyleczeń miejscowych zbliżony do wyników leczenia chirurgicznego. Rola stereotaktycznej RT w guzach zlokalizowanych przywędkowo jest nadal przedmiotem badań [43].

Metody ablacyjne (np. termoablacja lub krioablacja) u chorych z ograniczeniem wydolności oddechowo-krażeniowej mogą być rozważane jedynie po wykluczeniu możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego oraz radioterapii.

Radioterapia pooperacyjna

Wyniki metaanalizy badań z losowym doбором chorych wykazały, że u chorych z cechą pN0 lub pN1 pooperacyjna RT może pogorszyć wyniki leczenia, a u chorych w stopniu pIIIA zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotów miejscowych i w niewielkim stopniu wydłuża czas całkowitego przeżycia [44]. Głównymi ograniczeniami wspomnianej metaanalizy są suboptymalne techniki RT stosowane we wcześniejszych badaniach klinicznych oraz nieodpowiedni dobór chorych. Wprawdzie wyniki kolejnej metaanalizy badań z losowym doбором chorych sugerują korzystny wpływ nowoczesnej pooperacyjnej RT w odniesieniu do kontroli miejscowej i czasu przeżycia w stopniu zaawansowania pIII [45, 46], ale wyniki badania LungART wskazują, że pooperacyjna RT u chorych w stopniu zaawansowania pIIIA z cechą pN2 nie ma uzasadnienia [47].

Uzupełniająca RT jest wskazana w przypadku stwierdzenia obecności komórek nowotworowych w linii cięcia w pooperacyjnym badaniu histologicznym, nie jest natomiast zalecana po doszczętnym wycięciu nowotworu (margines chirurgiczny wolny od nowotworu — cecha R0) i w przypadku obecności cech pN0 lub pN1, pod warunkiem wiarygodnego oznaczenia cechy pN. W uzupełniającej RT stosuje się dawki 60–66 Gy (dawka frakcyjna 2,0 Gy dziennie z frakcjonowaniem konwencjonalnym i przy użyciu wiązki megawoltowej 4–15 MeV). Leczenie powinno się rozpocząć w ciągu 6 tygodni od operacji [42].

Chemioterapia pooperacyjna

Wyniki metaanalizy badań z losowym doбором chorych wskazują, że zastosowanie CHT pooperacyjnej poprawia pięcioletnie przeżycie o około 5% [48]. Znamienne korzyści z zastosowania uzupełniającej CHT dotyczą wyłącznie chorych w stopniach II i IIIA (w tym również chorych poddanych pooperacyjnej RT), nie są natomiast związane z pcią i wiekiem oraz histologicznym typem nowotworu. U chorych w I stopniu CHT uzupełniająca nie poprawia rokowania.

Pooperacyjna CHT powinna obejmować 3–4 cykle schematu złożonego z cisplatyny w dawce 80–100 mg/m² w dniu 1. w skojarzeniu z winorelbina w dawce 25–30 mg/m² w dniach 1. i 8. (częstotliwość co 3 tygodnie) [48]. Pooperacyjną CHT można stosować jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, którzy osiągnęli pełną rekonwalescencję po operacji oraz nie mają istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań klinicznych. Ryzyko działań niepożądanych podczas CHT pooperacyjnej jest wyższe u chorych powyżej 70. roku życia oraz poddanych pneumonektomii. W przypadku współwystępujących wskazań do pooperacyjnej RT można ją rozpocząć równocześnie z CHT. Przydatność oceny molekularnych czynników rokowniczych i predykcyjnych w kwalifikowaniu do CHT pooperacyjnej nie została dotychczas udowodniona [12].

W badaniu III fazy ADAURA porównano wartość pooperacyjnego leczenia ozymertynibem trwającego 3 lata i stosowania placebo u chorych na NDRP w stopniach IB–IIIA z mutacją aktywującą w genie *EGFR* (delecja w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21.), którzy przebyli resekcyjną miąższu płucnego (dopuszczalne było stosowanie CHT, którą otrzymało 60% chorych). U chorych w stopniach zaawansowania II i IIIA wykazano zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 60%. Względne ryzyko nawrotu choroby lub zgonu u chorych stosujących ozymertynib w stopniach II i IIIA było mniejsze o 83%, podczas gdy w całej badanej populacji (zaawansowanie IB–IIIA) — o 80%. Korzyści były niezależne od zastosowania CHT uzupełniającej. Działania niepożądane w grupie chorych otrzymujących ozymertynib występowały nieznacznie częściej, co nie wpłynęło na pogorszenie jakości życia [49]. W przypadku pozytywnej decyzji rejestracyjnej wyniki badania ADAURA będą uzasadnieniem dla wykonywania badań stanu genu *EGFR* u chorych poddawanych resekcyjnej miąższu płucnego.

Rehabilitacja pooperacyjna

Pooperacyjna rehabilitacja zwiększa wydolność fizyczną, siłę mięśni oraz łagodzi objawy zmęczenia, duszności i depresji chorych po resekcyjnej miąższu płucnego. Jest bezpiecznym sposobem postępowania, który skraca czas pobytu w szpitalu i zmniejsza częstość płucnych powikłań pooperacyjnych [50, 51]

Program pooperacyjnej rehabilitacji powinien uwzględniać fizjoterapię klatki piersiowej, ćwiczenia tlenowe i oporowe oraz trening mięśni wdechowych i ćwiczenia oddechowe. Ćwiczenia tlenowe — wykonywane 3 razy w tygodniu na poziomie 50–70% rezerwy tętna (różnica między maksymalnym tętnem wysiłkowym i tętnem spoczynkowym) — uzupełnione treningiem oporowym są bezpieczne i przyczyniają się do wzrostu wydolności oraz zmniejszenia ryzyka przedwczesnej śmierci. Konieczne są dalsze badania, dotyczące kwalifikacji chorych oraz programu, czasu

trwania i częstotliwości rehabilitacji pooperacyjnej, jak również jej wpływu na częstość powikłań i zgonów w okresie pooperacyjnym [50].

Leczenie przedoperacyjne

W dotychczasowych badaniach CHT przedoperacyjną stosowano głównie u wybranych chorych w stopniu zaawansowania IIIA z cechą pN2, przy czym optymalna strategia leczenia nie została ostatecznie określona. W metaanalizie wyników badań z randomizacją, obejmującej 2385 chorych w stopniach zaawansowania IB–IIIA, stwierdzono zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 13%, co odpowiada bezwzględnej różnicy w przeżyciach pięcioletnich wynoszącej 5% (różnica znamionna) na korzyść przedoperacyjnej CHT w porównaniu z leczeniem wyłącznie chirurgicznym [52].

Przedoperacyjną CHT można rozważyć u chorych w stopniu zaawansowania pIIIA, u których istnieje możliwość przeprowadzenia lobektomii (wykonanie pneumonektomii nie wydłuża przeżycia w porównaniu z leczeniem zachowawczym), zawsze na podstawie decyzji zespołu wielodyscyplinarnego, po wiarygodnym określeniu stanu węzłów chłonnych śródpiersia (badania obrazowe i morfologiczne — cecha pN2). Leczenie obejmuje 2–3 cykle CHT z zastosowaniem schematu złożonego z cisplatyny w połączeniu z winorelbina, gemcytabiną, paklitaksellem, docetaksellem lub pemetrekselem. Konieczne jest staranne monitorowanie odpowiedzi i tolerancji. Leczenie chirurgiczne można przeprowadzić po ustąpieniu toksyczności hematologicznej, po około 3-tygodniowej przerwie od podania ostatniego cyklu CHT. Warunkiem zakwalifikowania do resekcyjnej jest uzyskanie potwierdzonej histologicznie lub w badaniu PET-TK całkowitej odpowiedzi w węzłach chłonnych śródpiersia [42, 52].

Przedoperacyjna RT lub RCHT w większości sytuacji klinicznych nie poprawia wyników. Zastosowanie RCHT jest uzasadnione jedynie u chorych z rozpoznaniem raka górnego otworu klatki piersiowej (tzw. guz Pancoasta), u których CHT (2 cykle schematu zawierającego cisplatynę w połączeniu z drugim lekiem) zastosowana równocześnie z RT (dawka 50–60 Gy) w większości przypadków umożliwia wykonanie doszczętnej resekcyjnej. Zabieg chirurgiczny należy przeprowadzić po upływie 4–6 tygodni od zakończenia RCHT [4, 53].

Rehabilitacja przedoperacyjna

Istotne znaczenie w obniżeniu ryzyka powikłań pooperacyjnych oraz skróceniu pobytu w szpitalu chorych z rozpoznaniem raka płuca ma rehabilitacja przedoperacyjna (zwłaszcza u chorych z współistnieniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc), która poprawia sprawność oraz wydolność fizyczną chorych kwalifikowanych do resekcyjnej miąższu płucnego [54].

Rehabilitacja przedoperacyjna powinna obejmować fizjoterapię klatki piersiowej, trening mięśni wdechowych oraz ćwiczenia tlenowe i oporowe z umiarkowaną

lub wysoką intensywnością. Najczęściej zalecany jest 4-tygodniowy program rehabilitacji, który obejmuje zajęcia trwające od 10 do 45 minut prowadzone 3–5 razy w tygodniu. Konieczne są dalsze badania, dotyczące kwalifikowania chorych oraz programu, czasu trwania i częstotliwości rehabilitacji przedoperacyjnej, jak również jej wpływu na częstość powikłań i zgonów w okresie pooperacyjnym [55, 56].

Rekomendacje

- Resekcja mięszu płucnego z usunięciem węzłów chłonnych wnetki i śródpiersia jest postępowaniem z wyboru u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach I–II i IIIA z cechą N1 (I, A).
- Preferowaną metodą resekcji mięszu płucnego jest lobektomia. Pneumonektomię można wykonać wyłącznie w sytuacji, kiedy lobektomia nie zapewni doszczętności resekcji (II, A).
- U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu I i u części chorych w stopniu II zalecaną metodą jest lobektomia wideotorakoskopowa (I, A).
- U chorych z rozpoznaniem raka płuca przed planowanym leczeniem chirurgicznym konieczna jest rehabilitacja (II, A).
- U chorych po resekcji mięszu płucnego niezbędna jest wczesna rehabilitacja (II, A).
- U chorych na położonego obwodowo niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą T1 lub T2 i bez przerzutów w węzłach chłonnych, którzy nie kwalifikują się do resekcji z powodu niewydolności oddechowej lub krążeniowej, postępowaniem z wyboru jest radioterapia stereotaktyczna (II, A).
- W przypadku chorych w stopniach I–IIIA, którzy nie kwalifikują się do resekcji oraz radioterapii stereotaktycznej, należy stosować radykalną radioterapię lub radiochemioterapię (II, A).
- Pooperacyjna radioterapia uzupełniająca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą pN0, pN1 lub pN2 nie jest uzasadniona (I, A) z wyjątkiem chorych po niedoszczętniej resekcji (III, B).
- Radioterapię pooperacyjną należy rozpocząć w ciągu 6 tygodni od operacji; można ją rozpocząć równocześnie z chemioterapią (III, B).
- Chemioterapia pooperacyjna (cisplatyna i winorelbina — 3–4 cykle) u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jest zalecana w stopniach zaawansowania pII i pIII (I, A).
- Chemioterapię przedoperacyjną (schematy zawierające 2 leki; w tym cisplatyna) można zastosować u wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA z cechą pN2 (I, B).
- Warunkiem zakwalifikowania do leczenia chirurgicznego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą N2 jest uzyskanie całkowitej odpowiedzi na chemioterapię, potwierdzone w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej lub mediastinoskopii (II, B).

- U chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca o umiejscowieniu w górnym otworze klatki piersiowej, kwalifikujących się potencjalnie do leczenia operacyjnego, należy zastosować przedoperacyjną radioterapię lub radiochemioterapię (II, A).

Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniach IIIA (chorzy niekwalifikujący się do resekcji) oraz IIIB

Chorzy z rozpoznaniem NDRP w stopniu zaawansowania IIIA, u których nie można wykonać doszczętniej resekcji z powodu zaawansowania nowotworu lub z innych przyczyn, oraz chorzy w stopniu IIIB powinni otrzymać RCHT lub RT. Pierwotne leczenie chirurgiczne — według zasad postępowania u chorych w stopniach II–IIIA — można rozważać u wybranych chorych w stopniach T4N0 lub T4N1, natomiast chorzy w stopniach T1–3N3 i T4N2–N3 nie kwalifikują się do resekcji i w tej grupie metodą z wyboru jest RT lub RCHT [42, 53, 57]. Wspomniane różnice w postępowaniu uzasadniają prowadzenie pełnej diagnostyki w celu oceny stanu węzłów chłonnych grup N2 i N3. Obecność płynu w jamie opłucnej lub osierdziu (potwierdzona badaniem cytologicznym materiału uzyskanego za pomocą punkcji lub torakoskopii) kwalifikuje obecnie nowotwór do stopnia M1 i stanowi wskazanie do leczenia według zasad obowiązujących w chorobie uogólnionej.

Wyniki metaanalizy badań z losowym doбором chorych wskazują, że skojarzenie RT z CHT jest skuteczniejsze w porównaniu z wyłączną RT, a równoczesna RCHT ma większą wartość niż sekwencyjne stosowanie obu metod, jednak kosztem większego ryzyka ostrego zapalenia przełyku (w mniejszym stopniu — pneumotoksyczności i mielotoksyczności) [58]. Jednoczesną RCHT można stosować w wyspecjalizowanych ośrodkach posiadających możliwości leczenia powikłań. Radiochemioterapię — szczególnie równoczesną — można zastosować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności, bez znacznego (powyżej 10% wartości należnej) ubytku masy ciała, z ograniczoną masą nowotworu i odpowiednią wydolnością oddechową [42, 57]. U części chorych, którzy nie kwalifikują się do jednoczesnej RCHT (np. z powodu zbyt rozległego nowotworu), można rozważyć zastosowanie 2–4 cykli CHT poprzedzających RT, przy czym konieczne jest monitorowanie odpowiedzi na wstępne leczenie systemowe. U wybranych chorych w wieku powyżej 70 lat, w bardzo dobrym stanie sprawności, z prawidłową wydolnością krążeniowo-oddechową oraz bez poważnych chorób współwystępujących, można zastosować sekwencyjną CHT i RT [59]. Napromienianie należy rozpocząć w ciągu 2–3 tygodni od zakończenia CHT (dłuższy odstęp zmniejsza efekt wstępnej CHT). W przypadku wystąpienia progresji w trakcie CHT należy ją zakończyć i niezwłocznie rozpocząć RT.

Stosowanie CHT przed jednoczesną RCHT lub po niej (leczenie indukujące bądź konsolidujące) nie

poprawia wyników, wiąże się natomiast z nasileniem działań niepożądanych i nie jest zalecane [42, 53, 57]. Wyniki badania III fazy PACIFIC wykazały, że konsolidujące stosowanie immunoterapii durwalumabem, monoklonalnym przeciwciałem blokującym ligand receptora PD-1 (inhibitor PD-L1), u chorych na NDRP w stopniu III z obiektywną odpowiedzią lub stabilizacją zmian uzyskaną w następstwie równoczesnej RCHT zmniejsza o 48% względne ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu z placebo (mediany czasu przeżycia wolnego od progresji — odpowiednio — 17 i 6 miesięcy) oraz istotnie wydłuża czas przeżycia całkowitego (zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 29%; mediany — 47 miesięcy dla durwalumabu i 29 miesięcy dla placebo; przeżycie 4-letnie — odpowiednio 50% i 36%). Częstość poważnych działań niepożądanych była podobna w obu grupach chorych [60].

W radykalnej RT (wyłącznej lub w skojarzeniu z CHT) stosuje się dawkę 60–66 Gy przy użyciu wiązki fotonów o wysokiej energii z konwencjonalnym frakcjonowaniem (2,0 Gy dziennie) i konformalnym planowaniem [53, 57]. Zwiększenie dawki powyżej 66 Gy nie przynosi korzyści klinicznej [57]. Napromieniana objętość powinna obejmować obszar guza pierwotnego oraz zajętych węzłów chłonnych wneki i śródpiersia. Zalecane jest stosowanie nowoczesnych technik RT (planowanie na podstawie badania PET-TK, modulacja intensywności dawki, uwzględnienie ruchomości oddechowej, napromienianie na podstawie bieżącego obrazowania). Napromienianie niezajętych grup węzłowych, w tym zwłaszcza przeciwnych węzłów śródpiersiowych i nadobojczykowych, nie poprawia skuteczności i zwiększa toksyczność leczenia.

Przeciwwskazaniami do radykalnej RT lub RCHT są: upośledzony stan sprawności (stopień 2. lub wyższy według skali WHO), obecność płynu w jamie opłucznej, czynne zakażenie, ubytek masy ciała powyżej 10% w ciągu 3 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia oraz współwystępowanie innych poważnych chorób (np. nasilona niewydolność układu sercowo-naczyniowego lub oddechowego, niedawno przebyty zawał serca lub udar mózgu, niewydolność nerek). W wymienionych sytuacjach znajduje zastosowanie paliatywna RT lub CHT [42, 57].

W ramach równoczesnej RCHT (postępowanie z wyboru) stosuje się cisplatinę (75–80 mg/m² — dzień 1.) w skojarzeniu z etopozydem (100–120 mg/m² — dzień 1., 2. i 3.) lub winorelbina (25 mg/m² — dzień 1. i 8.), a u chorych na raka niepłaskonabłonkowego — cisplatinę (75 mg/m² — dzień 1.) w skojarzeniu z pemetrekselem (500 mg/m² — dzień 1.). W przypadku sekwencyjnej RCHT można zastosować schematy złożone z cisplatyny i jednego spośród wyżej wymienionych leków lub taksoidu (docetaksel w dawce 75 mg/m² — dzień 1. lub paklitaksel w dawce 200 mg/m² — dzień 1.). U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny można zastosować karboplatinę (AUC 6 — dzień 1.)

w skojarzeniu z wymienionymi lekami. Kolejne cykle CHT w ramach sekwencyjnej i jednoczesnej RCHT należy powtarzać w odstępach 21-dniowych [42, 53, 57].

U chorych z przeciwwskazaniami do RCHT można zastosować wyłączną radykalną RT w dawce 60–66 Gy (30–33 frakcje). Alternatywą jest hipofrakcjonowana RT w schemacie 66 Gy/24 frakcje [42, 53]. Przeprowadzona ostatnio analiza badań z doбором losowym wskazuje jednak, że warunkiem korzyści z zastosowania hipofrakcjonowanej RT w skojarzeniu z CHT u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnej RT, są dobry stan sprawności i przewidywany przynajmniej 3-miesięczny czas przeżycia [61]. Decyzję o wyborze schematu frakcjonowania należy podjąć na podstawie indywidualnej oceny ryzyka powikłań popromiennych.

Rekomendacje

- Leczenie chirurgiczne (pierwotne lub poprzedzone wstępną chemioterapią) można rozważać wyłącznie u wybranych chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (II, B).
- Leczeniem z wyboru chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca jest radykalna radiochemioterapia lub — w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii — wyłączna radioterapia (w obu sytuacjach dawka 60–66 Gy, z objęciem guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych wneki i śródpiersia po stronie guza) (I, A).
- U chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca umiejscowionego w górnym otworze klatki piersiowej resekcja powinna być poprzedzona radiochemioterapią, a jeśli resekcja jest niemożliwa, powinni oni otrzymać wyłączną radiochemioterapię (III, A).
- U chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca postępowaniem z wyboru jest jednoczesna radioterapia i chemioterapia, natomiast leczenie sekwencyjne jest dopuszczalne tylko w przypadku uzasadnionego klinicznie braku możliwości równoczesnego zastosowania obu metod (I, A).
- Schematy chemioterapii stosowanej w ramach skojarzonej radiochemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca powinny zawierać cisplatinę (I, A).
- Nie ma uzasadnienia stosowanie konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii (I, A).
- U chorych z odpowiedzią lub stabilizacją po zakończeniu równoczesnej radiochemioterapii wskazane jest stosowanie konsolidującej immunoterapii durwalumabem (I, A).

Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniu IV

Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie CHT,

leków ukierunkowanych molekularnie (np. z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych EGFR i ALK lub ROS1), immunoterapii lub immunochemioterapii, paliatywnej RT lub jedynie leczenia objawowego. W leczeniu chorych na uogólnionego NDRP w Polsce obecnie dostępne są inhibitory EGFR (afatynib, erlotynib, gefitynib i ozymertynib), inhibitory ALK (alektynib, brygatynib, cerytynib i kryzotynib) i ROS1 (kryzotynib) oraz inhibitory PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) lub PD-L1 (atezolizumab). Wybór metody leczenia systemowego zależy od typu histologicznego (raki niepłaskonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy), cech molekularnych nowotworu i wskazań rejestracyjnych. U chorych z aktywnymi zaburzeniami molekularnymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane. W wyborze leczenia należy uwzględnić wiek i stan sprawności chorych oraz obecność chorób współwystępujących. W przypadku raków niepłaskonabłonkowych należy określić ewentualną obecność mutacji pierwotnych (aktywnych i odpowiedzialnych za oporność) w eksonach 18.–21. genu *EGFR* oraz rearanzacji genów *ALK* i *ROS1*. Wymienione oznaczenia najlepiej wykonać w ramach jednego zlecenia lekarskiego. Określenie ekspresji PD-L1 za pomocą walidowanej metody IHC — w celu kwalifikowania chorych na raki płaskonabłonkowe i niepłaskonabłonkowe do immunoterapii — można przeprowadzić przy wykorzystaniu materiału tkankowego lub komórkowego (w przypadku rozpoznania raków niepłaskonabłonkowych powinno być ono poprzedzone oceną stanu genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1*). Jeżeli w przypadku nawrotu nowotworu nie można ocenić w archiwalnym materiale z guza, wskazane jest wykonanie ponownej biopsji. U chorych z progresją w trakcie leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR konieczne jest ponowne pobranie materiału do badań molekularnych w celu oceny mechanizmu oporności (ewentualna obecność mutacji T790M). W pierwszej kolejności zaleca się przeprowadzenie oceny obecności wymienionej mutacji w cfDNA, a w przypadku uzyskania ujemnego wyniku biopsji płynnej wskazane jest wykonanie ponownej biopsji wycinkowej lub igłowej. Przy wyborze postępowania należy uwzględnić preferencje chorego. U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu lub w mózgu — na podstawie decyzji zespołu wielodyscyplinarnego — można rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego obejmującego wycięcie ogniska pierwotnego i przerzutowego.

Pierwsza linia leczenia systemowego

Chemioterapia

Wydłużenie czasu przeżycia i poprawę jakości życia pod wpływem paliatywnej CHT u chorych na zaawansowanego NDRP wykazano w licznych badaniach z losowym doбором chorych oraz w metaanalizach [62, 63].

Paliatywną CHT u chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania klinicznego można zastosować pod warunkiem:

- bardzo dobrego lub dobrego stanu sprawności (stopień 0. lub 1. w skali WHO);
- należyj masy ciała lub jej ubytku nieprzekraczającego 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia;
- nieobecności poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia przeciwnowotworowego;
- odpowiedniej wydolności układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układów sercowo-naczyniowego i oddechowego;
- możliwości dokonania obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów klasyfikacji RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) w wersji 1.1.

Chorzy, którzy nie spełniają wszystkich wymienionych wyżej warunków, mogą — w zależności od indywidualnej sytuacji — otrzymać leczenie objawowe lub paliatywną RT. Paliatywna RT, niezależnie od obecności zmian w innych narządach, jest metodą z wyboru u chorych z uciążliwymi dolegliwościami związanymi z szerzeniem się nowotworu w klatce piersiowej (objawy zespołu żyły głównej górnej, duszność obturacyjna, krwioplucie, dysfagia, ból) oraz u chorych z bolesnymi lub groźącymi złamaniami przerzutami w kościach i w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

W zaawansowanym NDRP stosuje się CHT zawierającą cisplatynę (75–80 mg/m² dożylnie — dzień 1.) w skojarzeniu z jednym spośród następujących leków: etopozyd (100–120 mg/m² dożylnie — dzień 1., 2. i 3.), winorelbina (30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 8. lub 30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 60 mg/m² doustnie — dzień 8. lub 60 mg/m² doustnie — dzień 1. i 8.), gemcytabina (1000 mg/m² — dzień 1. i 8.), docetaksel (75 mg/m² — dzień 1.), paklitaksel (200 mg/m² — dzień 1.) lub pemetrekse (500 mg/m² — dzień 1.), przy czym w skojarzeniu z pemetreksem zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² (1. dzień cyklu). Wyniki metaanaliz badań z losowym doбором chorych wykazały, że schematy zawierające cisplatynę w porównaniu z karboplatiną (szczególnie w skojarzeniu z taksoidami i gemcytabiną) pozwalają uzyskać dłuższy czas przeżycia całkowitego [64, 65]. Zastosowanie karboplatyny (AUC 5–6 — dzień 1.) w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważać jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny (gemcytabina i pemetrekse są zarejestrowane wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną).

U chorych na NDRP o histologii innej niż z przewagą raka płaskonabłonkowego skojarzenie cisplatyny z pemetreksem jest skuteczniejsze od innych schematów CHT [66].

Chorzy w wieku powyżej 70 lat i w dobrym stanie sprawności (stopnie 0.–1. w skali WHO) mogą otrzymywać CHT wielolekową [67].

Schematy bez pochodnych platyny można rozważać jedynie w sytuacji przeciwwskazań do stosowania tej grupy leków [65]. W przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania schematów dwulekowych z użyciem pochodnych platyny można rozważyć CHT jednolekową (np. winorelbina dożylnie lub doustnie) [68].

Czas trwania paliatywnej CHT zależy od jej skuteczności i tolerancji, co uzasadnia dokonanie oceny efektów leczenia nie później niż po podaniu 2. cyklu. Leczenie nie powinno przekraczać 3–4 cykli, ale u chorych z postępującą odpowiedzią można zastosować dodatkowe 2 cykle (łącznie 6 cykli) [69].

Zastosowanie leczenia podtrzymującego pemetreksemem (w Polsce nierefundowane) po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi pod wpływem wstępnej CHT może nieznacznie wydłużyć czas całkowitego przeżycia (różnica — 1–3 miesiące w porównaniu z CHT bez dalszego leczenia podtrzymującego). U chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności (stopnie 0.–1. w skali WHO) bez przetrwałych działań niepożądanych po wstępnej CHT i z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego zastosowanie podtrzymującego leczenia pemetreksemem wydłuża czas do progresji [70].

Leczenie ukierunkowane molekularnie

Liczne badania z randomizacją i metaanalizy wskazują, że u chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i obecnością aktywującej mutacji w genie *EGFR* zastosowanie jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi i dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz jest lepiej tolerowane w porównaniu z CHT [71]. Stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR jest postępowaniem z wyboru w pierwszej linii leczenia chorych z obecnością mutacji aktywujących w genie *EGFR*. Inhibitory EGFR pierwszej generacji mają bardzo podobną skuteczność, a różnice dotyczą jedynie działań niepożądanych (np. częstsze występowanie biegunek po zastosowaniu afatynibu lub nieprawidłowości w zakresie wskaźników czynności wątroby związane z gefitynibem). Podczas dotychczasowych badań z losowym doбором chorych nie wykazano znamienych różnic między lekami anti-EGFR i CHT pod względem czasu przeżycia całkowitego, ponieważ większość chorych, u których doszło do progresji w trakcie lub po zakończeniu CHT, otrzymywała w kolejnej linii leczenia inhibitorami EGFR [72]. Jedynie w przypadku afatynibu (inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR drugiej generacji) — w zaplanowanej wstępnie łącznej analizie badań LUX-Lung 3 i 6 [73] — stwierdzono znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z CHT u chorych z delecją w eksonie 19. genu *EGFR* (mediana dla afatynibu i chemioterapii — odpowiednio w badaniach LUX-Lung 3 i 6 — 33 wobec 21 i 31 wobec 18 miesięcy). Korzyści tej nie zaobserwowano u chorych z substytucją w eksonie 21. genu *EGFR*. Leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej

EGFR należy prowadzić do wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych o znacznym nasileniu.

W badaniu III fazy, obejmującym głównie chorych rasy azjatyckiej, wykazano znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego pod wpływem dakomitynibu (inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR drugiej generacji) w porównaniu z gefitynibem (odpowiednio — 14,7 wobec 9,2 miesiąca oraz 34,1 wobec 26,8 miesiąca), przy większej toksyczności dakomitynibu [74].

W badaniu III fazy FLAURA porównano skuteczność inhibitorów EGFR pierwszej generacji (erlotynib lub gefitynib) i ozymertynibu (inhibitor trzeciej generacji, aktywny w przypadku obecności mutacji aktywujących w 19. lub 21. eksonie genu *EGFR* oraz mutacji T790M w eksonie 20.) w pierwszej linii leczenia. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czas przeżycia ogółem były znamienne dłuższe wśród chorych leczonych ozymertynibem (mediana — odpowiednio — 19 i 10 miesięcy oraz 39 i 32 miesiące). Większą skuteczność ozymertynibu stwierdzono u chorych z zajęciem i bez zajęcia OUN. Leczenie ozymertynibem było lepiej tolerowane (częstość niepożądanych działań w stopniach 3. lub większych — odpowiednio — 42% i 47%) [75].

Stosowanie wymienionych inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR jest w Polsce refundowane z wyjątkiem dakomitynibu.

U chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego i rearanżacją genu *ALK* w badaniach III fazy stwierdzono znamienne korzystniejsze wskaźniki przeżycia po zastosowaniu inhibitorów ALK w porównaniu z CHT. W przypadku kryzotynibu i cerytynibu zmniejszenie ryzyka zgonu wyniosło — odpowiednio — 24% i 27% [76, 77]. Porównanie alektynibu z kryzotynibem w badaniu III fazy wykazało medianę czasu przeżycia wolnego od progresji dla wymienionych leków wynoszącą — odpowiednio — 35 i 11 miesięcy oraz mniejsze o 57% względne ryzyko progresji choroby lub zgonu u chorych otrzymujących alektynib przy lepszej tolerancji leczenia. Różnice dotyczyły całej populacji oraz chorych z przerzutami w OUN, co wynika z lepszej penetracji alektynibu przez barierę krew–mózg [78]. Brygatynib i lorlatynib w badaniach III fazy [79, 80] także wykazały się większą skutecznością niż kryzotynib (znamienne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu o — odpowiednio — 51% i 72%; istotną wyższość obu leków stwierdzono u chorych z przerzutami w mózgu). W pierwszej linii leczenia refundacja w Polsce obejmuje kryzotynib, alektynib, cerytynib i brygatynib.

Stosowanie kryzotynibu jest również uzasadnione (i refundowane) w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP z rearanżacją genu *ROS1* (mediana czasu przeżycia całkowitego w badaniu PROFILE 1001 — 51 miesięcy) [81]. Łączna analiza wyników badań I i II fazy, w których u chorych na NDRP z rearanżacją genu *ROS1* stosowano entrektynib, potwierdziła wartość

leku (obiektywne odpowiedzi — 67%, przeżycie wolne od progresji choroby i całkowite w ciągu 12 miesięcy — odpowiednio — 55% i 81%) [82].

U wybranych chorych z obecnością pojedynczych przerzutów w jednym narządzie, przy jednoczesnej odpowiedzi w pozostałych ogniskach nowotworu w czasie leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych, można rozważyć ich dalsze stosowanie z jednoczesnym leczeniem miejscowym (wycięcie lub RT — szczególnie stereotaktyczna, pod warunkiem możliwości jej zastosowania).

Wartość leków ukierunkowanych na inne cele molekularne (np. nieprawidłowości genów *RET*, *MET*, *BRAF*, *HER2*, *NTRK* i *KRAS*) jest obecnie oceniana w badaniach klinicznych. Niektóre spośród ocenianych leków uzyskały rejestrację, ale nie są obecnie refundowane w Polsce.

Wyniki badań III fazy wskazują na pewne korzyści z zastosowania bewacyzumabu — przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) — w skojarzeniu z CHT. Z badań wyłączono jednak chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego, krwiopluciem i zaburzeniami krzepnięcia lub poddawanych leczeniu przeciwkrzepliwemu oraz z przerzutami w mózgu i niekontrolowanym farmakologicznie nadciśnieniem tętniczym. Niezależnie od starannego doboru badanej grupy działania niepożądane u chorych otrzymujących bewacyzumab były częstsze i bardziej nasilone [83].

Próby kojarzenia cetuksymabu z CHT w ramach pierwszej linii leczenia przyniosły sprzeczne wyniki (brak wpływu w jednym z badań oraz niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w innym) [84].

Immunoterapia

Spośród inhibitorów punktów kontrolnych reakcji immunologicznej udowodnioną na podstawie wyników badań III fazy wartość w leczeniu pierwszej linii mają:

- pembrolizumab (inhibitor PD-1) stosowany w monoterapii lub łącznie z CHT;
- atezolizumab (inhibitor PD-L1) stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z CHT albo z bewacyzumabem i CHT;
- niwolumab (inhibitor PD-1) stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem [inhibitor CTLA4 (*cytotoxic T cell antigen*)] i CHT;
- cemiplimab (inhibitor PD-1) stosowany w monoterapii.

W badaniu III fazy KEYNOTE-024 wykazano znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego pod wpływem pembrolizumabu w porównaniu z CHT (schematy z zastosowaniem pochodnych platyny) u chorych z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (mediany — odpowiednio — 10 i 6 miesięcy oraz 32 i 16 miesięcy). Korzyści odnosili chorzy z rozpoznaniem raka płasko-

nabłonkowego oraz niepłaskonabłonkowego. Częstość poważnych działań niepożądanych była znamienne mniejsza u chorych otrzymujących pembrolizumab [80]. Monoterapia pembrolizumabem u chorych na NDRP (rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy) z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek jest w Polsce refundowana.

W przypadku innego inhibitora PD-1 — niwolumabu — nie wykazano znamiennych korzyści w porównaniu z CHT w pierwszej linii leczenia [86].

Wyniki badania III fazy EMPOWER-Lung1 [87], które zakładało losowe przydzielenie chorych z ekspresją PD-L1 równą lub większą od 50% do leczenia cemiplimabem (inhibitor PD-1) lub do standardowej chemioterapii zawierającej pochodne platyny, wykazało znamiennej redukcję ryzyka progresji i zgonu po zastosowaniu immunoterapii (odpowiednio — o 46% i 43%) w porównaniu do chemioterapii. Cemiplimab w monoterapii uzyskał niedawno w Europie pozytywną opinię do leczenia pierwszej linii chorych na zaawansowanego miejscowo lub uogólnionego NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 oraz nieposiadających mutacji *EGFR* lub rearanzacji *ALK* i *ROS1* w komórkach nowotworu. Lek nie jest jak dotąd refundowany w Polsce.

Badania III fazy z użyciem pembrolizumabu stosowanego łącznie z CHT (schematy z pochodnymi platyny) — KEYNOTE-189 (rak niepłaskonabłonkowy) [88] i KEYNOTE-407 (rak płaskonabłonkowy) [89] — wykazały znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, przy czym w przypadku raka płaskonabłonkowego korzyści były liczbowo wyraźnie mniejsze; mediany wyniosły — odpowiednio — 22 i 11 miesięcy [88] oraz 16 i 11 miesięcy [89]. Korzyści z dodania CHT do pembrolizumabu były niezależne od ekspresji PD-L1, ale zmniejszenie ryzyka zgonu dotyczyło w największym stopniu chorych z wysoką ekspresją (50% lub więcej komórek). Stosowanie pembrolizumabu i CHT w pierwszej linii leczenia jest obecnie w Polsce refundowane w obu typach histologicznych u chorych z ekspresją PD-L1 poniżej 50%.

Atezolizumab (inhibitor PD-L1) oceniano w badaniu IMpower-150 [90] w pierwszej linii leczenia chorych na raka niepłaskonabłonkowego. W badaniu tym analizowano wartość CHT (karboplatyna i pemetreksed) stosowanej w skojarzeniu z bewacyzumabem z atezolizumabem lub bez atezolizumabu (w obu ramionach — leczenie podtrzymujące bewacyzumabem lub bewacyzumabem i atezolizumabem). W grupie chorych otrzymujących atezolizumab uzyskano — w porównaniu z CHT z bewacyzumabem — znamienne większy odsetek przeżycia całkowitego po 12 i 24 miesiącach (odpowiednio — 67% i 43% oraz 61% i 34%) oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediany — odpowiednio 19 i 15 miesiąca). Poważne działania niepożądane występowały częściej u chorych leczonych z użyciem atezolizumabu (59% wobec 50%). Zmniejszenie ryzyka zgonu zależało od ekspresji PD-L1. Badanie III fazy

IMpower-130 wykazało, że atezolizumab w skojarzeniu z CHT (karboplatyna i nab-paklitaksel) u chorych na raka niepłaskonabłonkowego pozwala uzyskać znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z wyłączną CHT (mediany — odpowiednio — 20 i 15 miesięcy) [91]. Znamiennego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego nie osiągnięto natomiast pod wpływem zastosowania atezolizumabu z CHT u chorych na raka płaskonabłonkowego (znamienne korzyści stwierdzono jedynie u chorych z wysoką ekspresją PD-L1) [92].

Badanie III fazy CheckMate 9LA porównywało wartość CHT wyłącznej lub stosowanej w skojarzeniu z niwolumabem i ipilimumabem, przy czym CHT obejmowała jedynie 2 cykle złożone z pochodnej platyny nab-paklitakselu lub pemetreksedu w zależności od typu histologicznego. Mediana czasu przeżycia całkowitego była znamienne dłuższa w przypadku immunoterapii z CHT (16 wobec 11 miesięcy) [93]. Immunochemioterapia była skuteczniejsza niezależnie od typu histologicznego i ekspresji PD-L1 oraz innych cech klinicznych. Ograniczenie liczby cykli CHT może wiązać się z lepszą tolerancją leczenia [75].

Wartość monoterapii pembrolizumabem wobec wyłącznej CHT oceniono w badaniu III fazy KEYNOTE-042 u chorych na raka płaskonabłonkowego i niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 przynajmniej 1% w całej grupie chorych oraz w podgrupach utworzonych w zależności od ekspresji PD-L1 (1% lub więcej, 20% lub więcej oraz 50% lub więcej), odnotowując znamienne różnice na korzyść immunoterapii (mediany czasu całkowitego przeżycia — odpowiednio — 17 wobec 12 miesięcy, 18 wobec 13 miesięcy i 20 wobec 12 miesięcy) [94]. Na podstawie cytowanych wyników pembrolizumab w monoterapii został zarejestrowany przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*).

Podobnie zaplanowane badanie III fazy IMpower-110 również wykazało znamienne wydłużenie czasu przeżycia pod wpływem monoterapii atezolizumabem u chorych na NDRP z ekspresją PD-1 co najmniej 1% w porównaniu z CHT (odpowiednio — 20 i 13 miesięcy) [95].

Częstość poważnych działań niepożądanych wyłącznej immunoterapii jest mniejsza — w ocenie pośredniej — od obserwowanej przy zastosowaniu skojarzenia inhibitorów punktów kontrolnych z CHT. Racjonalnym rozwiązaniem byłaby możliwość stosowania wyłącznej immunoterapii lub w skojarzeniu z CHT w zależności od charakterystyki chorych, z uwzględnieniem rozległości i lokalizacji zmian nowotworowych oraz chorób współwystępujących i wydolności narządowej. W Polsce — z uwagi na uwarunkowania refundacyjne — stosowanie wyłącznej immunoterapii jest możliwe jedynie u chorych z ekspresją PD-L1 w ponad 50% komórek nowotworu (w pozostałych sytuacjach stosuje się pembrolizumab z CHT).

Stosowanie immunoterapii z wykorzystaniem leków anty-PD-1 (np. pembrolizumab i niwolumab) lub anty-PD-L1 (np. atezolizumab) może powodować objawy niepożądane (np. wysypka, biegunka, dysfunkcja wątroby, niedoczynność przysadki lub tarczycy, zapalenie jelit, zapalenie pęcherzyków płucnych, zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego). Działania niepożądane immunoterapii pojawiają się zwykle po 2–6 tygodniach trwania leczenia. Wczesne rozpoznanie i odpowiednie postępowanie (często występuje konieczność zastosowania kortykosteroidów) pozwalają kontynuować leczenie u większości chorych [96, 97].

Druga linia leczenia systemowego

Chemioterapia

U wybranych chorych bez zaburzeń genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1* oraz z progresją po wcześniejszej paliatywnej CHT, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważać zastosowanie w drugiej linii leczenia docetakselu lub pemetreksedu [98]. W badaniach z losowym doбором chorych w drugiej linii leczenia nie wykazano wyższości CHT wielolekowej nad monoterapią [99] ani skuteczności innych — poza docetakselom i pemetreksedem — leków cytotoksycznych. Leczenie drugiej linii można stosować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej CHT. U chorych na raka niepłaskonabłonkowego pemetreksed w drugiej linii leczenia jest nieco skuteczniejszy od docetakselu [98].

Leczenie ukierunkowane molekularnie

Zastosowanie leczenia ukierunkowanego w drugiej linii po CHT jest uzasadnione jedynie u chorych, którzy mimo obecności zaburzeń molekularnych nie otrzymali tego leczenia w pierwszej linii. U chorych z mutacją genu *EGFR*, u których w ramach pierwszej linii leczenia stosowano jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (afatynib, erlotynib lub gefitynib) i po okresie remisji doszło do progresji choroby, należy wykonać badanie w kierunku obecności mutacji T790 w eksonie 20. genu *EGFR* (biopsja płynna lub ponowne pobranie materiału tkankowego) [100]. U chorych z obecnością tej mutacji wykazano w badaniu III fazy wyższość ozymertynibu nad CHT (mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby — odpowiednio — 10 i 4 miesiące; zmniejszenie ryzyka względnego o 70%) [101].

U chorych z rearanżacją genu *ALK* uzasadnione jest — na podstawie wyników badań prospektywnych — stosowanie w drugiej linii leczenia kryzotynibu (jedynie po wcześniejszej CHT), alektynibu, certynibu lub brygatynibu (po wcześniejszej CHT lub innym inhibitorem ALK). Natomiast u chorych z rearanżacją genu *ROS1* po wcześniejszej CHT możliwe jest stosowanie kryzo-

tyninibu (wskazanie refundowane). Zaburzenia molekularne należy określić na podstawie wiarygodnych testów (najlepiej w ramach jednego zlecenia lekarskiego). Czas leczenia powinien zależeć od tolerancji i uzyskanych efektów.

Zastosowanie kryzotybinu u chorych, u których doszło do progresji po wcześniejszej CHT, pozwala uzyskać wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji o 5 miesięcy oraz zmniejszenie ryzyka względnego progresji lub zgonu o 51% w porównaniu z leczeniem docetakselem lub pemetrekselem [102]. W badaniu III fazy porównano kryzotybin z brygatynibem (inhibitor kinazy tyrozynowej ALK drugiej generacji) u chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia anty-ALK (27% chorych otrzymało wcześniej CHT). W grupie chorych, którzy otrzymali wcześniej CHT, względne ryzyko progresji choroby lub zgonu było po zastosowaniu brygatynibu o 65% mniejsze [103]. W przypadku niepowodzenia leczenia pierwszej linii przy użyciu kryzotybinu i CHT wysoką skuteczność wykazują cerytynib [104] i alektynib [105] (wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji o — odpowiednio — 4 i 8 miesięcy).

Skuteczność dabrafenibu (inhibitor kinazy BRAF) oraz trametyninu (inhibitor kinazy MEK) oceniono w badaniu II fazy u chorych na NDRP z mutacją *BRAF* V600E, u których wcześniejsze leczenie systemowe zakończyło się niepowodzeniem. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji i odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniosły — odpowiednio — 9,7 miesiąca i 63,2%. Leczenie dabrafenibem i trametyninem chorych z mutacją *BRAF* V600E nie jest obecnie refundowane w Polsce [106].

Zastosowanie docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem (lek antyangiogeny) u chorych na zaawansowanego raka gruczołowego z progresją po wcześniejszej CHT wielolekowej z zastosowaniem pochodnych platyny pozwala uzyskać zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 25% w porównaniu z monoterapią docetakselem [107]. W cytowanym badaniu korzyści związane z zastosowaniem nintedanibu i docetakselu dotyczyły chorych z tzw. wczesną chemioopornością (progresja choroby podczas leczenia i w czasie pierwszych 3 miesięcy od zakończenia lub 9 miesięcy od rozpoczęcia CHT).

Immunoterapia

Wyniki badań III fazy wykazały, że leki anty-PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) oraz anty-PD-L1 (atezolizumab) stosowane w drugiej linii leczenia chorych na NDRP (rak płaskonabłonkowy i raki niepłaskonabłonkowe) są skuteczniejsze od docetakselu. W raku płaskonabłonkowym zastosowanie niwolumabu w porównaniu z CHT wiązało się ze zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu o 41%, niezależnie od ekspresji PD-L1 [108]. U chorych na raka niepłaskonabłonkowego zmniejszenie względnego ryzyka zgonu w po-

równaniu z docetakselem wynosiło 27% w przypadku zastosowania niwolumabu [109] i atezolizumabu [110] oraz 33% po leczeniu pembrolizumabem (różnica na korzyść pembrolizumabu była najwyższa w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu — 47%) [111].

Radioterapia

U chorych na zaawansowanego NDRP z dolegliwościami w obrębie klatki piersiowej dobry efekt przynosi paliatywna RT, którą można stosować w różnych schematach (np. 20 Gy w 5 frakcjach w ciągu 5 dni, 30 Gy w 10 frakcjach w ciągu 12 dni lub 16 Gy w 2 frakcjach po 8 Gy w odstępie tygodniowym).

Wskazaniem do paliatywnej RT są również objawowe przerzuty w OUN lub kościach. W wybranych przypadkach objawów towarzyszących obturacji dróg oddechowych spowodowanej wewnątrzopłucnowym wzrostem nowotworu wartościowym postępowaniem paliatywnym może być brachyterapia śródopłucnowa, resekcja obliterującej masy przy użyciu lasera lub założenie protezy wewnątrzopłucnowej (stent), którą można wykorzystać również w przypadku ucisku oskrzela z zewnątrz.

Leczenie antyosteolityczne

Przerzuty w kościach występują u 30–40% chorych na NDRP. Wyniki badania III fazy wykazały, że stosowanie kwasu zoledronowego [112] lub denosumabu [113] u chorych na zaawansowanego NDRP z przerzutami w kościach może zapobiegać występowaniu powikłań kostnych lub je opóźniać. Analiza podgrup w podobnym badaniu z użyciem denosumabu w różnych nowotworach oprócz efektu antyosteolitycznego wykazała również wydłużenie czasu przeżycia w podgrupie chorych na NDRP [113].

Pleurodeza

U chorych z nawracającym wysiękiem w jamie opłucnej dobry efekt paliatywny daje pleurodeza (zwłaszcza przy użyciu talku).

Leczenie chorych z pojedynczym przerzutem

W przypadku rozpoznania nowotworu pierwotnego oraz pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z intencją radykalną, przy czym konieczne jest przeprowadzenie szczegółowej oceny zasięgu choroby przy zastosowaniu badania PET-TK [114].

U chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu, u których możliwe jest doszczętne wycięcie zmiany pierwotnej, można rozważyć wykonanie adrenalectomii, a następnie resekcji płucnej (w przypadku umiejscowienia nowotworu płuca i przerzutu w nadnerczu po lewej stronie można również przeprowadzić jednoczesne wycięcie obu zmian z dostępu przezprzeponowego podczas torakotomii). U chorych niekwalifikujących

się do adrenalektomii można rozważyć radioterapię stereotaktyczną przerzutu w nadnerczu. Leczenie zmiany pierwotnej w klatce piersiowej należy prowadzić według wcześniej przedstawionych zasad [115].

Podobne postępowanie (wycięcie przerzutu z napromienianiem łoży pooperacyjnej i resekcja płucna w drugim etapie) można rozważyć u chorych z pojedynczym przerzutem w mózgu. Jeżeli nie można wyciąć przerzutu w mózgu lub zastosować radykalnego leczenia nowotworu pierwotnego w klatce piersiowej, w pierwszej kolejności wskazana jest RT przerzutu (w miarę możliwości stereotaktyczna), a następnie leczenie ogniska pierwotnego zgodnie z wcześniej przedstawionymi zasadami [115].

Obecność pojedynczego ogniska raka w drugim płucu (tzw. nowotwór synchroniczny) — w zależności od umiejscowienia i innych czynników — nie stanowi przeciwwskazania do leczenia radykalnego (przede wszystkim resekcji).

Rekomendacje

- U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A).
- Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością mutacji w genie *EGFR* w ramach pierwszej linii leczenia powinni otrzymać jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej *EGFR* (I, A).
- Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu *ALK* w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej *ALK* (I, A).
- Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu *ROS1* w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej *ROS1* (II, A).
- Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% komórek i bez obecności mutacji genu *EGFR* i rearanżacji genów *ALK* oraz *ROS1* w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab (I, A).
- Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z ekspresją PD-L1 niższą niż 50%, bez obecności mutacji genu *EGFR* i rearanżacji genów *ALK* oraz *ROS1* i w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapię (schematy dwulekowe z cisplatiną lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatiną, a monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) (I, A).
- U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A).

— Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej nowotworu. W tej grupie można rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetrekseid), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów *EGFR* u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, lub ozymertynibu u chorych wcześniej leczonych inhibitorami *EGFR* pierwszej lub drugiej generacji, inhibitorów *ALK* w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu *ALK*, immunoterapii (niwolumab lub atezolizumab), radioterapii paliatywnej lub postępowania objawowego (I, A).

- U wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III, B).
- W przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy, przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów *EGFR* lub *ALK/ROS1*, należy rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) (III, B).
- U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I, B).
- U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub związanymi z przerzutami należy zawsze rozważyć zastosowanie radioterapii paliatywnej (I, A).
- U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z nawracającym wysiękiem nowotworowym w opłucnej celowe jest wykonanie pleurodezy z użyciem talku (II, A).

Drobnokomórkowy rak płuca — leczenie pierwotne

Chemioterapia

Chemioterapia stanowi podstawową metodę leczenia chorych na DRP, niezależnie od stopnia zaawansowania. Schematem z wyboru jest połączenie cisplatiny z etopozydem (schemat PE) w różnych modyfikacjach (np. cisplatina 80 mg/m² — dzień 1. lub 30 mg/m² — dzień 1., 2. i 3. oraz etopozyd 100 mg/m² — dzień 1., 2. i 3., cykle co 21 dni) [116]. Ograniczeniem dla stosowania schematu PE jest współistnienie zaburzeń czynności nerek — wówczas cisplatinę można zastąpić karboplatiną (w dawce obliczonej według wzoru Calverta dla AUC 6) [116]. Mniej skutecznym i obecnie rzadko stosowanym w leczeniu pierwszej linii schematem jest skojarzenie cyklofosfamidu,

doksorubicyny i winkrystyny lub etopozydu (schemat CAV lub CAE: cyklofosfamid 1000 mg/m² — dzień 1., doksorubicyna 45 mg/m² — dzień 1., winkrystyna 2 mg — dzień 1. lub etopozyd 80 mg/m² — dzień 1., 2. i 3., cykle co 21 dni) [117]. Schematy zawierające antracykliny są przeciwwskazane u chorych z istotnymi zaburzeniami ze strony układu sercowo-naczyniowego i nie mogą być stosowane równocześnie z RT klatki piersiowej [118, 119]. Wartość CHT z użyciem cisplatyny lub karboplatyny w skojarzeniu z irynotekaniem w pierwszej linii leczenia chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania [120] nie została potwierdzona w populacji europejskiej.

Standardowe leczenie obejmuje podanie 4–6 cykli CHT. Należy unikać nieuzasadnionego zmniejszania dawek leków oraz wydłużania przerw między cyklami. Nie ma uzasadnienia naprzemienne stosowanie różnych schematów CHT, leczenie podtrzymujące oraz intensyfikowane [119].

Chemoimmunoterapia

W badaniu III fazy IMpower-133 porównano CHT zawierającą karboplatynę i etopozyd z atezolizumabem lub bez atezolizumabu w pierwszej linii leczenia chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania. Atezolizumab stosowano podczas CHT i podtrzymująco. Czas przeżycia całkowitego był o 2 miesiące dłuższy w grupie otrzymującej atezolizumab (mediana — odpowiednio — 12,3 i 10,3 miesiąca; różnica znamionna), a częstość poważnych działań niepożądanych w obu ramionach badania była podobna. Nie stwierdzono zależności między uzyskanymi wynikami i ekspresją PD-L1 [121]. Podobną korzyść pod względem czasu przeżycia całkowitego u chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania wykazano w badaniu III fazy CASPIAN — dodanie durwalumabu do CHT (schematy z cisplatyną lub karboplatyną i etopozydem) pozwoliło uzyskać znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana — odpowiednio — 12,9 i 10,5 miesiąca). Tolerancja leczenia była podobna w obu grupach chorych [122]. Badanie III fazy z użyciem pembrolizumabu w skojarzeniu z CHT nie wykazało znamionnych korzyści pod względem czasu przeżycia całkowitego [123].

Atezolizumab — stosowany w skojarzeniu z CHT u chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania — jest obecnie w Polsce refundowany.

Radiochemioterapia

U chorych z ograniczoną postacią DRP (stopnie I–III według klasyfikacji TNM), określoną na podstawie prawidłowo przeprowadzonej diagnostyki wstępnej, wskazane jest stosowanie równoczesnej CHT (schemat z wyboru stanowi skojarzenie cisplatyny i etopozydu) oraz RT klatki piersiowej. Jednoczesna RCHT w porównaniu z sekwencyjnym stosowaniem obu metod zwiększa szansę wyleczenia lub uzyskania długotrwałej remisji

z wydłużeniem przeżycia, jednak kosztem nasilenia ostrych odczynów popromiennych [124]. Jeżeli RT nie można rozpocząć równocześnie z CHT, należy dążyć do jej rozpoczęcia nie później niż jednocześnie z drugim cyklem CHT [125]. Zastosowanie jednoczesnej RT nie powinno zmniejszyć należytej intensywności CHT [126].

Do RCHT kwalifikują się wyłącznie chorzy w dobrym stanie sprawności i bez innych czynników zwiększających ryzyko poważnych powikłań. Radiochemioterapii nie stosuje się u chorych z limfangiozą płucną i/lub z płynem w jamie opłucnej oraz w sytuacji, gdy zmiany nie można objąć należną dawką RT z powodu jej znacznych wymiarów.

Napromieniany obszar obejmuje zmianę pierwotną i zajęte przerzutami okoliczne węzły chłonne, a także obszar sąsiednich niezmiennych węzłów chłonnych. Obecnie zaleca się RT konwencjonalnie frakcjonowaną w dawce 60–66 Gy w 30–33 frakcjach lub hiperfrakcjonowaną (45 Gy w 2 frakcjach po 1,5 Gy dziennie przez 3 tygodnie; minimalny odstęp między frakcjami — 6 godzin). Zaleca się stosowanie nowoczesnych technik RT (podobnie jak w NDRP). Wykorzystanie hiperfrakcjonowanej RT w ramach RCHT pozwala uzyskać nieco dłuższe przeżycia, ale kosztem większego ryzyka neutropenii [126].

Wyniki badania III fazy wskazują, że zastosowanie RT klatki piersiowej (30 Gy — 10 frakcji) po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi na CHT u chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania wydłuża czas do progresji i zwiększa wskaźnik 2-letniego przeżycia (odpowiednio — 13% i 3%) [127]. Korzyści dotyczą przede wszystkim chorych, u których rozsiew jest ograniczony do narządów klatki piersiowej — uzasadnione jest rozważenie zastosowania RT klatki piersiowej u wybranych chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania po uzyskaniu odpowiedzi na CHT.

U chorych w stopniach I–III i w stopniu IV, u których uzyskano odpowiedź w wyniku RCHT lub CHT, elektywna RT mózgowia zmniejsza ryzyko przerzutów do mózgu i wydłuża czas przeżycia [128, 129]. Przeprowadzone w Japonii badanie III fazy wykazało podobny czas przeżycia całkowitego chorych na DRP w stopniu IV, którzy po uzyskaniu odpowiedzi na CHT byli poddawani elektywniej RT mózgowia lub obserwacji polegającej na obrazowaniu OUN z wykorzystaniem MR [130].

Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne w DRP stosuje się bardzo rzadko — można je rozważać jedynie u chorych w stopniu T1N0M0 i u niektórych chorych w stopniu T2N0M0 (mniej niż 5% wszystkich chorych na DRP). Leczenie chirurgiczne powinna poprzedzać pełna ocena zaawansowania nowotworu (w tym badanie PET-TK lub mediastinoskopia). W przypadku śródoperacyjnego ustalenia rozpoznania DRP i możliwości przeprowadzenia radykalnego wycięcia należy wykonać lobektomię z radykalną limfadenektomią (pneumonektomia nie jest zalecana, ponieważ rozległy zabieg może utrudnić

późniejszą CHT). Leczenie chirurgiczne powinno być zawsze uzupełniane pełną CHT (4–6 cykli), a w przypadku obecności przerzutów w węzłach chłonnych należy dodatkowo rozważyć RT. We wszystkich przypadkach stosuje się elektywną RT mózgowia [131, 132].

Leczenie chirurgiczne (wycięcie zmian przetrwałych po uzyskaniu częściowej odpowiedzi w następstwie CHT) stosuje się także u wybranych chorych z postacią mieszaną (DRP i NDRP) [131].

Drobnokomórkowy rak płuca — leczenie chorych z nawrotem

Leczenie chorych z nawrotem DRP po wcześniejszej CHT lub RCHT zależy od skuteczności postępowania pierwszej linii oraz stanu sprawności.

U chorych z nawrotem DRP po upływie przynajmniej 3 miesięcy od zakończenia CHT, która spowodowała obiektywną odpowiedź, można podjąć próbę ponownego zastosowania pierwotnego schematu. U chorych bez odpowiedzi na pierwszorazowe leczenie z wykorzystaniem schematu zawierającego etopozyd i cisplatinę lub z remisją trwającą krócej niż 3 miesiące szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie drugiej linii (np. schemat CAE lub CAV) jest niewielka. W przypadku dobrego stanu sprawności można zastosować topotekan w monoterapii (1,5 mg/m² dożylnie — dzień 1.–5., co 21 dni) [133]. Liczba cykli CHT drugiej linii zależy od tolerancji leczenia i uzyskanych obiektywnych korzyści.

U chorych z nawrotem wyłącznie w klatce piersiowej, którzy nie byli wcześniej napromieniani, należy rozważyć możliwość zastosowania paliatywnej RT (5 × 20 Gy lub 1 × 8 Gy).

W przypadku progresji wyłącznie w mózgu wybór metody postępowania (CHT lub RT) uzależniony jest od stanu chorego, wcześniejszego leczenia oraz obecności i stopnia nasilenia objawów neurologicznych.

Rekomendacje

- U większości chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stopniach I–III należy stosować jednoczesną radiochemioterapię lub — w przypadku przeciwwskazań do jednoczesnej radiochemioterapii — kolejno chemioterapię i radioterapię (I, A).
- U chorych na drobnokomórkowego raka płuca należy stosować schemat chemioterapii złożony z cisplatiną i etopozydem (I, A).
- Chirurgiczne leczenie chorych na drobnokomórkowego raka płuca można rozważać jedynie w stopniach zaawansowania T1–2 N0 (III, A).
- U chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stopniach I–III z odpowiedzią na radiochemioterapię lub chemioterapię należy stosować elektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (dawka 25 Gy w 10 frakcjach, rozpoczęcie leczenia w ciągu 2–5 tygodni od zakończenia radiochemioterapii lub chemioterapii) (I, A).

- U chorych na drobnokomórkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania należy zastosować chemioterapię lub chemoimmunoterapię z udziałem atezolizumabu (I, A), a w przypadku uzyskania odpowiedzi rozważyć elektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (I, A) oraz — u wybranych chorych — napromienianie klatki piersiowej (I, B).
- Przed rozpoczęciem napromieniania ośrodkowego układu nerwowego celowe jest wykonanie badania rezonansu magnetycznego mózgu (II, B).
- Postępowanie u chorych z nawrotem zależy od charakterystyki klinicznej oraz korzyści uzyskanych podczas leczenia pierwotnego (możliwości: chemioterapia drugiej linii, radioterapia paliatywna lub opieka objawowa) (II, A).

Wychodzenie z nałogu palenia tytoniu

Palenie tytoniu przez chorych na raka płuca w trakcie leczenia i po jego zakończeniu znacząco pogarsza wyniki, zwiększa ogólne ryzyko zgonu, ryzyko zgonu związanego z nowotworem i ryzyko wtórnych nowotworów, nasila toksyczność oraz istotnie zwiększa koszty leczenia [134]. Większość chorych kontynuuje swój nałóg po rozpoznaniu nowotworu mimo wielu korzystnych skutków zaprzestania palenia tytoniu. Zachorowanie na nowotwór jest dla każdego człowieka „chwilą nauki”, a także najlepszą okazją do omówienia z lekarzem swojego uzależnienia i wspólnego podjęcia decyzji o zaprzestaniu palenia tytoniu. Zwrócenie większej uwagi na zaprzestanie palenia w momencie rozpoznania nowotworu i aktywna interwencja mogą motywować chorych do podjęcia tego wysiłku.

Rekomendacje

- Wszyscy chorzy na raka płuca powinni zostać poddani ocenie pod kątem palenia tytoniu i otrzymać informację na temat korzyści z zaprzestania palenia.
- Pomoc w wyjściu z uzależnienia od tytoniu powinna być integralną i rutynową częścią wielodyscyplinarnej opieki nad chorym na raka płuca i jego rodziną.

Obserwacja po leczeniu

U chorych na raka płuca leczonych z założeniem radykalnym obserwacja ma na celu wczesne wykrycie nawrotu choroby, powikłań leczenia oraz niezależnego nowotworu pierwotnego. Wyniki prospektywnego badania z losowym doбором chorych nie wykazały różnic pod względem przeżycia chorych, którzy po resekcji miąższu płucnego w stopniach zaawansowania I–III byli obserwowani z wykorzystaniem badania TK klatki piersiowej wykonywanym w odstępach 3-, 6- i 12-miesięcznych [135]. Nie ma wskazań do aktywnego poszukiwania bezobjawowych przerzutów w innych narządach (jama brzuszna, mózg, kości) [136]. Schemat badań kontrolnych u chorych leczonych paliatywnie

powinien uwzględniać indywidualną sytuację kliniczną. Interesującym rozwiązaniem, potencjalnie zwiększającym skuteczność badań kontrolnych w porównaniu z ich tradycyjną formą, jest dopasowanie terminów wizyt do objawów zgłaszanych przez chorych drogą elektroniczną [137].

Rekomendacje

- U chorych na raka płuca leczonych z założeniem radykalnym w ciągu pierwszych 24 miesięcy po leczeniu radykalnym zaleca się wykonywanie badania TK klatki piersiowej co 6–12 miesięcy, a przez kolejne 3 lata co 12 miesięcy (I, B).
- U pozostałych chorych schemat badań kontrolnych powinien być indywidualizowany (III, C).

Rakowiaki układu oddechowego

Charakterystyka epidemiologiczna i patomorfologiczna

Rakowiaki stanowią 1–2% pierwotnych nowotworów układu oddechowego i 5% nowotworów grasicy. Około 25% wszystkich rakowiaków występuje w płucach. Rakowiaki płuca i grasicy mogą występować w przebiegu zespołu mnogiej gruczolakowatości endokrynej typu 1 (MEN-1, *multiple endocrine neoplasia type 1*), rozlanej hiperplazji idiopatycznej komórek neuroendokrynych płuca (DIPNECH, *diffuse pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia*) lub u osób z występowaniem rodzinnym [138].

Rakowiaki — w porównaniu z rakami płuca — są rozpoznawane zwykle u osób młodszych i nie mają udowodnionego związku z paleniem tytoniu. Rakowiaki — obok DRP i neuroendokrynnego raka wielkokomórkowego — należą do nowotworów o różnicowaniu neuroendokrynnym. Są bardziej dojrzałe histologicznie niż DRP i neuroendokrynni rak wielkokomórkowy — rakowiak typowy cechuje się wysokim stopniem zróżnicowania, a rakowiak atypowy jest średnio zróżnicowany [10].

Naturalny przebieg rakowiaków i rokowanie zależą od stopnia zróżnicowania — dla typowych rakowiaków (około 70% przypadków) charakterystyczne są wolny wzrost wewnątrzoskrzelowy i sporadyczne występowanie przerzutów, a rakowiaki atypowe naciekają miejscowo i mają skłonność do tworzenia przerzutów w węzłach chłonnych oraz innych narządach. U niewielkiej części chorych z rozpoznaniem rakowiaka występuje sekrecja hormonów peptydowych i neuroamin (np. serotonina, somatostatyna i hormon adrenokortykotropowy) z wtórnymi objawami [138].

Diagnostyka

Rozpoznawanie rakowiaków obejmuje postępowanie identyczne do stosowanego w raku płuca, przy czym

u chorych z objawami wtórnymi do zwiększonej sekrecji hormonów peptydowych i neuroamin należy dodatkowo wykonać oznaczenie stężenia hormonów oraz rozważyć przeprowadzenie badania scyntygraficznego w kierunku wykrycia receptorów somatostatynowych [138]. Zaawansowanie rakowiaków określa się przy wykorzystaniu klasyfikacji TNM [30].

Leczenie

Podstawową metodą postępowania w rakowiakach płuc jest leczenie chirurgiczne. Zakres resekcji zależy od rozległości i umiejscowienia nowotworu. W rakowiakach typowych najczęściej wykonywana jest lobektomia, a w wybranych przypadkach (ograniczone zmiany wewnątrz oskrzela) można rozważyć oszczędzające wycięcie lub usunięcie zmiany z wykorzystaniem lasera. Zasady postępowania chirurgicznego w rakowiakach atypowych są identyczne do stosowanych w NDRP (resekcje oszczędzające są przeciwwskazane). Nie została potwierdzona wartość leczenia systemowego i RT w ramach leczenia wstępnego lub pooperacyjnego [138].

Wartość CHT w rakowiakach płuc (szczególnie typowych) jest ograniczona. W przypadku zaawansowanych rakowiaków typowych z powolną progresją wskazane jest postępowanie objawowe i — w razie występowania objawów hipersekrecji oraz potwierdzenia obecności receptorów somatostatyny — stosowanie analogów somatostatyny. U chorych na atypowego rakowiaka w stadium zaawansowanym można podjąć próbę zastosowania CHT (schematy z pochodnymi platyny lub temozolomidu), ale podatność na leczenie jest gorsza niż w DRP. W wybranych sytuacjach uzasadnione jest zastosowanie radioizotopowej terapii ukierunkowanej na receptory somatostatyny lub ewerolimusu (metody nieobjęte w Polsce refundacją) [138].

Obserwacja po leczeniu

W zależności od założenia leczenia obserwacja chorych obejmuje badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz — ze względu na duże ryzyko nawrotu miejscowego — TK klatki piersiowej.

Rekomendacje

- Rozpoznanie rakowiaków układu oddechowego powinno się opierać na wyniku badania histologicznego materiału tkankowego (IV, A).
- Leczeniem z wyboru chorych na rakowiaki jest doszczętne wycięcie (IV, A).
- Stosowanie chemioterapii i innych metod leczenia systemowego oraz analogów somatostatyny i leczenia izotopowego powinno być indywidualizowane (IV, A).

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Charakterystyka epidemiologiczna i patomorfologiczna

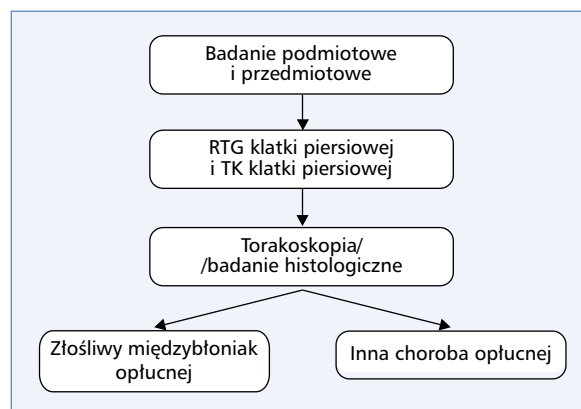
Złośliwy międzybłoniak opłucnej jest najczęstszym nowotworem pierwotnym opłucnej i wywodzi się z komórek submezotelialnych, które wyściełają opłucną oraz osierdzie. Z powodu dużych problemów diagnostycznych, zwłaszcza w różnicowaniu, do niedawna trudno było określić rzeczywistą częstość występowania tego nowotworu. Postęp diagnostyki patomorfologicznej (szczególnie wprowadzenie metod IHC) pozwala obecnie na ustalenie rozpoznania z większą pewnością [139]. Rozpoznawanie i leczenie chorych na międzybłoniaka należy prowadzić w ośrodkach o dużym doświadczeniu w tej dziedzinie. W ostatnich latach międzybłoniak opłucnej stanowi w Polsce przyczynę około 250 zgonów rocznie [1]. Średni wiek zachorowania wynosi około 60 lat.

Od czasu wprowadzenia bardziej precyzyjnych kryteriów diagnostycznych notuje się wzrost zachorowalności (wcześniej dużą część międzybłoniaków opłucnej uznawano za przerzuty opłucnowe gruczolakoraka o nieustalonym umiejscowieniu ogniska pierwotnego). Wspomniany trend wynika również z rzeczywistego wzrostu zachorowalności, spowodowanego istniejącym do niedawna dużym narażeniem na działanie azbestu (w przeszłości stosowanego masowo w budownictwie, przemyśle tekstylnym, stoczniowym oraz samochodowym). Bezpośredni kontakt z azbestem można udowodnić u około 70–80% chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Największe ryzyko dotyczy osób zatrudnionych w kopalniach azbestu i ich rodzin zamieszkałych w pobliżu złóż tego minerału, a także osób bezpośrednio narażonych na działanie azbestu podczas wieloletniej pracy w przemyśle stoczniowym [140].

Najczęstszy jest typ nabłonkowy (ok. 55%), w którym rokowanie jest nieco lepsze niż w pozostałych. Rzadszy jest typ mieszany (ok. 30%), a najrzadszy (ok. 15%) — typ mięsakowaty, cechujący się szczególnie agresywnym przebiegiem [139]. Klasyfikacja WHO z 2021 roku wprowadziła pojęcie międzybłoniaka *in situ* [10].

Diagnostyka

Diagnostyka obejmuje rozpoznanie zmian w opłucnej, potwierdzenie ich charakteru nowotworowego, różnicowanie z przerzutami innego nowotworu i ocenę zasięgu. W tym celu konieczna jest ścisła współpraca patologa, radiologa i klinicysty. Należy także uzyskać odpowiednią objętość materiału w celu przeprowadzenia badań IHC (ryc. 7). Międzybłoniak jest najczęściej rozpoznawany w stadium zaawansowania miejscowego i regionalnego (przerzuty w odległych narządach występują względnie rzadko).



Rycina 7. Zasady postępowania diagnostycznego w złośliwym międzybłoniaku opłucnej. RTG — rentgenografia; TK — tomografia komputerowa

Badanie podmiotowe

Badanie podmiotowe obejmuje wywiad w kierunku narażenia na działanie azbestu oraz objawów związanych z umiejscowieniem zmiany pierwotnej i miejscowym rozprzestrzenianiem się wzdłuż powierzchni opłucnej (ból ściany klatki piersiowej, duszność, objawy zagrażającej tamponady serca).

Badanie przedmiotowe

Badanie przedmiotowe polega na typowej ocenie stanu układu oddechowego i klatki piersiowej.

Badania obrazowe

Wynik konwencjonalnego badania RTG klatki piersiowej może być jedynie podstawą podejrzenia międzybłoniaka. Niezbędną metodą obrazowania międzybłoniaka (zwłaszcza w ocenie zasięgu i stopnia naciekania ściany klatki piersiowej oraz osierdzia i przepony) jest badanie TK. U nielicznych chorych, którzy potencjalnie kwalifikują się do doszczętnego leczenia chirurgicznego, pomocne może być wykonanie badania MR (zwłaszcza ocena naciekania ściany klatki piersiowej, przepony i śródpiersia). Badanie PET-TK nie ma zastosowania poza sytuacjami, w których rozważane jest leczenie o założeniu doszczętnym [141]. Wykonanie wcześniejszej pleurodezy znacząco utrudnia interpretację wyników badania PET-TK.

Do objawów najczęściej stwierdzanych w badaniach obrazowych należą:

- pogrubienie opłucnej;
- guzowata masa w opłucnej;
- płyn w opłucnej;
- naciekanie ściany klatki piersiowej;
- naciekanie osierdzia;
- naciekanie przepony.

Tabela 6. Ocena zaawansowania złośliwego międzybłoniaka opłucnej (UICC, 2016) [30]

Cecha	Charakterystyka
Guz pierwotny	
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego
T1	Zajęcie opłucnej ściennej po jednej stronie z naciekaniami lub bez naciekania opłucnej trzewnej, śródpiersiowej, przeponowej
T2	Zajęcie opłucnej ściennej po jednej stronie z przynajmniej jedną spośród niżej wymienionych cech: <ul style="list-style-type: none"> — naciekanie mięszu płuca — naciekanie mięśni przepony
T3	Guz potencjalnie resekcyjny; zajęcie opłucnej po jednej stronie z przynajmniej jedną spośród niżej wymienionych cech: <ul style="list-style-type: none"> — naciekanie wewnętrznej powięzi klatki piersiowej — naciekanie tkanki tłuszczowej śródpiersia — pojedyncze ognisko wnikania w tkanki miękkie ściany klatki piersiowej — naciekanie osierdzia bez przekraczania jego pełnej grubości
T4	Guz technicznie nieresekcyjny; zajęcie opłucnej po jednej stronie z przynajmniej jedną spośród niżej wymienionych cech: <ul style="list-style-type: none"> — rozlane lub wielogniskowe naciekanie tkanek miękkich ściany klatki piersiowej — naciekanie żebra — naciekanie przechodzące przez przeponę na otrzewną — naciekanie struktur śródpiersia — bezpośrednie naciekanie przeciwległej opłucnej — naciekanie kręgosłupa — naciekanie pełnej grubości osierdzia — obecność komórek nowotworowych w płynie osierdziowym — naciekanie mięśnia sercowego — naciekanie splotu barkowego
Węzły chłonne	
NX	Przerzuty w węzłach chłonnych nie mogą być ocenione
N0	Nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych
N1	Przerzuty obecne w jednym lub wielu węzłach chłonnych wewnątrzplucnych, wnęki płuca lub węzłach chłonnych śródpiersia po tej samej stronie
N2	Przerzuty obecne w węzłach chłonnych po stronie przeciwnej, nadobojczykowych i/lub okolicy mięśni pochyłych po tej samej lub przeciwnej stronie
Przerzuty	
M0	Przerzuty w odległych narządach nieobecne
M1	Przerzuty w odległych narządach obecne

Tabela 7. Stopnie zaawansowania złośliwego międzybłoniaka opłucnej (UICC, 2016) [30]

Stopień	T	N	M
IA	T1	N0	M0
IB	T2, T3	N0	M0
II	T1, T2	N1	M0
IIIA	T3	N1	M0
IIIB	T1, T2, T3 T4	N2 Każde	M0 M0
IV	Każde	Każde	M1

Diagnostyka patomorfologiczna

W diagnostyce patomorfologicznej zasadnicze znaczenie ma odróżnienie złośliwego międzybłoniaka od łagodnych rozrostów międzybłonka i innych nowotworów złośliwych, a także określenie jego typu histologicznego (nabłonkowy, mieszany lub mięsakowaty z podtypem desmoplastycznym). Rozpoznanie ustala się na podstawie oceny histologicznej i badań IHC (ocena swoistych białek w komórkach międzybłoniaka — kalretynina, wimentyna, cytokeratyna, mezotelina, trombomodulina, osteopontyna oraz białko BAP-1 o znaczeniu rokowniczym w międzybłoniaku nabłonkowym), z uwzględnieniem informacji klinicznych [139, 140]. Materiał do badania histopatologicznego uzyskuje się najczęściej za pomocą torakoskopii, przy czym podczas zabiegu należy pobrać wiele wycinków z podejrzanych zmian w opłucnej. Międzybłoniaka opłucnej nie należy rozpoznawać wyłącznie na podstawie badania cytologicznego płynu wysiękowego lub materiału uzyskanego przy użyciu biopsji cienkoigłowej [139]. Tak zwane cytobloczki wykonane z pobranego płynu umożliwiają wykonanie badań IHC i mogą być pomocne, ale nie pozwalają na ocenę naciekania podścieliska [cecha o istotnym znaczeniu w rozpoznawaniu międzybłoniaka (szczególnie — postać *in situ*)] [10].

Ocena zaawansowania

W ocenie zaawansowania złośliwego międzybłoniaka opłucnej obowiązuje klasyfikacja *Union for International Cancer Control* (UICC) z 2017 roku (tab. 6, 7) [30].

Leczenie

Chorzy na złośliwego międzybłoniaka opłucnej powinni być leczeni wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach z dużym doświadczeniem w tej dziedzinie i możliwością stosowania wszystkich metod diagnostyki i leczenia (chirurgia, RT i CHT) [142].

Radykalne leczenie chirurgiczne jest możliwe jedynie w postaci nabłonkowej w stopniach zaawansowania I–III (bez cechy N2), po starannej kwalifikacji

obejmującej ocenę stanu sprawności, zasięgu nowotworu i współwystępowania innych chorób (zwłaszcza układu sercowo-naczyniowego). Przed ewentualnym zakwalifikowaniem do leczenia radykalnego konieczne jest wykonanie mediastinoskopii [141–144]. Doszczętność resekcji można osiągnąć za pomocą pneumonektomii zewnątrzopłucnowej (wycięcie płuca oraz opłucnej płucnej i ściennej) oraz usunięcia połowy przepony i osierdzia z ich rekonstrukcją. Alternatywne postępowanie obejmuje pleurektomię i dekortykację (resekcja z oszczędzeniem płuca — usunięcie opłucnej z wycięciem lub bez wycięcia części przepony i osierdzia). W obu przypadkach najczęściej wykonuje się wycięcie węzłów chłonnych śródpiersia. Wybór metody leczenia chirurgicznego jest przedmiotem dyskusji — pneumonektomia zewnątrzopłucnowa wydaje się bardziej uzasadniona u chorych z mniejszym ryzykiem nawrotu oraz z bardzo dobrym lub dobrym stanem sprawności i brakiem innych chorób o istotnym znaczeniu klinicznym, ale stanowi postępowanie znacznie bardziej obciążające [143, 144]. U części chorych poddanych radykalnej resekcji stosuje się uzupełniającą CHT i RT, ale wartość tych metod nie została dotychczas jednoznacznie zweryfikowana.

Do zabiegów paliatywnych zapobiegających gromadzeniu się wysięku nowotworowego należą pleurektomia lub pleurodeza (najlepiej z użyciem talku). Wyniki badania z losowym doбором chorych wykazały lepszą miejscową kontrolę wysięku w jamie opłucnej po zastosowaniu pleurektomii wideotorakoskopowej, ale postępowanie to nie ma wpływu na czas całkowitego przeżycia [145].

U niektórych chorych (szczególnie z typem nabłonkowym), którzy nie kwalifikują się do resekcji, pod wpływem paliatywnej CHT uzyskuje się niewielkie wydłużenie czasu przeżycia i okresowe zmniejszenie dolegliwości. Do CHT kwalifikują się jedynie chorzy w dobrym stanie sprawności, u których można przeprowadzić obiektywną ocenę odpowiedzi.

W leczeniu międzybłoniaka stosuje się antymetabolity (pemetreksed, gemcytabina i raltitreksed) oraz cisplatynę, doksorubicynę i winorelbinę. Najbardziej skuteczny jest schemat złożony z cisplatyny (75 mg/m²) i pemetreksedu (500 mg/m²) — oba leki w 1. dniu cyklu powtarzane co 3 tygodnie [146]. Ocena odpowiedzi na CHT wymaga wykorzystania zmodyfikowanych kryteriów RECIST, co wynika z płaszczyznowego charakteru zmian w międzybłoniaku i częstego współwystępowania wysięku w jamie opłucnej. Wybrani chorzy (dobry stan sprawności, brak utrwalonych następstw wcześniejszego leczenia) mogą odnieść krótkotrwałą korzyść z CHT drugiej linii (np. winorelbina, doksorubicyna, gemcytabina) [142, 147].

Wyniki badań z losowym doбором chorych wskazują, że dodanie leków antyangiogennych — bewacyzumabu [148] lub nintedanibu [149] — zwiększa skuteczność CHT z zastosowaniem cisplatyny i pemetreksedu. Oba

leki nie są dotychczas w Polsce refundowane w leczeniu chorych na międzybłoniaka opłucnej.

Wykazane w badaniu II fazy korzyści związane z dodaniem immunoterapii durwalumabem do chemioterapii (cisplatyna i pemetreksed) wymagają potwierdzenia [150]. Wartościowe jest stosowanie skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem — w badaniu III fazy CheckMate 743 stwierdzono wydłużenie czasu przeżycia całkowitego o 4 miesiące (18 wobec 14 miesięcy) w porównaniu z chemioterapią (pemetreksed z pochodną platyny) [151].

Radioterapię w międzybłoniaku stosuje się:

- jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego u chorych w stopniach I–III (RT pooperacyjna), przy czym u niektórych w skojarzeniu z CHT;
- ze wskazań paliatywnych w celu zmniejszenia objawów związanych z miejscowym szerzeniem się nowotworu.

Rozwój technik RT, a zwłaszcza wprowadzenie napromieniania z modulacją intensywności dawki (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*), zwiększył precyzję i bezpieczeństwo leczenia i umożliwił stosowanie wyższych dawek. W efekcie doprowadziło to do zmniejszenia ryzyka nawrotu miejscowego nowotworu po leczeniu chirurgicznym i nieznacznej poprawy wskaźników przeżycia. Zastosowanie nowoczesnej RT można rozważyć w ramach leczenia skojarzonego (pooperacyjna RT oraz CHT) [152].

U chorych, którzy nie kwalifikują się do CHT, uzasadnione jest postępowanie objawowe.

Obserwacja po leczeniu

W zależności od założenia leczenia obserwacja chorych obejmuje badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz — ze względu na duże ryzyko nawrotu miejscowego — TK klatki piersiowej.

Rekomendacje

- Standardowym badaniem obrazowym w przypadku podejrzenia złośliwego międzybłoniaka opłucnej jest tomografia komputerowa klatki piersiowej (IV, A).
- Podstawą rozpoznania złośliwego międzybłoniaka opłucnej powinien być wynik badania histologicznego (liczne wycinki) materiału pobranego podczas torakoskopii oraz oceny immunohistochemicznej (IV, A).
- W przypadku rozpoznania złośliwego międzybłoniaka opłucnej konieczne jest określenie jego typu histologicznego (IV, A).
- U chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej w stopniach I–III po wykluczeniu obecności cechy N2 należy rozważyć możliwość wykonania doszczętniej resekcji. Jeżeli nie jest to możliwe, postępowanie chirurgiczne ma na celu opanowanie gromadzenia się wysięku w opłucnej (pleurodeza, dekortykacja lub implantacja tunelowego cewnika opłucnowego) (II, B).

- U chorych na zaawansowanego złośliwego międzybłoniaka opłucnej można rozważyć zastosowanie chemioterapii (schemat zawierający cisplatynę i pemetreksed) (I, A).
- U wybranych chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej w stadium zaawansowanym można rozważyć zastosowanie chemioterapii II linii (II, B).
- U chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej w ramach leczenia skojarzonego z wykorzystaniem chirurgii i chemioterapii należy rozważyć zastosowanie radioterapii. Radioterapia może być również rozważana w leczeniu paliatywnym (II, B).

Złośliwe nowotwory śródpiersia

Charakterystyka epidemiologiczna

Nowotwory śródpiersia występują rzadko (stanowią poniżej 1,5% wszystkich nowotworów) [1]. U dorosłych najczęstsze są grasiczaki i raki grasicy oraz nowotwory zarodkowe, a u dzieci nowotwory pochodzenia nerwowego. U dorosłych nowotwory śródpiersia lokalizują się najczęściej w jego przedniej części, a u dzieci — w tylnej.

Chłoniaki śródpiersia zostały szczegółowo omówione w części wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego poświęconej nowotworom układu chłonnego.

Wiele zmian umiejscowionych w śródpiersiu ma charakter łagodny, a wśród nowotworów złośliwych znacznie częściej występują przerzuty z innych lokalizacji. Zawsze konieczne jest przeprowadzenie szczegółowej diagnostyki (rozpoznanie histologiczne i określenie zaawansowania choroby).

Pierwotne nowotwory grasicy

Pierwotne nowotwory grasicy wywodzą się z komórek nabłonkowych i cechują się proliferacją limfocytów T o różnym nasileniu. Nowotwory grasicy — w odróżnieniu od chłoniaków i nowotworów zarodkowych — cechuje zwykle względnie powolny rozwój. U około połowy chorych obecne są objawy ogólne (przeważnie objawy zespołów paranowotworowych) [153]. Najczęściej występuje miastenia (ok. 30% chorych), rzadziej niedokrwistości aplastyczne, neuropatie i zaburzenia układu odporności. Grasiczaki przebiegające z objawami miastenii cechują się lepszym rokowaniem, co prawdopodobnie ma związek z ich wcześniejszym rozpoznawaniem [153].

Nowotwory grasicy mają skłonność do naciekania sąsiednich struktur (płuco, opłucna), natomiast przerzuty w narządach odległych powstają rzadko.

Diagnostyka

Złożoność nowotworów śródpiersia sprawia, że w rozpoznawaniu i leczeniu konieczna jest współpraca

wielu specjalistów (radiodiagnosta, patomorfolog, pneumonolog, torakochirurg i onkolog oraz — w przypadku współwystępowania miastenii — neurolog).

Oprócz badania podmiotowego i przedmiotowego (z oceną w kierunku objawów paranowotworowych) należy wykonać badanie TK klatki piersiowej (w obrazie radiograficznym w przednim śródpiersiu widoczny jest najczęściej okrągły lub owalny cień o wyraźnych granicach). W diagnostyce obrazowej nowotworów grasicy oraz różnicowaniu guzów litych i torbieli przydatne jest badanie MR klatki piersiowej [154]. Dodatkowo należy wykonać oznaczenia markerów surowiczych (AFP — alfa-fetoproteina i beta-HCG — podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny łożyskowej; *human chorionic gonadotropin*) w celu różnicowania z nowotworami zarodkowymi. Z powodu niewielkiej częstości występowania przerzutów w narządach odległych badanie PET-TK ma ograniczone zastosowanie.

Diagnostyka patomorfologiczna

Konieczność wykonania biopsji zależy od wyniku badań obrazowych i stanu klinicznego (np. charakterystyczne zmiany w TK kwalifikujące się do doszczętnego wycięcia u chorych z miastenią nie wymagają wstępnej biopsji, w pozostałych przypadkach należy pobrać materiał) [155].

Obecna klasyfikacja WHO uwzględnia morfologię komórek nabłonkowych oraz liczbę limfocytów T i wyróżnia sześć typów nowotworów grasicy o różnym rokowaniu [156]:

- grasiczaki bez cech atypii, zawierające w utkaniu nieliczne limfocyty (A);
- grasiczaki o mieszanym utkaniu (ogniska o typie A i bogate w limfocyty) (AB);
- grasiczaki o cechach prawidłowego utkania grasicy (B1);
- grasiczaki z pojedynczymi komórkami nowotworowymi i licznymi limfocytami (B2);
- grasiczaki złożone z komórek nabłonkowych z niewielką atypią lub bez atypii (B3);
- raki i neuroendokrynne nowotwory grasicy.

Rokowanie chorych na grasiczaki typu A, AB i B1 jest znacznie lepsze w porównaniu z pozostałymi typami, przy czym we wszystkich typach decydującym czynnikiem jest doszczętność wycięcia.

Ocena zaawansowania

Zaawansowanie nowotworów grasicy ocenia się według klasyfikacji TNM [30, 157], która zastąpiła stosowany dotychczas system według Masaoki [158] (tab. 8–10).

Leczenie

Leczenie chorych na nowotwory grasicy powinno być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach o udokumentowanym doświadczeniu, dysponujących wszystkimi możliwościami terapeutycznymi. Podstawo-

Tabela 8. Klasyfikacja stopnia zaawansowania grasiczaków według Masaoki [158]

Stopień	Charakterystyka
I	Nieobecność naciekania torebki
IIA	Naciekanie torebki i tkanki tłuszczowej w obrazie mikroskopowym
IIB	Naciekanie torebki w obrazie makroskopowym
III	Naciekanie sąsiednich struktur w obrazie makroskopowym
IVA	Naciekanie opłucnej lub osierdzia
IVB	Przerzuty poza klatkę piersiową

Tabela 10. Stopnie zaawansowania nowotworów grasicy (UICC, 2016) [30]

Stopień	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IVA	Każde Każde	N1 N0, N1	M0 M1a
IVB	Każde Każde	N2 Każde	M0, M1a M1b

Tabela 9. Ocena zaawansowania (TNM) nowotworów grasicy (UICC, 2016) [30]

Cecha	Charakterystyka
Guz pierwotny	
T1	Guz otorebkowany lub przechodzący na tłuszcz śródpiersiowy; może naciekać opłucną śródpiersiową
T1a	Guz bez naciekania opłucnej śródpiersiowej
T1b	Guz z naciekaniami opłucnej śródpiersiowej
T2	Guz naciekający osierdzie (zarówno ścienne, jak i pełną grubość osierdzia)
T3	Guz naciekający co najmniej jedną ze struktur: płuco, żyłę ramienno-głową, żyłę główną górną, nerw przeponowy, ścianę klatki piersiowej lub zewnątrzosierdziowy odcinek żył płucnych bądź tętnicy płucnej
T4	Guz naciekający co najmniej jedną ze struktur: aortę, naczynia łuku aorty, wewnątrzosierdziowy odcinek żył płucnych lub tętnicy płucnej
Węzły chłonne	
NX	Przerzuty w węzłach chłonnych nie mogą być ocenione
N0	Nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych
N1	Przerzuty obecne w przednich (okołograsiczych) węzłach chłonnych
N2	Przerzuty obecne w głębokich węzłach chłonnych wewnątrz klatki piersiowej lub w węzłach chłonnych szyjnych
Przerzuty	
M0	Bez przerzutów w narządach odległych oraz w opłucnej i osierdziu
M1	Przerzuty obecne w narządach odległych bądź w opłucnej lub osierdziu
M1a	Przerzuty w opłucnej lub osierdziu
M1b	Przerzuty w narządach odległych (również w płucach)

wą metodą leczenia w stopniach I i II jest doszczętne wycięcie, które u wybranych chorych uzupełnia się RT i/lub CHT [159]. U chorych z miastenią przed zabiegiem należy ocenić stan neurologiczny (ryzyko przełomu miastenicznego).

Leczenie chirurgiczne polega na doszczętnym makro- i mikroskopowo wycięciu grasicy i tkanki tłuszczowej przedniego śródpiersia z dostępu przez sternotomię i cięcie szyjne (metody mniej inwazyjne — np. wideotorakoskopy — są mniej skuteczne). Chorzy po doszczętnym wycięciu grasiczaków w I stopniu zaawansowania nie wymagają uzupełniającej RT lub CHT. Pooperacyjną RT należy rozważyć w grasiczakach w stopniu zaawansowania IIB i o typie histologicznym B2 lub B3 (pozostali

chorzy w II stopniu zaawansowania nie wymagają RT). Pooperacyjna RT jest rutynowym postępowaniem w grasiczakach o zaawansowaniu w stopniach III i IVA oraz w przypadku niedoszczętnego wycięcia. Całkowita dawka RT wynosi 45–50 Gy po wycięciu doszczętnym oraz 50–54 Gy po wycięciu niedoszczętnym, z podwyższeniem dawki do 60–66 Gy na okolicę o prawdopodobnej obecności przetrwałego nowotworu. Obszar napromieniany powinien obejmować łożę po grasicy z odpowiednim marginesem. W raku grasicy uzupełniająca RT (50–54 Gy z podwyższeniem do 60–66 Gy w obszarze zagrożonym wznową) stosuje się w stopniach zaawansowania II–IVA [159, 160]. Zaleca się stosowanie nowoczesnych technik RT — podobnych jak w raku płuca.

W stadium zaawansowania miejscowego (stopnie III i IVA) wskazane jest leczenie skojarzone obejmujące wstępną CHT, resekcję (możliwą u 50–70% chorych) i uzupełniającą RT [159]. U chorych, którzy nie kwalifikują się do doszczętnego wycięcia, zastosowanie znajduje RCHT [161].

Grasiczaki wykazują chemiowrażliwość (70–100% obiektywnych odpowiedzi) — CHT stosuje się w skojarzeniu z leczeniem miejscowym lub samodzielnie [162]. Najczęściej wykorzystuje się następujące schematy:

- CAP — cisplatyna 50 mg/m² *i.v.* — dzień 1.
doksorubicyna 50 mg/m² *i.v.* — dzień 1.
cyklofosfamid 500 mg/m² *i.v.* — dzień 1.
cykle co 21 dni;
- ADOC — cisplatyna 50 mg/m² *i.v.* — dzień 1.
doksorubicyna 40 mg/m² *i.v.* — dzień 1.
winkrystyna 0,6 mg/m² *i.v.* — dzień 3.
cyklofosfamid 700 mg/m² *i.v.* — dzień 4.
cykle co 21 dni;
- PE — cisplatyna 60 mg/m² *i.v.* — dzień 1.
etopozyd 120 mg/m² dziennie *i.v.* — dzień 1., 2. i 3.
cykle co 21 dni;
- KP — karboplatyna AUC = 6 — dzień 1.
paklitaksel 200 mg/m² *i.v.* — dzień 1.
cykle co 21 dni.

Obserwacja po leczeniu

U chorych poddanych leczeniu radykalnemu (resekcja z leczeniem uzupełniającym lub bez niego) z powodu nowotworu grasicy w stopniu I lub II pierwsze badanie TK klatki piersiowej należy wykonać po 3 miesiącach, a następne powinno się wykonywać co 12 miesięcy przez pierwsze 5 lat, później zaś co 2 lata. U chorych leczonych z powodu grasiczaków w stopniu III lub IVA oraz raka grasicy badania TK należy powtarzać co 6 miesięcy przez 2 lata, a następnie co 12 miesięcy. Wskazane jest prowadzenie obserwacji przez przynajmniej 10 lat [159].

Zarodkowe nowotwory śródpiersia

Zarodkowe nowotwory śródpiersia w 90% przypadków dotyczą mężczyzn i dzielą się na nasieniaki i nienasieniaki (u kobiet — odpowiednio — rozrodczaki i nowotwory zarodkowe inne niż rozrodczaki). Najczęściej są umiejscowione w przedniej części śródpiersia (najczęstsze — poza gonadami — umiejscowienie nowotworów zarodkowych). Objawy zarodkowych nowotworów śródpiersia występują wcześniej niż w grasiczakach. Rokowanie chorych na zarodkowe nowotwory śródpiersia jest gorsze niż w przypadku tych samych nowotworów umiejscowionych w gonadach. Leczenie z wyboru polega na zastosowaniu CHT (schematy z cisplatyną) i resekcji przetrwałych zmian; u części chorych z rozpoznaniem nasieniaka wykorzystuje się również RT [163, 164].

Nowotwory pochodzenia nerwowego

Nowotwory pochodzenia nerwowego występują przede wszystkim w tylnym śródpiersiu i najczęściej pochodzą z nerwów obwodowych oraz zwojów układu wegetatywnego (charakter złośliwy w 20–30% przypadków). Postępowanie polega na leczeniu chirurgicznym (RT i CHT mają ograniczone zastosowanie).

Podstawową metodą postępowania w nowotworach śródpiersia pochodzenia mezenchymalnego również jest leczenie chirurgiczne [164].

Rekomendacje

- Standardowym badaniem obrazowym w przypadku podejrzenia nowotworu śródpiersia jest tomografia komputerowa klatki piersiowej (IV, A).
- Podstawą rozpoznania w nowotworach śródpiersia jest badanie histologiczne materiału pobranego za pomocą biopsji gruboigłowej uzupełnione badaniami immunohistochemicznymi (IV, A).
- Postępowanie w nowotworach grasicy zależy od możliwości przeprowadzenia doszczętnego resekcji (IV, A).
- Wskazaniami do radioterapii pooperacyjnej w nowotworach grasicy są stopień zaawansowania klinicznego IIB i typ histopatologiczny B2 i B3 oraz stopnie zaawansowania III i IVA, a także niedoszczętny zabieg i rozpoznanie raka grasicy (IV, A).
- Wskazaniem do radioterapii pooperacyjnej w raku grasicy jest stopień zaawansowania II lub wyższy (IV, A).
- W nowotworach grasicy o zaawansowaniu miejscowym należy rozważyć przedoperacyjną chemioterapię lub chemioterapię w skojarzeniu z radioterapią (IV, A).
- Chemioterapia ma zastosowanie w uogólnionych nowotworach grasicy oraz nowotworach zarodkowych śródpiersia (IV, A).
- Postępowanie w zarodkowych nowotworach śródpiersia polega na stosowaniu chemioterapii oraz resekcji przetrwałych zmian (w niektórych sytuacjach należy też rozważyć radioterapię) (IV, A).

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Michalek I i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa 2020. <http://onkologia.org.pl/publikacje>.
2. https://ec.europa.eu/hea/th/tobacco/overview_en.
3. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011; 365(5): 395–409, doi: 10.1056/NEJMoa1102873, indexed in Pubmed: 21714641.
4. Pedersen JH, Rzyman W, Veronesi G, et al. Recommendations from the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) regarding computed tomography screening for lung cancer in Europe. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017; 51(3): 411–420, doi: 10.1093/ejcts/ezw418, indexed in Pubmed: 28137752.
5. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol.* 2017; 18(12): e754–e766, doi: 10.1016/s1470-2045(17)30861-6, indexed in Pubmed: 29208441.

6. Rzyman W, Didkowska J, Dziedzic R, et al. Consensus statement on a screening programme for the detection of early lung cancer in Poland. *Adv Respir Med.* 2018; 86(1): 53–74, doi: [10.5603/ARM.2018.0009](https://doi.org/10.5603/ARM.2018.0009), indexed in Pubmed: [29490422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490422/).
7. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, et al. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2021; 325(10): 971–987, doi: [10.1001/jama.2021.0377](https://doi.org/10.1001/jama.2021.0377), indexed in Pubmed: [33687468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33687468/).
8. Koning Hde, Aalst Cv, Jong Pde, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2020; 382(6): 503–513, doi: [10.1056/nejmoa1911793](https://doi.org/10.1056/nejmoa1911793).
9. Jackman D, Johnson B. Small-cell lung cancer. *Lancet.* 2005; 366(9494): 1385–1396, doi: [10.1016/s0140-6736\(05\)67569-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67569-1).
10. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Thoracic Tumours*, 5th Edition, Volume 5. 2021.
11. Moreira A, Ocampo P, Xia Y, et al. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(10): 1599–1610, doi: [10.1016/j.jtho.2020.06.001](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.001).
12. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol.* 2018; 13(3): 323–358, doi: [10.1016/j.jtho.2017.12.001](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.12.001), indexed in Pubmed: [29396253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29396253/).
13. Kelemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, et al. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 911–919.
14. Ettinger DS, Wood DE, Aisner D i wsp. NCCN Guidelines insights: non-small-cell lung cancer, version 2.2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/.
15. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143(5 Suppl): e93S–e93e120S, doi: [10.1378/chest.12-2351](https://doi.org/10.1378/chest.12-2351), indexed in Pubmed: [23649456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649456/).
16. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, et al. members of the Guideline Development Group, Guideline Development Group, British Thoracic Society Pulmonary Nodule Guideline Development Group, British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax.* 2015; 70 Suppl 2(8): ii1–ii54, doi: [10.1136/thoraxjnl-2015-207168](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207168), indexed in Pubmed: [26082159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26082159/).
17. MacMahon H, Naidich DP, Goo JMO, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology.* 2017; 284(1): 228–243, doi: [10.1148/radiol.2017161659](https://doi.org/10.1148/radiol.2017161659), indexed in Pubmed: [28240562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28240562/).
18. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, et al. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med.* 1997; 157(8): 849–855, indexed in Pubmed: [9129544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9129544/).
19. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES, et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74(4): 319–329, doi: [10.4065/74.4.319](https://doi.org/10.4065/74.4.319), indexed in Pubmed: [10221459](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10221459/).
20. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med.* 2013; 369(10): 910–919, doi: [10.1056/NEJMoa1214726](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214726), indexed in Pubmed: [24004118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24004118/).
21. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest.* 2005; 128(4): 2490–2496, doi: [10.1378/chest.128.4.2490](https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2490), indexed in Pubmed: [16236914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236914/).
22. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 45(5): 787–798, doi: [10.1093/ejcts/ezu028](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu028), indexed in Pubmed: [24578407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24578407/).
23. Rivera M, Mehta A, Wahidi M. Establishing the Diagnosis of Lung Cancer. *Chest.* 2013; 143(5): 142–165, doi: [10.1378/chest.12-2353](https://doi.org/10.1378/chest.12-2353).
24. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax.* 2013; 68(Suppl 1): i1–i44, doi: [10.1136/thoraxjnl-2013-203618](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203618).
25. Szlubowski A, Herth FJF, Soja J, et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in non-small-cell lung cancer restaging verified by the transcervical bilateral extended mediastinal lymphadenectomy — a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010; 37(5): 1180–1184, doi: [10.1016/j.ejcts.2009.11.014](https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.11.014), indexed in Pubmed: [20022759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022759/).
26. Korevaar DA, Crombag LM, Cohen JF, et al. Added value of combined endobronchial and oesophageal endosonography for mediastinal nodal staging in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(12): 960–968, doi: [10.1016/S2213-2600\(16\)30317-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30317-4), indexed in Pubmed: [27773666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27773666/).
27. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy.* 2015; 47(6): 545–559, doi: [10.1055/s-0034-1392040](https://doi.org/10.1055/s-0034-1392040), indexed in Pubmed: [26030890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26030890/).
28. Khan KA, Nardelli P, Jaeger A, et al. Navigational Bronchoscopy for Early Lung Cancer: A Road to Therapy. *Adv Ther.* 2016; 33(4): 580–596, doi: [10.1007/s12325-016-0319-4](https://doi.org/10.1007/s12325-016-0319-4), indexed in Pubmed: [27084723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084723/).
29. Labarca G, Folch E, Jantz M, et al. Adequacy of Samples Obtained by Endobronchial Ultrasound with Transbronchial Needle Aspiration for Molecular Analysis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Systematic Review and Meta-Analysis.* *Ann Am Thorac Soc.* 2018; 15(10): 1205–1216, doi: [10.1513/AnnalsATS.201801-045OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201801-045OC), indexed in Pubmed: [30011388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30011388/).
30. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. (red.). *TNM Classification of malignant tumours* (wyd 8). John Wiley and Sons Inc, Oksford 2016.
31. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions, International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11(1): 39–51, doi: [10.1016/j.jtho.2015.09.009](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009), indexed in Pubmed: [26762738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26762738/).
32. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J.* 2009; 34(1): 17–41, doi: [10.1183/09031936.00184308](https://doi.org/10.1183/09031936.00184308), indexed in Pubmed: [19567600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19567600/).
33. Boujibar F, Gillibert A, Gravier FE, et al. Performance at stair-climbing test is associated with postoperative complications after lung resection: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2020; 75(9): 791–797, doi: [10.1136/thoraxjnl-2019-214019](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214019), indexed in Pubmed: [32651199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32651199/).
34. Fleisher L, Beckman J, Brown K, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery. *Circulation.* 2007; 116(17): e418–e499, doi: [10.1161/circulationaha.107.185699](https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.185699).
35. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143(5 Suppl): e166S–e190S, doi: [10.1378/chest.12-2395](https://doi.org/10.1378/chest.12-2395), indexed in Pubmed: [23649437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649437/).
36. Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. British Thoracic Society, Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax.* 2010; 65 Suppl 3: iii1–ii27, doi: [10.1136/thx.2010.145938](https://doi.org/10.1136/thx.2010.145938), indexed in Pubmed: [20940263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20940263/).
37. McElroy PJ, Choong A, Jordan E, et al. Outcome of surgery versus radiotherapy after induction treatment in patients with N2 disease: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Thorax.* 2015; 70(8): 764–768, doi: [10.1136/thoraxjnl-2014-206292](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206292), indexed in Pubmed: [25967753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25967753/).
38. Rosen JE, Keshava HB, Yao X, et al. The Natural History of Operable Non-Small Cell Lung Cancer in the National Cancer Database. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101(5): 1850–1855, doi: [10.1016/j.athoracsur.2016.01.077](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.01.077), indexed in Pubmed: [27041452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27041452/).
39. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P, et al. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer.* 2005; 49(1): 25–33, doi: [10.1016/j.lungcan.2005.01.001](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2005.01.001), indexed in Pubmed: [15949587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15949587/).
40. Yan TD, Black D, Bannon PG, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(15): 2553–2562, doi: [10.1200/JCO.2008.18.2733](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.2733), indexed in Pubmed: [19289625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19289625/).

41. Petrella F, Spaggiari L. The smaller the better: a new concept in thoracic surgery? *Lancet Oncol.* 2016; 17(6): 699–700, doi: [10.1016/s1470-2045\(16\)30049-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30049-3), indexed in Pubmed: [27160476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160476/).
42. Postmus PE, Kerr KM, Senan D, et al. Early-stage and locally-advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2017; 28(supl 4): iv1–iv21.
43. Louie AV, Palma DA, Dahele M, et al. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons. *Radiother Oncol.* 2015; 114(2): 138–147, doi: [10.1016/j.radonc.2014.11.036](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.036), indexed in Pubmed: [25497873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25497873/).
44. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet.* 1998; 352(9124): 257–263, indexed in Pubmed: [9690404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9690404/).
45. Le Péchoux C. Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data. *Oncologist.* 2011; 16(5): 672–681, doi: [10.1634/theoncologist.2010-0150](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0150), indexed in Pubmed: [21378080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21378080/).
46. Billiet C, Decaluwé H, Peeters S, et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2014; 110(1): 3–8, doi: [10.1016/j.radonc.2013.08.011](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.08.011), indexed in Pubmed: [24100149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24100149/).
47. Le Pe, Pourel N, Barlesi F, et al. LBA3 PR. An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and mediastinal N2 involvement: primary end-point analysis of LungART. *Ann Oncol.* 2020; 31(supl 4): LBA3.
48. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26(21): 3552–3559, doi: [10.1200/JCO.2007.13.9030](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9030), indexed in Pubmed: [18506026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18506026/).
49. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. ADAURA Investigators. Osimertinib in Resected -Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(18): 1711–1723, doi: [10.1056/NEJMoa2027071](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071), indexed in Pubmed: [32955177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955177/).
50. Cavalheri V, Burtin C, Formico VR, et al. Exercise training undertaken by people within 12 months of lung resection for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 6: CD009955, doi: [10.1002/14651858.CD009955.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009955.pub3), indexed in Pubmed: [31204439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31204439/).
51. Henshall CL, Allin L, Aveyard H. A Systematic Review and Narrative Synthesis to Explore the Effectiveness of Exercise-Based Interventions in Improving Fatigue, Dyspnea, and Depression in Lung Cancer Survivors. *Cancer Nurs.* 2019; 42(4): 295–306, doi: [10.1097/NCC.0000000000000605](https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000605), indexed in Pubmed: [29787385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29787385/).
52. Lim E, Harris G, Patel A, et al. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(11): 1380–1388, doi: [10.1097/JTO.0b013e3181b9e6cc](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181b9e6cc), indexed in Pubmed: [19861907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861907/).
53. Baas P, Belderbos JSA, van den Heuvel M. Chemoradiation therapy in nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol.* 2011; 23(2): 140–149, doi: [10.1097/CCO.0b013e31828341eed6](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e31828341eed6), indexed in Pubmed: [21178617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21178617/).
54. Li X, Li S, Yan S, et al. Impact of preoperative exercise therapy on surgical outcomes in lung cancer patients with or without COPD: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2019; 11: 1765–1777, doi: [10.2147/CMAR.S186432](https://doi.org/10.2147/CMAR.S186432), indexed in Pubmed: [30858729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30858729/).
55. Ni HJ, Pudasaini B, Yuan XT, et al. Exercise Training for Patients Pre- and Postsurgically Treated for Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Integr Cancer Ther.* 2017; 16(1): 63–73, doi: [10.1177/1534735416645180](https://doi.org/10.1177/1534735416645180), indexed in Pubmed: [27151583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27151583/).
56. Piraux E, Caty G, Reyckler G. Effects of preoperative combined aerobic and resistance exercise training in cancer patients undergoing tumour resection surgery: A systematic review of randomised trials. *Surg Oncol.* 2018; 27(3): 584–594, doi: [10.1016/j.suronc.2018.07.007](https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.07.007), indexed in Pubmed: [30217322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30217322/).
57. Eberhardt WEE, De Ruysscher D, Weder W, et al. Panel Members. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015; 26(8): 1573–1588, doi: [10.1093/annonc/mdv187](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv187), indexed in Pubmed: [25897013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897013/).
58. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(13): 2181–2190, doi: [10.1200/JCO.2009.26.2543](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2543), indexed in Pubmed: [20351327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20351327/).
59. Miller ED, Fisher JL, Haglund KE, et al. The Addition of Chemotherapy to Radiation Therapy Improves Survival in Elderly Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2018; 13(3): 426–435, doi: [10.1016/j.jtho.2017.11.135](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.11.135), indexed in Pubmed: [29326090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29326090/).
60. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 379(24): 2342–2350, doi: [10.1056/NEJMoa1809697](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697), indexed in Pubmed: [30280658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280658/).
61. Moeller B, Balagamwala EH, Chen A, et al. Palliative thoracic radiation therapy for non-small cell lung cancer: 2018 Update of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2018; 8(4): 245–250, doi: [10.1016/j.pro.2018.02.009](https://doi.org/10.1016/j.pro.2018.02.009), indexed in Pubmed: [29625898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29625898/).
62. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ.* 1995; 311(7010): 899–909, doi: [10.1136/bmj.311.7010.899](https://doi.org/10.1136/bmj.311.7010.899), indexed in Pubmed: [7580546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7580546/).
63. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2008; 26(28): 4617–4625, doi: [10.1200/JCO.2008.17.7162](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.7162), indexed in Pubmed: [18678835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18678835/).
64. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. CISCA (CISplatin versus CARboplatin) Meta-analysis Group. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(11): 847–857, doi: [10.1093/jnci/djk196](https://doi.org/10.1093/jnci/djk196), indexed in Pubmed: [17551145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17551145/).
65. Pujol JL, Barlesi F, Daurès JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer.* 2006; 51(3): 335–345, doi: [10.1016/j.lungcan.2005.11.001](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2005.11.001), indexed in Pubmed: [16478643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16478643/).
66. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(21): 3543–3551, doi: [10.1200/JCO.2007.15.0375](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0375), indexed in Pubmed: [18506025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18506025/).
67. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2011; 378(9796): 1079–1088, doi: [10.1016/s0140-6736\(11\)60780-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60780-0), indexed in Pubmed: [21831418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21831418/).
68. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2004; 292(4): 470–484, doi: [10.1001/jama.292.4.470](https://doi.org/10.1001/jama.292.4.470), indexed in Pubmed: [15280345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15280345/).
69. Rossi A, Chiodini P, Sun JM, et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2014; 15(11): 1254–1262, doi: [10.1016/s1470-2045\(14\)70402-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70402-4), indexed in Pubmed: [25232001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25232001/).
70. Paz-Ares L, Marinis Fde, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(3): 247–255, doi: [10.1016/s1470-2045\(12\)70063-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70063-3), indexed in Pubmed: [22341744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22341744/).
71. Haaland B, Tan PS, de Castro G, et al. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol.* 2014; 9(6): 805–811, doi: [10.1097/JTO.0000000000000156](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000156), indexed in Pubmed: [24787964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24787964/).
72. Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, et al. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015; 94(2): 213–227, doi: [10.1016/j.critrevonc.2014.11.005](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.11.005), indexed in Pubmed: [25523487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25523487/).
73. Yang JH, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16(2): 141–151, doi: [10.1016/s1470-2045\(14\)71173-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71173-8), indexed in Pubmed: [25589191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25589191/).
74. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol.* 2018; 36(22): 2244–2250, doi: [10.1200/JCO.2018.78.7994](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.7994), indexed in Pubmed: [29864379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29864379/).
75. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(2): 113–125, doi: [10.1056/NEJMoa1713137](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137), indexed in Pubmed: [29151359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29151359/).

76. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(23): 2167–2177, doi: [10.1056/NEJMoa1408440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440), indexed in Pubmed: [25470694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25470694/).
77. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017; 389(10072): 917–929, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X), indexed in Pubmed: [28126333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126333/).
78. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(9): 829–838, doi: [10.1056/NEJMoa1704795](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795), indexed in Pubmed: [28586279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28586279/).
79. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(21): 2027–2039, doi: [10.1056/NEJMoa1810171](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171), indexed in Pubmed: [30280657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280657/).
80. Shaw A, Bauer T, Marinis F, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(21): 2018–2029, doi: [10.1056/nejmoa2027187](https://doi.org/10.1056/nejmoa2027187).
81. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol.* 2019; 30(7): 1121–1126, doi: [10.1093/annonc/mdz131](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz131), indexed in Pubmed: [30980071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30980071/).
82. Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F, et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2021; 39(11): 1253–1263, doi: [10.1200/JCO.20.03025](https://doi.org/10.1200/JCO.20.03025), indexed in Pubmed: [33646820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33646820/).
83. Ramalingam SS, Belani CP. Antiangiogenic agents in the treatment of nonsmall cell lung cancer: reality and hope. *Curr Opin Oncol.* 2010; 22(2): 79–85, doi: [10.1097/CCO.0b013e328335a583](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328335a583), indexed in Pubmed: [20009926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20009926/).
84. Rossi A. Cetuximab and non-small-cell lung cancer: end of the story? *Lancet Oncol.* 2013; 14(13): 1251–1253, doi: [10.1016/s1470-2045\(13\)70498-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70498-4), indexed in Pubmed: [24231626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24231626/).
85. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1823–1833, doi: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774), indexed in Pubmed: [27718847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718847/).
86. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. CheckMate 026 Investigators. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 376(25): 2415–2426, doi: [10.1056/NEJMoa1613493](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613493), indexed in Pubmed: [28636851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28636851/).
87. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021; 397(10274): 592–604, doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)00228-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00228-2).
88. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(22): 2078–2092, doi: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005), indexed in Pubmed: [29658856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658856/).
89. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(21): 2040–2051, doi: [10.1056/nejmoa1810865](https://doi.org/10.1056/nejmoa1810865).
90. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. IMPower150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 378(24): 2288–2301, doi: [10.1056/NEJMoa1716948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948), indexed in Pubmed: [29863955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29863955/).
91. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(7): 924–937, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6), indexed in Pubmed: [31122901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31122901/).
92. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(8): 1351–1360, doi: [10.1016/j.jtho.2020.03.028](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.03.028), indexed in Pubmed: [32302702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302702/).
93. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(2): 198–211, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0), indexed in Pubmed: [33476593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476593/).
94. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10183): 1819–1830, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7), indexed in Pubmed: [30955977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955977/).
95. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020; 383(14): 1328–1339, doi: [10.1056/NEJMoa1917346](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346), indexed in Pubmed: [32997907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997907/).
96. Haanen JB, Carbone F, Robert C, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl_4): iv119–iv142, doi: [10.1093/annonc/mdx225](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225), indexed in Pubmed: [28881921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881921/).
97. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018; 4(12): 1721–1728, doi: [10.1001/jama-oncol.2018.3923](https://doi.org/10.1001/jama-oncol.2018.3923), indexed in Pubmed: [30242316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30242316/).
98. Hanna N, Shepherd F, Fossella F, et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004; 22(9): 1589–1597, doi: [10.1200/jco.2004.08.163](https://doi.org/10.1200/jco.2004.08.163).
99. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(11): 1836–1843, doi: [10.1200/JCO.2008.17.5844](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.5844), indexed in Pubmed: [19273711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19273711/).
100. Tan DSW, Yom SS, Tsao MS, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Consensus Statement on Optimizing Management of EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Status in 2016. *J Thorac Oncol.* 2016; 11(7): 946–963, doi: [10.1016/j.jtho.2016.05.008](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.008), indexed in Pubmed: [27229180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27229180/).
101. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 376(7): 629–640, doi: [10.1056/NEJMoa1612674](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674), indexed in Pubmed: [27959700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959700/).
102. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368(25): 2385–2394, doi: [10.1056/NEJMoa1214886](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886), indexed in Pubmed: [23724913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23724913/).
103. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(21): 2027–2039, doi: [10.1056/NEJMoa1810171](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171), indexed in Pubmed: [30280657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280657/).
104. Shaw A, Kim T, Crinó L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2017; 18(7): 874–886, doi: [10.1016/s1470-2045\(17\)30339-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30339-x).
105. Novello S, Mazières J, Oh IJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol.* 2018; 29(6): 1409–1416, doi: [10.1093/annonc/mdy121](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy121), indexed in Pubmed: [29668860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668860/).
106. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7): 984–993, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30146-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30146-2), indexed in Pubmed: [27283860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27283860/).
107. Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(2): 143–155, doi: [10.1016/s1470-2045\(13\)70586-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70586-2), indexed in Pubmed: [24411639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24411639/).
108. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 123–135, doi: [10.1056/NEJMoa1504627](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627), indexed in Pubmed: [26028407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028407/).
109. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17): 1627–1639, doi: [10.1056/NEJMoa1507643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643), indexed in Pubmed: [26412456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412456/).
110. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389(10066): 255–265, doi: [10.1016/s0140-6736\(16\)32517-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32517-x), indexed in Pubmed: [27979383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979383/).
111. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10027): 1540–1550, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7), indexed in Pubmed: [26712084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26712084/).
112. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors:

- a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004; 100(12): 2613–2621, doi: [10.1002/cncr.20308](https://doi.org/10.1002/cncr.20308), indexed in Pubmed: [15197804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15197804/).
113. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(12): 1823–1829, doi: [10.1097/JTO.0b013e31826a2c2b](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31826a2c2b), indexed in Pubmed: [23154554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23154554/).
 114. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma A, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol*. 2020; 21(1): e18–e28, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30718-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30718-1).
 115. Kim C, Hoang CD, Kesarwala AH, et al. Role of Local Ablative Therapy in Patients with Oligometastatic and Oligoprogressive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017; 12(2): 179–193, doi: [10.1016/j.jtho.2016.10.012](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.10.012), indexed in Pubmed: [27780780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27780780/).
 116. Rossi A, Maio MDI, Chiodini P, et al. Carboplatin- or Cisplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Clin Oncol*. 2012; 30(14): 1692–1698, doi: [10.1200/JCO.2011.40.4905](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.4905).
 117. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Norwegian Lung Cancer Study Group. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol*. 2002; 20(24): 4665–4672, doi: [10.1200/JCO.2002.12.111](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.12.111), indexed in Pubmed: [12488411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12488411/).
 118. Pujol JL, Carestia L, Daurès JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer*. 2000; 83(1): 8–15, doi: [10.1054/bjoc.2000.1164](https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1164), indexed in Pubmed: [10883661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10883661/).
 119. Popat S, O'Brien M. Chemotherapy strategies in the treatment of small cell lung cancer. *Anticancer Drugs*. 2005; 16(4): 361–372, doi: [10.1097/00001813-200504000-00002](https://doi.org/10.1097/00001813-200504000-00002), indexed in Pubmed: [15746572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15746572/).
 120. Shao N, Jin S, Zhu W. An updated meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(2): 470–472, doi: [10.1097/JTO.0b013e318223c5a23](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318223c5a23), indexed in Pubmed: [22525665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22525665/).
 121. Mansfield AS, Kazarnowicz A, Karaseva N, et al. IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(23): 2220–2229, doi: [10.1056/NEJMoa1809064](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809064), indexed in Pubmed: [30280641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280641/).
 122. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. CASPIAN investigators. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(1): 51–65, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30539-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30539-8), indexed in Pubmed: [33285097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33285097/).
 123. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. KEYNOTE-604 Investigators. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol*. 2020; 38(21): 2369–2379, doi: [10.1200/JCO.20.00793](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00793), indexed in Pubmed: [32468956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32468956/).
 124. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22(23): 4837–4845, doi: [10.1200/JCO.2004.01.178](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.01.178), indexed in Pubmed: [15570087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15570087/).
 125. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24(7): 1057–1063, doi: [10.1200/JCO.2005.02.9793](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.9793), indexed in Pubmed: [16505424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16505424/).
 126. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. CONVERT Study Team. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(8): 1116–1125, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30318-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30318-2), indexed in Pubmed: [28642008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28642008/).
 127. Slotman B, Tinteren Hv, Praag J, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385(9962): 36–42, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)61085-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61085-0).
 128. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357(7): 664–672, doi: [10.1056/NEJMoa071780](https://doi.org/10.1056/NEJMoa071780), indexed in Pubmed: [17699816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17699816/).
 129. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol*. 2009; 27(1): 78–84, doi: [10.1200/JCO.2008.17.0746](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.0746), indexed in Pubmed: [19047288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19047288/).
 130. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(5): 663–671, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30230-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30230-9), indexed in Pubmed: [28343976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28343976/).
 131. Schneider BJ, Saxena A, Downey RJ. Surgery for early-stage small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011; 9(10): 1132–1139, doi: [10.6004/jnccn.2011.0094](https://doi.org/10.6004/jnccn.2011.0094), indexed in Pubmed: [21975913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21975913/).
 132. Low M, Ben-Or S. Thoracic Surgery in Early-Stage Small Cell Lung Cancer. *Thorac Surg Clin*. 2018; 28(1): 9–14, doi: [10.1016/j.thor-surg.2017.08.003](https://doi.org/10.1016/j.thor-surg.2017.08.003), indexed in Pubmed: [29150041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29150041/).
 133. O'Brien MER, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24(34): 5441–5447, doi: [10.1200/JCO.2006.06.5821](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.5821), indexed in Pubmed: [17135646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17135646/).
 134. Jassem J. Tobacco smoking after diagnosis of cancer: clinical aspects. *Transl Lung Cancer Res*. 2019; 8(Suppl 1): S50–S58, doi: [10.21037/tlcr.2019.04.01](https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.04.01), indexed in Pubmed: [31211105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31211105/).
 135. McMurry TL, Stukenborg GJ, Kessler LG, et al. More Frequent Surveillance Following Lung Cancer Resection Is Not Associated With Improved Survival: A Nationally Representative Cohort Study. *Ann Surg*. 2018; 268(4): 632–639, doi: [10.1097/SLA.0000000000002955](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002955), indexed in Pubmed: [30004919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30004919/).
 136. Colt H, Murgu S, Korst R, et al. Follow-up and Surveillance of the Patient With Lung Cancer After Curative-Intent Therapy. *Chest*. 2013; 143(5): e437S–e454S, doi: [10.1378/chest.12-2365](https://doi.org/10.1378/chest.12-2365).
 137. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, et al. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2017; 109(9), doi: [10.1093/jnci/djx029](https://doi.org/10.1093/jnci/djx029), indexed in Pubmed: [28423407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28423407/).
 138. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021; 32(4): 439–451, doi: [10.1016/j.annonc.2021.01.003](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.01.003), indexed in Pubmed: [33482246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33482246/).
 139. Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, et al. EURACAN/IASLC Proposals for Updating the Histologic Classification of Pleural Mesothelioma: Towards a More Multidisciplinary Approach. *J Thorac Oncol*. 2020; 15(1): 29–49, doi: [10.1016/j.jtho.2019.08.2506](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.2506), indexed in Pubmed: [31546041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31546041/).
 140. Robinson B, Musk A, Lake R. Malignant mesothelioma. *Lancet*. 2005; 366(9483): 397–408, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)67025-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67025-0), indexed in Pubmed: [16054941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16054941/).
 141. Sinha S, Swift AJ, Kamil MA, et al. The role of imaging in malignant pleural mesothelioma: an update after the 2018 BTS guidelines. *Clin Radiol*. 2020; 75(6): 423–432, doi: [10.1016/j.crad.2019.12.001](https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.12.001), indexed in Pubmed: [32081346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32081346/).
 142. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018; 36(13): 1343–1373, doi: [10.1200/JCO.2017.76.6394](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6394), indexed in Pubmed: [29346042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29346042/).
 143. Rice D, Rusch V, Pass H, et al. International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J Thorac Oncol*. 2011; 6(8): 1304–1312, doi: [10.1097/JTO.0b013e3182208e3f](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182208e3f), indexed in Pubmed: [21847060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21847060/).
 144. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 135(3): 620–6, 626.e1, doi: [10.1016/j.jtcvs.2007.10.054](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.10.054), indexed in Pubmed: [18329481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18329481/).
 145. Rintoul R, Ritchie A, Edwards J, et al. Efficacy and cost of video-assisted thoroscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2014; 384(9948): 1118–1127, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)60418-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60418-9), indexed in Pubmed: [24942631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24942631/).
 146. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003; 21(14): 2636–2644, doi: [10.1200/JCO.2003.11.136](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.11.136), indexed in Pubmed: [12860938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12860938/).
 147. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, et al. MS01 Trial Management Group. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre

- randomised trial. *Lancet*. 2008; 371(9625): 1685–1694, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)60727-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60727-8), indexed in Pubmed: [18486741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18486741/).
148. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 387(10026): 1405–1414, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01238-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01238-6), indexed in Pubmed: [26719230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719230/).
149. Grosso F, Steele N, Novello S, et al. Nintedanib Plus Pemetrexed/Cisplatin in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: Phase II Results From the Randomized, Placebo-Controlled LUME-Meso Trial. *J Clin Oncol*. 2017; 35(31): 3591–3600, doi: [10.1200/JCO.2017.72.9012](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.9012), indexed in Pubmed: [28892431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28892431/).
150. Nowak AK, Lesterhuis WJ, Kok PS, et al. Durvalumab with first-line chemotherapy in previously untreated malignant pleural mesothelioma (DREAM): a multicentre, single-arm, phase 2 trial with a safety run-in. *Lancet Oncol*. 2020; 21(9): 1213–1223, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30462-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30462-9), indexed in Pubmed: [32888453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32888453/).
151. Baas P, Scherpereel A, Nowak A, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 397(10272): 375–386, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)32714-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32714-8).
152. Cao C, Tian D, Manganas C, et al. Systematic review of trimodality therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012; 1(4): 428–437, doi: [10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.07](https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.07), indexed in Pubmed: [23977533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23977533/).
153. Evoli A, Lancaster E. Paraneoplastic disorders in thymoma patients. *J Thorac Oncol*. 2014; 9(9 Suppl 2): S143–S147, doi: [10.1097/JTO.0000000000000300](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000300), indexed in Pubmed: [25396312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25396312/).
154. Li HR, Gao J, Jin C, et al. Comparison between CT and MRI in the Diagnostic Accuracy of Thymic Masses. *J Cancer*. 2019; 10(14): 3208–3213, doi: [10.7150/jca.30240](https://doi.org/10.7150/jca.30240), indexed in Pubmed: [31289591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31289591/).
155. Weis CA, Yao X, Deng Y, et al. Contributors to the ITMIG Retrospective Database. The impact of thymoma histotype on prognosis in a worldwide database. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(2): 367–372, doi: [10.1097/JTO.0000000000000393](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000393), indexed in Pubmed: [25616178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25616178/).
156. Marx A, Ströbel P, Badve SS, et al. ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. *J Thorac Oncol*. 2014; 9(5): 596–611, doi: [10.1097/JTO.0000000000000154](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000154), indexed in Pubmed: [24722150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24722150/).
157. Ruffini E, Fang W, Guerrero F, et al. Staging and Prognostic Factors Committee, Staging and Prognostic Factors-Thymic Domain Subcommittee, Staging and Prognostic Factors Subcommittees, Members of the Advisory Boards. The International Association for the Study of Lung Cancer Thymic Tumors Staging Project: The Impact of the Eighth Edition of the Union for International Cancer Control and American Joint Committee on Cancer TNM Stage Classification of Thymic Tumors. *J Thorac Oncol*. 2020; 15(3): 436–447, doi: [10.1016/j.jtho.2019.11.013](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.11.013), indexed in Pubmed: [31783179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31783179/).
158. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer*. 1981; 48(11): 2485–2492, doi: [10.1002/1097-0142\(19811201\)48:11<2485::aid-cnrcr2820481123>3.0.co;2-r](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19811201)48:11<2485::aid-cnrcr2820481123>3.0.co;2-r), indexed in Pubmed: [7296496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7296496/).
159. Falkson CB, Bezjak A, Darling G, et al. Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol*. 2009; 4(7): 911–919, doi: [10.1097/jto.0b013e-3181a4b8e0](https://doi.org/10.1097/jto.0b013e-3181a4b8e0), indexed in Pubmed: [19557895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19557895/).
160. Patel S, Macdonald OK, Nagda S, et al. Evaluation of the role of radiation therapy in the management of malignant thymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82(5): 1797–1801, doi: [10.1016/j.ijrobp.2011.03.010](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.03.010), indexed in Pubmed: [21596484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21596484/).
161. Kashima J, Okuma Y, Murata H, et al. Chemoradiotherapy for unresectable cases of thymic epithelial tumors: a retrospective study. *J Thorac Dis*. 2017; 9(10): 3911–3918, doi: [10.21037/jtd.2017.08.133](https://doi.org/10.21037/jtd.2017.08.133), indexed in Pubmed: [29268401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29268401/).
162. Girard N. Chemotherapy and targeted agents for thymic malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012; 12(5): 685–695, doi: [10.1586/era.12.29](https://doi.org/10.1586/era.12.29), indexed in Pubmed: [22594902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22594902/).
163. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol*. 2002; 20(7): 1864–1873, doi: [10.1200/JCO.2002.07.062](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.07.062), indexed in Pubmed: [11919246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11919246/).
164. den Bakker MA, Marx A, Mukai K, et al. Mesenchymal tumours of the mediastinum—part I. *Virchows Arch*. 2015; 467(5): 487–500, doi: [10.1007/s00428-015-1830-8](https://doi.org/10.1007/s00428-015-1830-8), indexed in Pubmed: [26358059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26358059/).