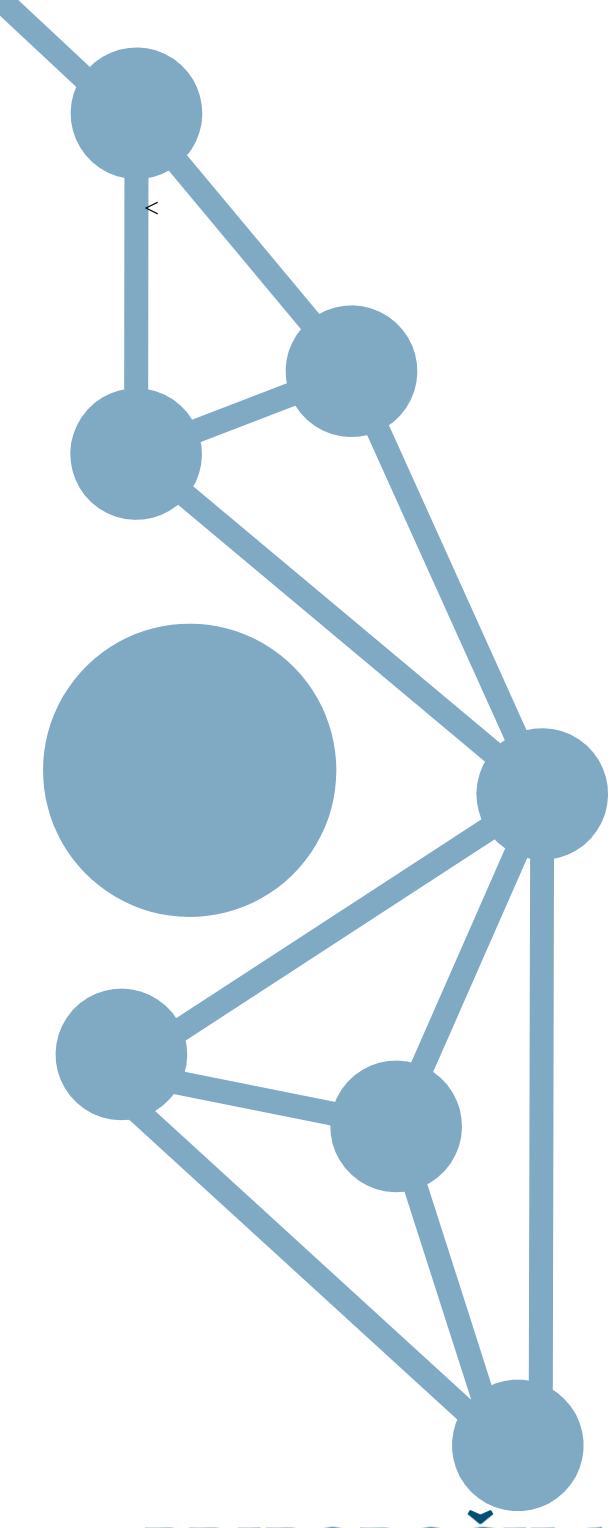


PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM

Ljubljana, 2022

Naslov: Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom

Urednik: Martina Vrankar

Avtorji: Martina Vrankar, Nina Boc, Izidor Kern, Aleš Rozman, Karmen Stanič, Tomaž Štupnik, Mojca Unk, Maja Ebert Moltara, Vesna Zadnik, Katja Adamič, Jernej Benedik, Marko Bitenc, Jasna But Hadžić, Anton Crnjac, Marina Čakš, Dominik Časar, Eva Ćirić, Tanja Čufer, Ana Demšar, Rok Devjak, Goran Gačevski, Marta Globočnik Kukovica, Kristina Gornik Kramberger, Maja Ivanetič Pantar, Marija Ivanovič, Urška Janžič, Staša Jelerčič, Veronika Kloboves Prevodnik, Mile Kovačevič, Luka Ležaić, Mateja Marc Malovrh, Katja Mohorčič, Loredana Mrak, Igor Požek, Nina Turnšek, Bogdan Vidmar, Dušanka Vidovič, Gregor Vlačič, Ana Lina Vodušek, Rok Zbačnik, Ivana Žagar

Lektorica: Tanja Zečević

Elektronska izdaja

Posodobljena druga izdaja.

Ljubljana, oktober 2022.

Izdajatelj in založnik: Onkološki inštitut Ljubljana

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

COBISS.SI-ID 128411395

ISBN 978-961-7029-50-5 (PDF)

Priporočila in klinične poti so dosegljivi na spletnih straneh Onkološkega inštituta

https://www.onko-i.si/priporocila

https://www.onko-i.si/klinicne-poti

Avtorji (po abecedi)

Katja Adamič, dr. med., Univerzitetna klinika Golnik
Jernej Benedik, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana
mag. Marko Bitenc, dr. med., Kirurgija Bitenc
Nina Boc, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana
doc. dr. Jasna But Hadžić, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana
prof. dr. Anton Crnjac, dr. med., UKC Maribor
Marina Čakš, dr. med., UKC Maribor
Dominik Časar, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana
Eva Ćirić, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana
prof. dr. Tanja Čufer, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v ljubljani
Ana Demšar, dr. med., UKC Maribor
dr. Rok Devjak, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana
dr. Maja Ebert Moltara, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana
Goran Gačevski, dr. med., UKC Maribor
Marta Globočnik Kukovica, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana
Kristina Gornik Kramberger, dr. med., UKC Maribor
Maja Ivanetič Pantar, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana
Marija Ivanovič, dr. med., UKC Maribor
Urška Janžič, dr. med., Univerzitetna klinika Golnik
Staša Jelerčič, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana
prim. Izidor Kern, dr. med., Univerzitetna klinika Golnik
izr. prof. dr. Veronika Kloboves Prevodnik, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana
Mile Kovačević, dr. med., Univerzitetna klinika Golnik
doc. dr. Luka Ležaić, dr. med., UKC Ljubljana
doc. dr. Mateja Marc Malovrh, dr. med., Univerzitetna klinika Golnik
Katja Mohorčič, dr. med., Univerzitetna klinika Golnik
Loredana Mrak, dr. med., Univerzitetna klinika Golnik
mag. Igor Požek, dr. med., Univerzitetna klinika Golnik
doc. dr. Aleš Rozman, dr. med., Univerzitetna klinika Golnik
doc. dr. Karmen Stanič, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana
doc. dr. Tomaž Štupnik, dr. med., UKC Ljubljana
dr. Nina Turnšek, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana
mag. Mojca Unk, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana
Bogdan Vidmar, dr. med., UKC Ljubljana
prim. Dušanka Vidovič, dr. med., UKC Maribor
Gregor Vlačić, dr. med., Univerzitetna klinika Golnik
dr. Ana Lina Vodušek, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana
doc. dr. Martina Vrankar, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana
prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana
Rok Zbačnik, dr. med., UKC Ljubljana
dr. Ivana Žagar, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Kazalo vsebine

I. UVOD 8

1. ETIOLOGIJA 8

2. EPIDEMIOLOGIJA 8

Literatura 10

II. DIAGNOSTIKA 11

1. PULMOLOŠKA IN RADIOLOŠKA OBRAVNAVA 11

1.1. Pristop k osebam s kliničnim in epidemiološkim sumom na pljučnega raka 11

1.2. Slikovne preiskave 12

1.2.1. Določanje stadija T 13

1.2.2. Določanje stadija N 14

1.2.3. Določanje stadija M 15

1.3. Invazivna diagnostična obravnava 16

1.3.1. Bronhoskopija z upogljivim bronhoskopom 16

1.3.2. Slikovno vodena transtorakalna punkcija 17

1.3.3. Plevralna punkcija 17

1.3.4. Punkcija perifernih bezgavk in tipnih sprememb z UZ- vodenjem ali brez njega 17

1.3.5. Torakoskopija 17

1.3.6. Slikovno (UZ/CT) vodena punkcija zasevkov v mehkih tkivih in notranjih organih 17

1.3.7. Kirurški posegi – mediastinoskopija, VATS-biopsija 18

1.4. Spremljajoče bolezni in ocena bolnikove zmogljivosti 18

1.5. Ocena zmogljivosti pred pljučno resekcijo 18

1.5.1. Ocena pljučne funkcije 18

1.5.2. Obremenitveni testi 19

1.5.3. Ocena funkcije srca 20

2. TNM-KLASIFIKACIJA 21
2.1. Primarni tumor (T) 22
2.2. Regionalne bezgavke (N) 23
2.3. Oddaljeni zasevki (M) 23
2.4. Stadij bolezni 23
3. PATOLOŠKA OPREDELITEV 24
3.1. Citopatologija 24
3.2. Male biopsije (odščipi, debeloigelne biopsije) 25
3.3. Kirurški vzorci 26
3.4. Testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka 28
3.5. Citološki in histološki protokol izvida 29
Literatura 32
III. ZDRAVLJENJE 36
1. NEDROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK 36
1.1. Lokalno omejena bolezen (stadija I in II) 36
1.1.1. Operativno zdravljenje 36
1.1.2. Dopolnilno (adjuvantno/neoadjuvantno) sistemsko zdravljenje 37
1.1.3. Pooperativno obsevanje 39
1.1.4. Stereotaktično obsevanje tumorjev pljuč 40
1.2. Lokalno napredovala bolezen (stadij III) 41
1.2.1. Operativno zdravljenje 41
1.2.2. Dopolnilno (adjuvantno/neoadjuvantno) sistemsko zdravljenje lokalno napredovale bolezni 42
1.2.3. Radikalno obsevanje 42
1.3. Razsejana bolezen (stadij IV) 48
1.3.1. Oligometastatska bolezen 48
1.3.2. Sistemsko zdravljenje razsejanega NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev 50
1.3.3. Sistemsko zdravljenje razsejanega nedrobnoceličnega pljučnega raka s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi označevalci 56

1.3.4. Sistemsko zdravljenje določenih skupin bolnikov z razsejanim pljučnim rakom 67
1.3.5. Paliativno obsevanje 68
2. DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK 75
2.1. Zelo omejena oblika bolezni 75
2.2. Omejena oblika bolezni 76
2.2.1. Profilaktično obsevanje glave 77
2.3. Razširjena oblika bolezni 78
2.3.1. Sistemsko zdravljenje prvega reda razsejanega drobnoceličnega pljučnega raka 78
2.3.2. Sistemsko zdravljenje razsejanega drobnoceličnega pljučnega raka po prvem redu 79
2.3.3. Obsevanje bolnikov z razsejanim drobnoceličnim pljučnim rakom 81
3. PALIATIVNA OSKRBA BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM 83
3.1. Obdobja paliativne oskrbe 83
3.2. Izvajalci paliativne oskrbe 84
3.3. Paliativna oskrba pri bolnikih s pljučnim rakom 84
3.4. Paliativni interventni posegi 85
3.5. Paliativni kirurški posegi 86
Literatura 87
IV. SLEDENJE 104
1. SPLOŠNA PRIPOROČILA 104
2. RADIOLOŠKA PRIPOROČILA SLEDENJA 105
2.1. Ocena učinka terapije 105
2.1.1. Ocena s preiskavo PET CT 105
2.1.2. Ocena z merili RECIST 1.1 105
2.1.3. Ocena z merili iRECIST 107
2.2. Priporočila za sledenje naključno odkritih solidnih ali subsolidnih nodulov v pljučih 107
2.3. Presejanje 108

Literatura 109
IV. ALGORITMI 110
Algoritem 1. Diagnostika lokoregionalnih bezgavk pri bolnikih z NDPR 110
Algoritem 2. Ocena kardiorespiratorne rezerve pred resekcijo pri bolnikih s pljučnim tumorjem 111
Algoritem 3. Obravnava bolnikov z lokalno omejenim NDPR 112
Algoritem 4. Obravnava bolnikov z lokalno napredovalim NDPR 113
Algoritem 5. Sistemsko zdravljenje razsejanega NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev 114
Algoritem 6a. Sistemsko zdravljenje razsejanega NDPR s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi označevalci 115
Algoritem 6b. Sistemsko zdravljenje razsejanega NDPR s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi označevalci 116
Algoritem 7. Zdravljenje omejene oblike DPR 117
Algoritem 8. Sistemsko zdravljenje razširjenega DPR 118

I. UVOD

1. ETIOLOGIJA

Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek pljučnega raka je kajenje cigaret. Kajenju lahko pripišemo med 80 in 85 % vseh primerov pljučnega raka. Kadilci beležijo v povprečju 25-krat večje tveganje, da bodo zboleli za pljučnim rakom, v primerjavi z nekadilci. Ogroženost je odvisna od trajanja kajenja, števila pokajenih cigaret, starosti ob začetku kajenja, vrste cigaret in načina inhalacije pri kadilcih ter časa od opustitve kajenja pri nekdanjih kadilcih. Pasivni kadilci so izpostavljeni – čeprav nekoliko manj – istim karcinogenom kot kadilci. Nekadilci, izpostavljeni tobačnemu dimu na delovnih mestih ali v domačem okolju, imajo 20-odstotno povečano tveganje za nastanek pljučnega raka.[1]

Poleg tobačnega dima pa so v etiologiji pljučnega raka pomembni še nekateri drugi elementi bivalnega in delovnega okolja. Izpostavljenost radonu poveča tveganje za pljučnega raka za okoli 10 %. V onesnaženem notranjem in zunanjem zraku so lahko prisotne različne organske in anorganske snovi, ki so navedene na seznamu karcinogenih ali verjetno karcinogenih kemikalij. Med njimi so z vidika etiologije pljučnega raka najpomembnejši prašni delci, izpusti dizelskih strojev in produkti, nastali pri izgorevanju premoga v individualnih kuriščih. Mednarodna agencija za raziskovanje raka danes med zanesljivo rakotvorne za pljučnega raka uvršča 11 poklicev ali delovnih procesov in 18 na delovnih mestih prisotnih snovi – poleg že zgoraj navedenih med pomembnejše spadajo še azbest, kremenčev prah, arzen in policiklični ogljikovodiki. Tipično njihove učinke pomnoži sočasno kajenje. K zbolevanju pomembno prispeva tudi genetski dejavnik, saj imajo nekadilci, ki zbolijo za pljučnim rakom, tipično drugačen molekularni profil tumorjev.[1]

2. EPIDEMIOLOGIJA

Pljučni rak je najpogostejši rak na svetu in najpogostejši vzrok smrti za rakom pri moških. Med ženskami ga je manj, vendar tudi pri obeh spolih skupaj zavzema prvo mesto po umrljivosti in drugo po zbolevnosti za rakom. Slovenija se glede na incidenco in umrljivost uvršča v sredino evropske lestvice.[2]

Po podatkih Registra raka Republike Slovenije predstavlja pljučni rak v Sloveniji 12 % vseh rakov pri moških in 8 % pri ženskah. Incidenčna stopnja pljučnega raka pri moških se je v Sloveniji večala vse do sredine devetdesetih let prejšnjega stoletja, ko se je ustalila pri okoli 90 primerih na 100.000 prebivalcev. Pri moških je pljučni rak za rakom prostate in nemelanomskim kožnim rakom tretji najpogostejši rak. Pri

ženskah prav tako zaseda tretje mesto. Se pa v nasprotju z moškimi pri ženskah število zbolelih še vedno hitro povečuje – vsako leto zboli skoraj 6 % več žensk. Leta 2019 je za pljučnim rakom v Sloveniji zbolelo 1605 ljudi, 1002 moška in 603 ženske.[3, 4]

Pljučni rak se začne pojavljati po 40. letu starosti. Pri moških starostno specifične incidenčne stopnje naraščajo s starostjo. Število bolnikov, zbolelih pred 50. letom, s časom značilno pada. Nasprotno pa so pri ženskah starostno specifične incidenčne stopnje enake pri vseh starostnih skupinah nad 50 let. Pri ženskah je največ zbolelih danes starih med 65 in 75 let. Različne trende med spoloma je mogoče pojasniti z različnimi kadilskimi navadami med spoloma in med generacijami, rojenimi v različnih časovnih obdobjih, s kohortnim učinkom. Kot je znano iz raziskav slovenskega javnega mnenja, je bilo med moškimi največ kadilcev v generacijah, rojenih med letoma 1920 in 1935 ter med letoma 1950 in 1960. Kajenje med ženskami pri nas pred drugo svetovno vojno ni bilo nikoli tako razširjeno kot med moškimi. Šele po drugi svetovni vojni se je delež kadilk začel večati in je dosegel svoj vrh med najštevilčnejšo, tj. po vojni rojeno generacijo, zato lahko pričakujemo, da se bo incidenca pljučnega raka pri ženskah še večala.[5]

Večina pljučnih rakov je epitelijskega izvora (karcinomi); druge histološke vrste so redke. Pri moških smo dolga leta zaznavali največ ploščatoceličnih karcinomov, vendar pa se njihov delež med vsemi pljučnimi raki v zadnjih dvajsetih letih zmanjšuje, se pa povečuje delež žleznih karcinomov, ki so v zadnjih letih že pogostejši kot ploščatocelični karcinomi. Delež drobnoceličnega pljučnega raka (DPR) je stalen; pri obeh spolih se giblje med 15 in 20 %. Pri obeh spolih je pljučni rak v več kot polovici primerov odkrit v razsejanem stadiju. Delež bolnikov z razsejano boleznijo ob diagnozi se s časom povečuje. Predvidevamo, da se delež omejenega in razširjenega stadija zmanjšuje predvsem na račun boljše diagnostike.[4, 5]

Pljučni rak je eden izmed rakov z najslabšo prognozo. Leta 2019 je v Sloveniji zaradi pljučnega raka umrlo 784 moških in 437 žensk. Čisto petletno preživetje bolnikov, zbolelih v obdobju 2015–2019, je bilo 19,5 %, bolnic pa 26,4 %. Kot pri vseh rakih tudi pri pljučnem velja, da je preživetje odvisno od razširjenosti bolezni ob diagnozi. Skupina bolnikov z omejeno boleznijo dosega že blizu 60-odstotno petletno preživetje, medtem ko je pri bolnikih, odkritih z razširjeno ali razsejano boleznijo, čisto petletno preživetje še vedno v povprečju manjše od 20 %. Zadnja mednarodna primerjava preživetij bolnikov s pljučnim rakom Concord-3 kaže, da je preživetje bolnikov in bolnic s pljučnim rakom povsod po svetu slabo. Petletno čisto preživetje slovenskih bolnikov, vključenih v raziskavo Concord-3, zbolelih med letoma 2010 in 2014, je bilo 14,8 %; najboljše preživetje so imeli bolniki iz Švice in z Islandije, kjer je petletno čisto preživetje že preseglo 20 %.[6]

Literatura

1. Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, et al. Cancer Epidemiology and Prevention. 4th edition ed. New York: Oxford University Press; 2018.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71: 209–249.
3. Zadnik V, Primic Zakelj M, et al. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. Radiol Oncol. 2017; 51: 47–55.
4. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.
5. Zwitter M, Čufer T, Vrankar M, et al. Lung Cancer in Slovenia. J Thorac Oncol. 2019; 14:1327–1331.
6. Zadnik V, Žagar T, Lokar K, et al. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji. Ljubljana: Register raka, 2021.

II. DIAGNOSTIKA

Diagnostična obravnava bolnika s pljučnim rakom mora biti hitra, učinkovita, varna, s čim manjšim številom invazivnih in drugih preiskav. Ob sumu na pljučnega raka je potrebna čim hitrejša napotitev k pulmologu v usposobljen diagnostični center. K skrajšanju časa od prvega stika z zdravnikom do diagnoze pomembno prispeva zmanjšanje števila vmesnih korakov, kar dosežemo z napotitvijo v terciarni diagnostični center, ki izvaja slikovno in invazivno pljučno diagnostiko.[1-3]

V diagnostičnem postopku je pred izvedbo invazivnih preiskav za opredelitev tipa tumorja treba najprej opredeliti razširjenost bolezni (zamejitev) in funkcionalno zmogljivost. Stadij bolezni in bolnikova zmogljivost pomembno vplivata na možnosti onkološkega zdravljenja, slednje pa določa izbor in obseg invazivne diagnostike.

Po dokončanem diagnostičnem postopku (natančna ocena bolnikove zmogljivosti, zamejitev tumorja in dokončen patohistološki izvid) je potrebna obravnava vsakega bolnika na enem od multidisciplinarnih konzilijev za obravnavo bolnikov s tumorji prsnega koša, ki na osnovi vseh pridobljenih podatkov priporoči najoptimalnejše zdravljenje bolnika s pljučnim rakom.

1. PULMOLOŠKA IN RADIOLOŠKA OBRAVNAVA

1.1. Pristop k osebam s kliničnim in epidemiološkim sumom na pljučnega raka

Med osebe z visokim tveganjem za pljučnega raka glede na epidemiološke podatke prištevamo:[3-5]

- osebe, starejše od 50 let, s kadilskim indeksom* vsaj 20, ki še vedno kadijo ali pa je od prenehanja kajenja minilo manj kot 15 let;
- tveganje se dodatno poveča s še enim dodatnim dejavnikom tveganja (anamneza predhodnega raka, družinska obremenjenost s pljučnim rakom, anamneza kronične pljučne bolezni, predvsem emfizema in/ali pljučne fibroze, izpostavljenost azbestu, radonu, sevanju ali izpostavljenost tveganju na delovnem mestu).

** Kadilski indeks = število pokajenih cigaret dnevno × leta kajenja*

Bolniki z visokim tveganjem za pljučnega raka glede na simptome so tisti s hemoptizami, oziroma če imajo več kot tri tedne naslednje simptome in znake, ki nam jih ne uspe zadovoljivo pojasniti: [4-6]

- kašelj;
- bolečina v prsnem košu ali ramenu;
- dispneja;
- izguba telesne teže;
- patološki znaki ob kliničnem pregledu prsnega koša;
- hripavost;
- betičasti prsti;
- znaki, sumljivi za zasevke (nevrološki simptomi, lokalizirane bolečine v kosteh, ki se sčasoma stopnjujejo, bolečine pod desnim rebrnim lokom, sumljive spremembe v podkožju);
- povečane vratne ali supraklavikularne bezgavke;
- znaki paraneoplastičnih sindromov (npr. sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona, hiperkalcemija, polimiozitis/dermatomiozitis).

Pri bolnikih z naštetimi simptomi in znaki je treba v čim krajšem času (do pet dni) narediti rentgenski posnetek prsnega koša (RTG p. c.) v dveh projekcijah. Če je RTG-posnetek sumljiv (lezija, plevralni izliv, atelektaza itn.), je bolnika treba nemudoma napotiti v usposobljen diagnostični center.
Enako storimo, če na RTG-posnetku ni prepričljivih sprememb, ostaja pa visok klinični sum. Brez odlašanja je treba napotiti bolnike z znaki zapore zgornje votle vene, s Hornerjevim sindromom, stridorjem, masivnimi hemoptizami ali nevrološko simptomatiko zaradi zasevkov v centralnem živčnem sistemu (CŽS) ali vretencih ali z novonastalo hripavostjo.[6, 7] Takojšnjo bolnišnično obravnavo zahteva tudi plevralni izliv.

1.2. Slikovne preiskave

Prva slikovnodiagnostična preiskava ob kliničnem sumu na pljučnega raka je RTG p. c. v obeh standardnih (anteroposteriorna in stranska) in po potrebi dodatnih projekcijah. Za oceno dinamike na rentgenogramu vidnih sprememb vedno poskušamo pridobiti in primerjalno oceniti morebitne starejše rentgenograme. Če na podlagi rentgenograma prsnih organov ni mogoče ovreči suma na možnost pljučnega raka, je indicirana računalniška tomografija (CT) prsnega koša nativno ali po i. v. aplikaciji kontrastnega sredstva (KS). Spremembe na RTG p. c., ki kažejo na možnost pljučnega raka, so novonastala lezija ali lezija, ki kaže dinamiko rasti, enostranski plevralni izliv, povečane hilarne/mediastinalne bezgavke, segmentna ali reženjska atelektaza, postobstrukcijska pnevmonija.

Če so spremembe tudi na podlagi CT-karakteristik (velikost lezije nad 15 mm, nepravilni ali spikulirani robovi, lokalizacija v zgornjih režnjih, prisotnost

debelorobe kavitacije, sočasna prisotnost solidne in mlečnostekelne komponente, dinamika rasti, mehkotkivni infiltrat ob cisti ali emfizemski buli) suspektne za pljučnega raka, z namenom zamejitve preiskavo dopolnimo s CT-preiskavo trebuha in CT-preiskavo glave/možganov z aplikacijo KS.[8] Po potrebi uporabimo dodatne faze za opredelitev lezij v parenhimskih organih zgornjega abdomna in CT-protokol za opredeljevanje patoloških sprememb v nadledvičnih žlezah.

Pri bolnikih, pri katerih je na podlagi radioloških in patohistoloških izsledkov pričakovano radikalno zdravljenje, je za natančnejšo opredelitev razširjenosti bolezni indicirana ^{18}F fluorodeoksiglukoza (^{18}F- FDG) pozitronska emisijska tomografija (PET) s CT-preiskavo celotnega telesa (^{18}F-FDG PET CT), za opredelitev prisotnosti možganskih zasevkov pa kontrastna magnetnoresonančna (MR) preiskava možganov, ki je občutljivejša od kontrastne CT-preiskave.

Priporočila za obravnavo naključno odkritih pljučnih nodulov so ločena od priporočil za obravnavo pljučnega raka in jih navajamo v poglavju IV.2.2.

1.2.1. Določanje stadija T

CT, PET CT in MR so slikovnodiagnostične modalitete izbora za določanje stadija T

CT prsnega koša z i. v. aplikacijo KS nam daje informacijo o številu tumorjev, velikosti tumorja, mestih invazije (plevra, prsna stena, nervus frenikus, parietalni perikard, prepona, hilarno/mediastinalno maščevje). CT prsnega koša in MR-preiskava imata podobno diagnostično natančnost (56–89 % CT in 50–93 % MR) pri oceni preraščanja tumorja v mediastinum in tudi pri oceni preraščanja v prsno steno (CT-senzitivnost 38–87 % in specifičnost 40–90 % ter MR-senzitivnost 63–90 % in specifičnost 84–86 %).[9, 10]
Pri oceni endobronhialnega preraščanja so zanesljivejša ocena in najdbe pri bronhoskopiji.

Pomen FDG PET CT pri oceni stadija T

^{18}F-FDG PET CT veliko natančneje loči med tumorjem in atelektazo ter s tem tudi primerno mesto za odvzem vzorcev za patohistološko preiskavo.[11] Boljše kot pri CT-preiskavi je tudi razlikovanje med vitalnim in nekrotičnim delom tumorja. ^{18}F-FDG PET CT ima premajhno prostorsko resolucijo za natančno oceno preraščanja v sosednje strukture. Pri oceni velikosti šteje največji premer spremembe v katerikoli ravnini. Pri delno solidnih spremembah se stadij T določa na podlagi meritve velikosti solidnega dela, izmerjenega na pljučnem CT-oknu.

Pri določanju stopnje stadija T izberemo deskriptor, ki spremembo uvršča v najvišji mogoč stadij T.

Posebna entiteta: Pancoast tumor

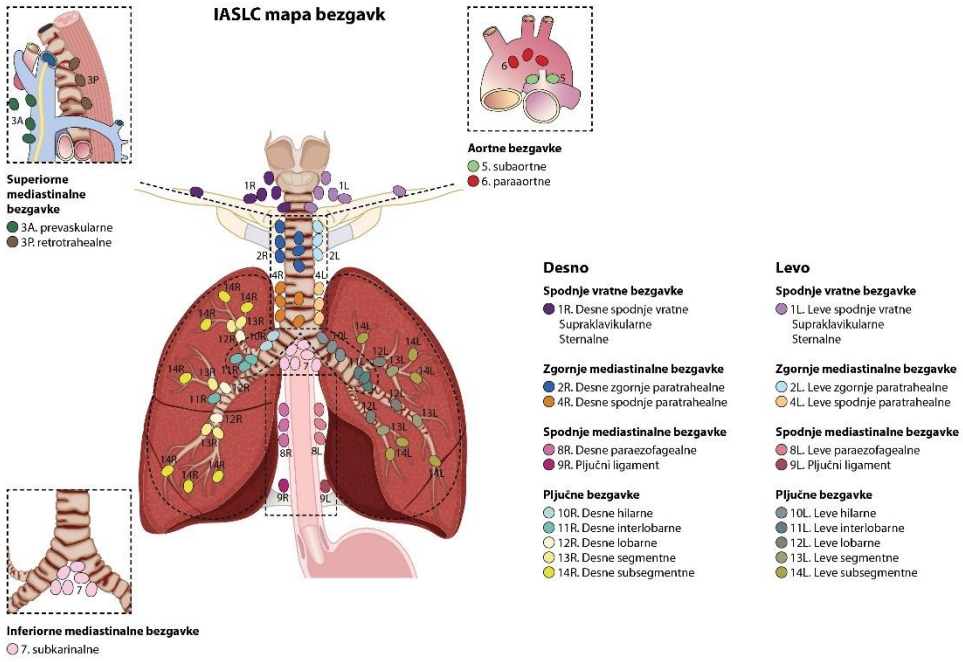
Za natančno oceno stadija T in obsežnost preraščanja tumorja v sosednje strukture (zlasti brahialni pletež in intraforaminalno) je boljša metoda MR-preiskava prsnega

koša.[12, 13]

1.2.2. Določanje stadija N

Da bi se izognili zmedi pri določanju stadija N, priporočamo uporabo IASLC določanje prizadetosti regionalnih bezgavk (*Slika 1*, *Slika 2*).[14]

Slika 1. IASLC – mapa bezgavk



Slika 2. Klasifikacija N za tumorje v desnem in levem pljučnem krilu

Stran tumorja in stadij N		Lokacija patoloških bezgavk
Desno pljučno krilo		
	N1	10R, 11R, 12R, 13R, 14R
	N2	2R, 3A*, 3P, 4R, 7, 8^{r}, 9R
	N3	1R, 1L, 2L, 3A^{s}, 4L, 5, 6, 8^{e}, 9L, 10L, 11L, 12L, 13L, 14L
Levo pljučno krilo		
	N1	10L, 11L, 12L, 13L, 14L
	N2	2L, 3A^{s}, 4L, 5, 6, 7, 8^{e}, 9L
	N3	1R, 1L, 2R, 3A*, 3P, 4R, 8^{r}, 9R, 10R, 11R, 12R, 13R, 14R

L: levo (angl. *left*), R: desno (angl. *right*), A: anteriorno, P: posteriorno
*Desno od mediane linije traheje
[r]Desno od mediane linije požiralnika
[s]Levo od mediane linije traheje
[e]Levo od mediane linije požiralnika

Merilo za oceno patoloških bezgavk pri CT-preiskavi je velikost s senzitivnostjo 60–83 %, specifičnostjo 77–82 % in z natančnostjo 75–80 % glede na metaanalizi, pri čemer je mejna velikost 10 mm v najkrajši osi.[13, 14] Izboljšanje diagnostične natančnosti pri določanju stadija N nam omogoča ^{18}F-FDG PET CT s senzitivnostjo 79 % in specifičnostjo 91 % (proti CT 60 % in 77 %).[15, 16] Merilo za oceno patoloških bezgavk pri ^{18}F-FDG PET CT-preiskavi je standardiziran nivo privzema (SUV, angl. *Standardized Uptake Value*) večji od SUV krvi v mediastinalnih vaskularnih strukturah.

Slikovne diagnostične preiskave niso dovolj zanesljive za zamejitev pljučnega raka v mediastinalnih bezgavkah (Algoritem 1).[17-21] Pri operabilnem pljučnem raku moramo opraviti sistematične punkcije mediastinalnih bezgavk pod kontrolo EBUS/EUS med isto preiskavo v naslednjih situacijah:[22]

- mediastinalne ali hilarne bezgavke so povečane (večje kot 1 cm v krajši osi);
- bezgavke niso povečane, a so pozitivne na ^{18}F-FDG PET CT;
- bezgavke niso povečane, tumor leži centralno ali je večji od 3 cm;
- bezgavke niso povečane, tumor je manjši od 3 cm, a je po ^{18}F-FDG PET CT metabolno nizko aktiven.

1.2.3. Določanje stadija M

S CT-preiskavo lahko precej zanesljivo opredelimo zasevke znotraj prsnega koša. Opredelitev malignosti plevralnega ali perikardialnega izliva (M1a) je na podlagi samo CT-preiskave otežena; zanesljivejša je ocena maligne infiltracije plevre ali perikarda na podlagi ^{18}F-FDG PET CT-preiskave, v določenih primerih pa prihaja v poštev tudi ultrazvočna (UZ) preiskava plevralnega prostora.
Pri ločevanju benignih in malignih sprememb v nadledvičnicah uporabljamo CT-protokol za opredeljevanje lezij v nadledvičnih žlezah in ^{18}F-FDG PET CT-preiskavo (senzitivnost 98 % in specifičnost 91 %). ^{18}F-FDG PET CT ima zaradi visoke senzitivnosti in specifičnosti primarno vlogo tudi pri oceni mogočih zasevkov drugje v parenhimskih organih zgornjega abdomna, mehkih tkivih in v skeletu.[23-26] Kopičenje radiofarmaka na ^{18}F-FDG PET CT-preiskavi ima visoko senzitivnost in nizko napovedno vrednost za zaznavo maligne prizadetosti plevre.[26]
Za oceno CŽS in zajetosti perifernih živcev je priporočljiva kontrastna MR-preiskava prizadetega področja. Kontrastna MR-preiskava glave je do zdaj najnatančnejša slikovna preiskava za opredelitev prisotnosti zasevkov v možganovini in je primarno indicirana pri simptomatskih bolnikih, pri bolnikih s predhodno na podlagi CT-preiskave ugotovljenim solitarnim, potencialno operabilnim zasevkom ter pri bolnikih s sumom na karcinozo možganskih ovojnic,

priporoča pa se tudi pri bolnikih z lokalno napredovalim neoperabilnim rakom pred načrtovano radikalno radiokemoterapijo.
Pri jasno razsejani bolezni v večini primerov zadošča CT prsnega koša, trebuha in glave s KS. Za potrditev oligometastatske bolezni sta potrebni slikovni preiskavi ^{18}F-FDG PET CT in MR glave. Če je tehnično izvedljivo, se svetuje patološka potrditev solitarne lezije, ki je po ^{18}F-FDG PET CT pozitivna.[24]

1.3. Invazivna diagnostična obravnava

Z invazivnimi preiskavami pridobivamo vzorce za patohistološko opredelitev tumorja in stadija. Načrtujemo jih na način, da biopsijski material odvzamemo na najlažje dostopnem mestu čim bolj varno. Kadar je indicirano, z isto preiskavo poleg diagnoze potrdimo tudi stadij bolezni.[27]

1.3.1. Bronhoskopija z upogljivim bronhoskopom

Osnovna invazivna preiskava za biopsijski odvzem tkiva je upogibljiva bronhoskopija, ki jo opravimo v sedaciji ali anesteziji. Material navadno odvzamemo z biopsijskimi kleščicami in igelno punkcijo, kombinacija obeh metod poveča diagnostični izplen.[27] V nabor biopsijskih metod lahko dodamo tudi krtačenje (pri čemer se moramo zavedati, da nam vzorci ne bodo omogočali določitve prediktivnih molekularnih označevalcev), katetrsko aspiracijo, izjemoma tudi citološki izpirek.
Centralni pljučni tumor vzorčimo s kombinacijo biopsijskih orodij, največji diagnostični uspeh pa prinaša kombinacija biopsije s kleščicami in z iglo ali s kriobiopsijsko sondo.[28, 29] Če lezija leži v bližini sapnika, večjega bronha ali požiralnika, lahko punkcijo opravimo transmuralno s pomočjo bronhoskopa z ultrazvočno sondo (EBUS/EUS).[30, 31]
Približno dve tretjini pljučnih tumorjev je perifernih in jih ob bronhoskopskem pregledu ne vidimo. Pomembno je, da opredelimo tudi manjše spremembe, saj je med njimi velik delež benignih, kar ne opravičuje kirurškega posega brez diagnoze. Bronhoskopija je metoda prvega izbora tudi pri perifernih lezijah, saj omogoča hkraten pregled bronhov, vzorčenje več sprememb v pljučnih in hkrati opredelitev in zamejitev mediastinalnih bezgavk, ob tem pa ima nizek delež zapletov. Biopsijo pri perifernih lezijah opravimo s pomočjo kombinacije dveh komplementarnih navigacijskih tehnik (fluoroskopija v dveh ravninah, endobronhialni ultrazvok z vodilnim katetrom, elektromagnetna navigacija, cone-beam CT). Diagnostični uspeh je odvisen od velikosti, predvsem pa od lege in odnosa z bronhi, poveča ga kombinacija biopsijskih orodij in uporaba dveh ali več navigacijskih tehnik hkrati.[32-37]
V pomoč pri načrtovanju preiskave je virtualna bronhoskopija, leziji pa se lažje približamo z uporabo bronhoskopa z manjšim zunanjim premerom.[38] Ustreznost biopsijskega vzorca lahko potrdimo s hitrim citološkim pregledom med preiskavo.[39]
Zapleti bronhoskopije so redki, pojav pnevmotoraksa v manj kot 2 %, krvavitve so večinoma manjše in obvladane med samim posegom.[27, 40]

1.3.2. Slikovno vodena transtorakalna punkcija

Pri nediagnostični bronhoskopski preiskavi opravimo transtorakalno punkcijo lezije pod kontrolo CT-ja, redkeje pod fluoroskopijo, lahko tudi pod kontrolo UZ, če se tumor dotika prsne stene.[41, 42] Preiskava se izvede pri budnem bolniku s pomočjo lokalne anestezije. Diagnostični uspeh CT vodene punkcije je > 90 %. Pnevmotoraks je kot zaplet punkcije poročan pri 15 %, pri 7 % je potrebna drenaža. O večjih krvavitvah je poročano pri 1 % bolnikov.[43] Zaradi večjega pojava zapletov bolnika običajno opazujemo 24 ur po posegu.

1.3.3. Plevralna punkcija

Diagnostična plevralna punkcija je malo invazivna preiskava, ki je ob določitvi vstopnega mesta za iglo z ultrazvokom zelo varna, resnih zapletov praktično ni. Senzitivnost prve punkcije je 63 % pri odvzemu vsaj 50 ml tekočine. Ob negativnem izvidu je punkcijo smiselno še enkrat ponoviti, saj se s tem senzitivnost izboljša za 22 %. Kadar opravimo razbremenilno plevralno punkcijo ob sami diagnostiki, je smiselno v citološki laboratorij poslati vso tekočino.[27]

1.3.4. Punkcija perifernih bezgavk in tipnih sprememb z UZ-vodenjem ali brez njega

Je minimalno invazivna preiskava, s katero z iglo odvzamemo vzorce perifernih bezgavk ali podkožnih zasevkov. Če sprememba leži globlje in ni tipna, punkcijo izvedemo s pomočjo UZ. Je varna in učinkovita metoda za potrjevanje stadija N3 ali M1, v nekaterih primerih omogoča tudi določitev prediktivnih molekularnih označevalcev.[44]

1.3.5. Torakoskopija

Torakoskopija, ki jo izvajamo v sedaciji, je v diagnostični namen indicirana pri bolnikih s plevralnim izlivom, ki slikovno ni prepričljivo posledica karcinoze in je citološko negativen. Izvajamo jo s pomočjo semirigidnega ali rigidnega torakoskopa, ki sta se v diagnostiki karcinoze plevre izkazala kot enakovredna, senzitivnost je več kot 95-odstotna.[45] Praviloma opravimo biopsije sprememb na parietalni, lahko pa tudi diafragmalni, redkeje visceralni plevri. Po opravljenih biopsijah lahko med isto preiskavo pri prepričljivem makroskopskem izvidu karcinoze plevre opravimo še trajno paliativno zdravljenje – kemično plevrodezo s talkom, ki preprečuje morebitni poznejši simptomatski plevralni izliv. Zapletov torakoskopije je pri ustrezno izbranih in pripravljenih bolnikih, z izjemo bolečine po plevrodezi, malo (krvavitev, okužba, pulmoplevralna fistula, rast tumorja v mehkih tkivih na mestu vstopa).[46, 47]

1.3.6. Slikovno (UZ/CT) vodena punkcija zasevkov v mehkih tkivih in notranjih organih

S slikovno vodeno igelno biopsijo pridobimo patološke vzorce lezij v mehkih tkivih in notranjih organih (jetra, nadledvičnice, ledvice, lezije v mišičju). Od

zapletov so možne krvavitve ali okužbe, ki pa so pri ustrezno pripravljenem bolniku in izkušenem izvajalcu redke.

1.3.7. Kirurški posegi – mediastinoskopija, VATS-biopsija

Kirurške posege v diagnostiki pljučnega raka uporabljamo redko. S pomočjo videoasistirane torakalne kirurgije (VATS) lahko z biopsijo ali resekcijo pridobimo vzorce za histološko analizo iz periferno ležečih tumorjev in tumorskih sprememb plevre. S pomočjo VATS lahko pregledamo in biopsiramo posamezne regije spremenjenih bezgavk, ki so sicer nedostopne drugim preiskovalnim metodam (aortopulmonalno okno, paraezofagealne in paraaortalne bezgavke). Cervikalna in parasternalna mediastinoskopija sta kirurški metodi za odvzem materiala za histološko potrditev bolezni v mediastinalnih bezgavkah.

1.4. Spremljajoče bolezni in ocena bolnikove zmogljivosti

Med osnovni nabor preiskav prištevamo:[48-54]

- laboratorijske krvne preiskave (hemogram z diferencialno krvno sliko, testi za oceno delovanja ledvic in jeter, ocena kazalnikov vnetja, koagulacijski status);
- teste pljučne funkcije (statični in dinamični volumni, difuzijska kapaciteta);
- EKG;
- ob srčnem obolenju: UZ srca in obremenitveno testiranje;
- ob slabši pljučni funkciji: 6-minutni test hoje in meritev maksimalne porabe kisika (ergospirometrija);
- ob načrtovanju pljučne resekcije in mejne pljučne funkcije: perfuzijsko scintigrafijo pljučnega žilja in telesno pletizmografijo.

1.5. Ocena zmogljivosti pred pljučno resekcijo

Opredelitev telesne kondicije in spremljajočih bolezni je osnovni podatek za oceno tveganja za zaplete med invazivnimi preiskavami in poznejšim kirurškim ali nekirurškim zdravljenjem, še pomembneje pa je oceniti funkcionalno stanje bolnika po končanem zdravljenju.

1.5.1. Ocena pljučne funkcije

Tveganje za hude zaplete po operacijah pljuč lahko zelo dobro ocenimo z oceno kardiorespiratorne rezerve (Algoritem 2).

Za oceno kardiorespiratorne rezerve uporabljamo:[55-57]

- FEV_1 – volumen izdihanega zraka v prvi sekundi.
- $D_{L,\,CO}$ – difuzijsko kapaciteto pljuč za ogljikov monoksid.

- V_{O_2} maks. – največjo porabo kisika.
- V določenih primerih si lahko pri ocenjevanju kardiorespiratorne rezerve pomagamo tudi s testom vzpenjanja po stopnicah. Bolnik, ki se zmore povzpeti do 3. nadstropja, običajno lahko prenese odstranitev enega režnja pljuč, bolnik, ki se zmore povzpeti do 5. nadstropja, pa odstranitev pljučnega krila.

Pri bolnikih z izmerjeno vrednostjo FEV_1 in $D_{L,\,CO}$ < 80 % norme za starost, spol in višino moramo vedno izračunati pričakovano pooperativno vrednost FEV1 (ppoFEV1) in ppo$D_{L,\,CO}$:

- bolniki s ppoFEV1 in ppo$D_{L,\,CO}$ > 40 % imajo nizko tveganje za hude zaplete;
- bolniki z enim izmed ppoFEV_1 in ppo$D_{L,\,CO}$ med 30 in 40 % imajo zmerno tveganje za hude zaplete;
- bolniki s ppoFEV_1 ali ppo$D_{L,\,CO}$ < 30 % imajo veliko tveganje za hude zaplete, zato operacija ni smiselna.

Pri izračunu ppoFEV1 in ppoDL, CO od izmerjene pljučne funkcije odštejemo pljučno funkcijo, ki jo prispeva tisti del pljuč, ki ga nameravamo odstraniti. Prispevek odstranjenega dela pljuč lahko ocenimo s štetjem števila pljučnih segmentov, ki jih bomo odstranili:

$$ppoFEV_1 = FEV_1 \cdot \frac{1 - \text{število odstranjenih segmentov}}{\text{število vseh segmentov}}$$

Uporabimo lahko tudi preglednico prispevkov posameznih delov pljuč:

- Pljučni reženj: levi spodnji – 25 %, levi zgornji – 20 %, desni spodnji – 25 %, srednji – 10 %, desni zgornji – 20 %.
- Pljučno krilo: levo – 45 %, desno – 55 %.

Pri hudih pljučnih bolnikih in bolnikih po operacijah pljuč ali drugih operacijah v prsnem košu prispevki posameznih delov pljuč precej odstopajo od pričakovanih vrednosti. Precej natančno jih lahko ocenimo z oceno perfuzije pljuč s perfuzijsko scintigrafijo pljuč, pričakovano vrednost po operaciji pa izračunamo kot:[58, 59]

$$ppoFEV_1 = FEV_1 \cdot (1 - \text{delež perfuzije v odstranjenem delu pljuč})$$

1.5.2. Obremenitveni testi

Kardiorespiratorno obremenitveno testiranje (CPET, angl. *Cardiopulmonary Excercise Test*) je standard za predoperativno ovrednotenje kandidatov pred pljučnimi resekcijami. Priporočljivo je, da vsi bolniki s FEV1 ali $D_{L,\,CO}$ < 80 % opravijo CPET-testiranje.

Številne raziskave so nedvoumno dokazale pomen $V_{O_2, maks.}$ pri napovedovanju kardiorespiratornih zapletov in smrtnosti v zgodnjem pooperativnem obdobju:

- bolniki z $V_{O_2\ maks.}$ > 75 % predvidene vrednosti imajo manj kot 10 % zapletov;
- bolniki z $V_{O_2\ maks.}$ < 40 % imajo kar 90 % možnosti za perioperativne zaplete;
- smrtnost bolnikov s ppo$V_{O_2\ maks.}$ < 10 mL/kg/min je nesprejemljivo visoka;
- varnostni prag za večje pljučne resekcije (vključno s pnevmonektomijo) predstavlja 20 mL/kg/min.

1.5.3. Ocena funkcije srca

Pri oceni tveganja za srčne zaplete med nesrčnimi operacijami uporabljamo mednarodno sprejeta merila RCRI (angl. *Revised Cardiac Risk Index*).[55] V torakalni kirurgiji uporabljamo njihovo prilagoditev za pljučne operacije T-RCRI (angl. *Thoracic Revised Cardiac Risk Index*). T-RCRI vključuje štiri merila, ki so ovrednotena z drugačnimi utežmi:[60, 61]

- anamneza koronarne arterijske bolezni (1,5 točke);
- anamneza cerebrovaskularne bolezni (1,5 točke);
- serumska vrednost kreatinina > 200 mg/mL (1 točka);
- predvidena pnevmonektomija (1,5 točke).

Pri operirancih z RCRI/T-RCRI > 2 točki obstaja tveganje za velike perioperativne zaplete.[61, 62]

Merili RCRI/T-RCRI razdelita operirance v tri skupine glede na tveganje:[60]

- osebe brez izpolnjenih meril imajo zelo nizko tveganje za velike perioperativne zaplete (< 1,5 %);
- osebe z enim ali dvema izpolnjenima meriloma (1–2 točki) so razporejene v skupino nizkega tveganja za perioperativni srčni zaplet (tveganje za velike zaplete je približno 3 %);
- osebe z dvema ali več izpolnjenimi merili (> 2 točki) se uvrščajo v skupino bolnikov s povišanim tveganjem (tveganje je > 5 %).

Podrobna diagnostika koronarne srčne bolezni ni potrebna pri bolnikih s sprejemljivo fizično zmogljivostjo (sposobnost prehoditi dve nadstropji stopnic brez počitka), osebah, ki do zdaj niso bile obravnavane zaradi bolezni srca, in pri osebah z RCRI/T-RCRI < 2. Če je fizična zmogljivost omejena, če je RCRI/T-RCRI > 2 ali ob novem sumu na srčno bolezen, je smiselno z neinvazivnimi testiranji opredeliti, kateri operiranci potrebujejo popolnoma novo kardiološko obravnavo ali prilagoditev že zastavljenega kardiološkega zdravljenja. Ob potrebi po invazivnem kardiološkem zdravljenju je smiselna časovna zamaknitev pljučne resekcije.

2. TNM-KLASIFIKACIJA

Za določitev stadija bolezni uporabljamo TNM-klasifikacijo (8. izdaja, 2018; *Slika 3*).

Slika 3. Stadiji TNM pljučnega raka

T/M	Podkategorija	N0	N1	N2	N3
T1	***T1a***	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	***T1a***	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	***T3***	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	***T4***	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	***M1a***	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Pri uporabi TNM-klasifikacije upoštevamo naslednja pravila:
Stadij T določimo glede na CT-preiskavo, stadij N in M pa glede na preiskavi CT in ^{18}F-FDG PET CT – pred terapevtskimi posegi iTNM (angl. *Imaging*)/cTNM (angl. *Clinical*), pooperativno pTNM (angl. *Pathological*), v sklopu ponovne opredelitve obsega bolezni po zdravljenju yTNM (angl. *Restaging*) in ob ponovitvi bolezni rTNM (angl. *Recurrence*).

Predpona »i« ali »c«: označuje obseg bolezni pred terapijo.
Predpona »p«: označuje patološko oceno obsega bolezni.
Predpona »y«: označuje slikovno diagnostično oceno obsega bolezni po zdravljenju.
Predpona »r«: označuje slikovno diagnostično oceno obsega bolezni ob ponovitvi bolezni.

2.1. Primarni tumor (T)

TX		Tumorske celice v sputumu ali celice ob krtačenju pri bronhoskopiji, slikovnodiagnostično ali bronhoskopsko tumorja ni mogoče določiti
T0		Tumorja slikovnodiagnostično ne najdemo
Tis		Karcinom »in situ«
T1		≤ 30 mm v največjem premeru brez znakov vraščanja v glavni bronh
	T1a (mi)	Minimalno invazivni rak
	T1a (ss)	S trahealno/bronhialno steno zamejen, površinsko rastoč rak v centralnih dihalnih poteh, katerekoli velikosti
	T1a	≤ 10 mm
	T1b	> 10 mm in ≤ 20 mm
	T1c	> 20 mm in ≤ 30 mm
T2		> 30 mm ≤ 50 mm ali tumor, ki zajema glavni bronh (vendar brez prizadetosti karine) ali visceralno plevro oz. je prisotna atelektaza/obstruktivni pnevmonitis enega režnja ali celotnega krila, ki sega do hilusa
	T2a	> 30 mm in ≤ 40 mm
	T2b	> 40 mm in ≤ 50 mm
T3		> 50 mm in ≤ 70 mm in tumorji ne glede na velikost, ki se vraščajo v steno prsnega koša, perikard, n. phrenicus ali s prisotnostjo satelitskega nodula v istem režnju
T4		> 70 mm ali tumorji, ki se vraščajo v mediastinum, prepono, srce, velike žile, n. laryngeus recurrens, karino, trahejo, požiralnik, hrbtenico ali ločen tumor v drugem režnju ipsilateralno

Opombe: *Zajetost hilarnega maščevja je opredeljena kot T2a. Zajetost mediastinalnega maščevja je opredeljena kot T4. Zajetost parietalnega perikarda je opredeljena kot T3. Zajetost visceralnega perikarda je opredeljena kot T4.*

Pancoast tumor: Kadar gre za zajetost korenin samo torakalnih živcev, je stadij opredeljen kot T3. Kadar gre za zajetost korenin C8 ali kranialno in/ali brahialnega pleksusa in/ali podključničnega žilja in/ali vretenca in/ali spinalnega kanala, je stadij opredeljen kot T4.

Dva sočasna primarna tumorja: Pri dveh ločenih, sočasno prisotnih primarnih pljučnih malignomih različnega histološkega tipa oz. podtipa je treba določiti T-, N- in M-stadij za vsak tumor posebej.

Ob primarnem pljučnem tumorju prisoten nodul (intrapulmonalni zasevki): Ob sočasni prisotnosti primarnega pljučnega tumorja in od tumorja ločenega mehkotkivnega nodula enakega histološkega tipa ali podtipa velja, da gre za stadij T3, če je nodul prisoten v istem režnju, stadij T4, če je nodul prisoten v drugem ipsilateralnem režnju, in za stadij M1a, če je nodul prisoten v kontralateralnem režnju. Stadija N in M sta skupna za vse lezije.

Multiple lezije gostote mlečnega stekla oz. adenokarcinom z lepidično rastjo: Ob več sočasnih lezijah gostote mlečnega stekla (GGO, angl. *Ground Glass*

Opacity) ali delno solidnih nodulov s histološkimi značilnostmi adenokarcinoma z lepidično rastjo stadij T opredelimo na podlagi lezije z najvišjim stadijem T. Stadija N in M sta skupna za vse lezije.

Pnevmonični tip adenokarcinoma: Primarni pljučni malignom z lastnostmi difuzne pnevmonične rasti štejemo za solitarno tumorsko spremembo. Štejemo, da gre za stadij T3, če je tumor prisoten v enem režnju, stadij T4, če je tumor prisoten tudi v drugem ipsilateralnem režnju, in za stadij M1a, če je tumor prisoten tudi v kontralateralnem režnju. Opredelimo enoten stadij N in M.

2.2. Regionalne bezgavke (N)

Nx	Ocena regionalnih bezgavk ni mogoča
N1	Ipsilateralne peribronhialne in/ali hilarne bezgavke in intrapulmonalne bezgavke, vključno z neposrednim preraščanjem
N2	Ipsilateralne mediastinalne in/ali subkarinalne bezgavke
N3	Kontralateralne mediastinalne ali hilarne bezgavke; ipsilateralne/kontralateralne bezgavke v področju skalenov in/ali supraklavikularno

2.3. Oddaljeni zasevki (M)

M1	Oddaljeni zasevki
M1a	Tumorski nodul(i) v parenhimu pljuč kontralateralno ali perikardialni/plevralni depoziti ali maligni plevralni in/ali perikardialni izliv.
M1b	Solitarni zasevek zunaj prsnega koša, tudi solitarna oddaljena (neregionalna) patološka bezgavka.
M1c	Multipli zasevki zunaj prsnega koša v enem ali več organih.

2.4. Stadij bolezni

Stadij		
0		T_{is}, N0, M0
I	**Ia**	T1, N0, M0
	Ib	T2a, N0, M0
II	**IIa**	T2b, N0, M0
	IIb	T1/T2, N1, M0 *ali* T3, N0, M0
III	**IIIa**	T1/T2, N2, M0 *ali* T3/T4, N1, M0 *ali* T4, N0, M0
	IIIb	T1/T2, N3, M0 *ali* T3/T4, N2, M0
	IIIc	T3/T4, N3, M0
IV	**IVa**	katerikoli T, katerikoli N ob prisotnosti M1a/M1b
	IVb	katerikoli T, katerikoli N ob prisotnosti M1c

3. PATOLOŠKA OPREDELITEV

Natančna in zanesljiva histološka tipizacija je pomembna za odločitev o zdravljenju bolnika s pljučnim rakom. Osnovna naloga je razdelitev pljučnega raka v nedrobnocelični in drobnocelični tip, ki večinoma temelji na citoloških in malih bioptičnih vzorcih. V nedrobnocelično skupino pljučnega raka uvrščamo predvsem dva najpogostejša histološka tipa, adenokarcinom in ploščatocelični karcinom, ter druge redkejše karcinome, ki jih praviloma lahko diagnosticiramo le v kirurških vzorcih (velikocelični karcinom, adenoskvamozni karcinom, sarkomatoidni karcinom, drugi). Drobnocelični karcinom spada med nevroendokrine tumorje, kamor so uvrščeni še tipični in atipični karcinoid ter velikocelični nevroendokrini karcinom. Histološka tipizacija sledi najnovejši klasifikaciji pljučnih tumorjev Svetovne zdravstvene organizacije (SZO).[63]

Laboratorij, ki izvaja patološko diagnostiko pljučnega raka, mora imeti dovoljenje za delo Ministrstva za zdravje. Patolog, ki se ukvarja z diagnostiko pljučnih tumorjev v biopsijah in kirurških vzorcih, mora biti posebej usmerjen v področje pljučne patologije. Po možnosti mora obvladati tudi pljučno citopatologijo oziroma v istem laboratoriju tesno sodelovati s citopatologi, ki so usposobljeni za področje pljučne citopatologije. Pri vzporednih ali parnih citoloških in biopsijskih vzorcih je treba te pregledati skupaj, da bi dosegli najbolj specifično in skladno diagnozo ter izbrali optimalno testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka. Čas do dokončnega izvida mora slediti objavljenim priporočilom Razširjenega strokovnega kolegija (RSK) za patologijo in sodno medicino Slovenskega zdravniškega društva (SZD) in mednarodnim priporočilom, ko izvid vključuje rezultate testiranja prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka.[64]

3.1. Citopatologija

Na področju respiratorne citopatologije je veliko različnih vzorcev, ki so odvzeti sočasno z bioptičnimi vzorci med istim posegom (bronhoskopija) ali pa so odvzeti kadarkoli med diagnostično obravnavo bolnika s pljučnim rakom. Gre za vzorce eksfoliativne citopatologije (brisi biopsij, krtačenja, bronhialni ali bronhoalveolarni izpirki, plevralni izlivi) ali vzorce tankoigelne aspiracijske biopsije (punkcije tipnih sprememb: povečane bezgavke, podkožne spremembe; vodene pertorakalne punkcije; endoskopske perbronhialne punkcije). Del vzorca, pridobljenega s tankoigelno aspiracijsko biopsijo, shranimo v tekočini za ohranjanje celic (izperemo vsebino igle in brizge), iz tega pa lahko pripravimo citospine za dodatne preiskave in izdelamo citoblok. Za izdelavo citobloka je še posebej primeren vzorec plevralnega izliva.

Pri vseh citoloških vzorcih je pomembna takojšnja fiksacija. Razmaze sušimo na zraku ali takoj mokro fiksiramo, za kar običajno uporabljamo na etanolu temelječ fiksativ. Tekočinske vzorce je treba po odvzemu čim prej dostaviti v laboratorij

(plevralne izlive najpozneje v 24 urah, do transporta jih hranimo v hladilniku); še posebej to velja za vzorce, pri katerih je bila za izpiranje uporabljena fiziološka raztopina (lavati najpozneje v dveh urah). Citološki vzorci so primerni za testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka.

Makroskopski opis

Po sprejemu vzorcev v laboratorij opišemo število razmazov/stekelc, posebnosti, pri tekočinskih vzorcih izmerimo prejeti volumen. Pri plevralnih izlivih in bronhoalveolarnem izpirku določimo koncentracijo celic.

Obdelava vzorcev

Vzorce obdelamo glede na način fiksacije. Na zraku posušene razmaze barvamo z Giemso ali May-Grünwald Giemso, mokro fiksirane obarvamo z metodo Papanicolaou. Iz tekočinskih vzorcev naredimo citospine ali razmaze celičnega sedimenta klasičnega centrifugiranja. Če je v tekočinskem vzorcu dovolj tumorskih celic, iz ostanka celičnega sedimenta naredimo celični blok (citoblok), ki ga nadalje procesiramo kot tkivo (fiksacija v nevtralnem pufriranem formalinu, vklop v parafin). Tako citološki vzorec trajno arhiviramo in vključimo v biobanko. Dodatne metode, kot so imunocitokemija, dodatna barvanja, molekularna testiranja, opravimo po potrebi na citospinih ali citobloku. Za testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka so najprimernejši tekočinski vzorci in vzorci tankoigelnih aspiracijskih biopsij, shranjeni v tekočini za ohranjanje celic; omenjeni vzorci so uporabni za molekularno testiranje do pet dni po odvzemu, če so shranjeni pri temperaturi 4 °C.

Hitri citološki pregled

Pri invazivnih diagnostičnih posegih je pomembna takojšnja ocena ustreznosti odvzetega materiala za citološki pregled. Za ta namen uporabimo kratko fiksacijo citološkega vzorca, odvzetega med posegom (običajno v etanolu visoke koncentracije), in hitro barvanje (npr. toluidinsko modrilo). Usposobljen strokovnjak (patolog) preparat pregleda in sporoči ustreznost vzorca, preliminarno diagnozo in da navodila za morebitno dodatno vzorčenje, potrebno za druge laboratorijske preiskave (npr. pretočno citometrijo). Celoten postopek s pripravo citološkega preparata, pregledom in s sporočanjem naj bi bil končan v manj kot petih minutah.

3.2. Male biopsije (odščipi, debeloigelne biopsije)

Male biopsije vključujejo bronhoskopske vzorce (endobronhialne in transbronhialne biopsije), CT- ali UZ-vodene pertorakalne igelne biopsije ter kirurške biopsije. Bioptične vzorce takoj po odvzemu fiksiramo v ustrezni količini nevtralnega pufriranega formalina (volumen vzorca : volumen fiksativa = 1 : 10), da preprečimo izsušitev in skrajšamo čas hladne ishemije na minimum.

Makroskopski opis

V laboratorij prejete bioptične vzorce pregledamo, jih preštejemo, zapišemo posebnosti in opišemo ali fotografiramo. Izogibamo se odvečni manipulaciji vzorcev.

Obdelava vzorcev

Priporočeni čas fiksacije bioptičnih vzorcev je 6–48 ur, čemur sledi laboratorijsko procesiranje. Vse bioptične drobce v enem vsebniku vklopimo v en parafinski blok. Ob različno velikih vzorcih (kriobiopsije, kavterske biopsije) večje vzorce vklopimo posebej.

Za rutinski pregled zadostuje do 10 zaporednih rezin, ki so obarvane s hematoksilinom in eozinom (HE). Za to porabimo največ do eno tretjino globine bioptičnega vzorca. Za dokaz mucinske produkcije lahko dodamo eno rezino, ki jo obarvamo za prikaz sluzi (alcian modro, PAS ali Kreyberg). Sočasno režemo dodatne neobarvane rezine. Ob nejasni diferenciaciji karcinoma (nedrobnocelični karcinom) uporabimo minimalni nabor protiteles za imunohistokemijo, za kar porabimo do dve rezini. Priporočena je uporaba protiteles TTF1 (adenokarcinom) in p40 (ploščatocelični karcinom). Ob dvojni imunohistokemiji dodamo še dve protitelesi (za adenokarcinom napsin A in za ploščatocelični karcinom CK5/6). Če gre za vprašanje sekundarnega tumorja v pljučih, poskušamo na osnovi morfologije in klinične informacije izbrati omejen in usmerjen nabor protiteles za imunohistokemijo. Za dokaz drobnoceličnega karcinoma po potrebi izvedemo imunohistokemijo (CD56 in TTF1). Namen omejene uporabe imunohistokemije je čuvanje vzorca za poznejše testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka. V citoloških vzorcih in malih biopsijah naj bi bile diagnoze nedrobnoceličnega karcinoma brez drugih oznak (to je brez natančnejše opredelitve) v več kot 5 % primerov.[65]

3.3. Kirurški vzorci

Kirurški vzorci predstavljajo različne obsege reseciranih pljuč zaradi odstranitve pljučnega tumorja. Gre za robne resekcije, segmentektomije, lobektomije, bilobektomije in pulmektomije. Dodatno so lahko resecirane ter v pregled poslane tudi druge strukture (npr. prsna stena, perikard) in mediastinalne bezgavke. Glavni namen pregledovanja kirurških vzorcev reseciranih pljučnih tumorjev je poleg natančne histološke tipizacije določitev patološkega stadija TNM, ki vključuje velikost tumorja, obseg invazije, prizadetost resekcijskih ploskev s tumorjem in tumorsko zaseženost odstranjenih bezgavk.

Makroskopski opis

Priporočeno je, da resecirane vzorce pljuč sprejemamo sveže, nefiksirane, čim prej po posegu, ustrezno transportirane iz kirurške dvorane v laboratorij (v zaprtih vsebnikih ali vakuumsko zaprtih vrečah). Pri makroskopskem opisu reseciranega

pljučnega tumorja so pomembni odnosi tumorja do anatomskih struktur: visceralne plevre, dihalnih poti, resekcijskih ploskev bronha, žil in eventualno prsne stene. To najlažje ocenimo v fiksiranih vzorcih. Idealni način fiksacije je vbrizganje formalina v dihalne poti (s pomočjo brizge, rezervoarja formalina in cevi, vložene v bronh, ali direktnega vbrizganja formalina v pljučni parenhim). Lahko uporabimo tudi običajni način s potopitvijo reseciranih pljuč v zadostno količino formalina. Fiksirani vzorec pregledujemo po enodnevni fiksaciji. Pri pregledu vzorec orientiramo (levo – desno, zgornji – spodnji – srednji reženj, segment), določimo tip resekcije (pulmektomija – lobektomija – segmentektomija – klinasta/robna resekcija) in dopolnilno resecirane strukture (del drugega režnja, prsna stena, perikard, žile). Če pri makroskopskem opisu razmere niso jasne, je potreben posvet s kirurgom in z radiologom. Opišemo strukture, spete s kovinskimi sponkami. Pri tumorjih, ki segajo v neposredno bližino resekcijske ploskve ali makroskopsko lahko zajemajo visceralno plevro, površino nad tumorjem označimo s tušem. Tumor otipamo in se glede na lego odločimo za najprimernejši način rezanja pljuč (vzdolž dihalnih poti, prečni, frontalni ali sagitalni rezi), s katerim najlažje ocenimo odnose do anatomskih struktur. Poleg tumorja opišemo vrsto in obseg sprememb pljučnega tkiva neposredno ob tumorju in za njim. Pozorni smo na satelitne tumorske noduse in tumorske spremembe v drugih odstranjenih režnjih. Pregledamo tkivo pljuč, oddaljeno stran od tumorja, in ocenimo, ali je normalno oziroma spremenjeno. Zapišemo eventualno prisotne netumorske spremembe (npr. emfizem, fibroza, brazgotine ...).

Bezgavke (nadključnične, mediastinalne, intrapulmonalne) so običajno poslane v ločenih vsebnikih, označenih po dogovorjenih bezgavčnih ložah/regijah.

Vzorčenje

Za namen tumorske banke lahko vzorčimo nefiksirano tkivo, pri čemer ta postopek ne sme vplivati na elemente makroskopskega opisa in poznejši izvid.

Pred rezanjem reseciranega vzorca pljuč vzorčimo resekcijsko ploskev bronha in žil. Podobno velja za parenhimsko resekcijsko ploskev pri klinastih (robnih) resekcijah in segmentektomijah ter reseciranju nepopolnih fisur med režnji. Če so omenjene strukture kavterizirane in/ali spete s kovinskimi sponkami, vzorčenje prilagodimo in to navedemo.

Tumorje do premera 3 cm vzorčimo v celoti. Za večje tumorje velja pravilo: najmanj en vzorec na 1 cm največjega premera tumorja. Vzorčenje mora vključiti odnos do visceralne plevre pri perifernih tumorjih. Vzorčimo tkivo pljuč neposredno ob tumorju in za njim ter vsaj tri vzorce makroskopsko normalnega tkiva pljuč, oddaljenega od tumorja. Vzorčimo satelitne tumorske spremembe in vse druge makroskopsko vidne ali tipne spremembe. Vzorčimo druge resekcijske ploskve in dodatno resecirane anatomske strukture (parenhimske, prsna stena, mediastinalna površina, plevra, perikard, žile). Vzorčimo tudi bezgavke ob

resekcijski ploskvi bronha in izolirane bezgavke znotraj reseciranega vzorca pljuč (intrapulmonalne bezgavke).

Bezgavke režemo na 2–3-milimetrske rezine po najdaljši osi in vzorčimo v celoti. Pri makroskopsko jasno tumorsko infiltrirani bezgavki zadostuje en vzorec.

Vzorčenje po neoadjuvantnem zdravljenju mora biti še posebej skrbno. Tumorsko ležišče, večje od 3 cm, je treba prečno rezati na 0,5 cm. Vzorci morajo vsebovati 1 cm okolnega pljučnega parenhima.[66]

Obdelava vzorcev

Optimalni čas fiksacije reseciranih vzorcev je 6–48 ur. Za dokaz mucinske produkcije lahko uporabimo eno izmed barvanj za prikaz sluzi (alcian modro, PAS ali Kreyberg). Za oceno odnosa tumorja do visceralne plevre je lahko koristno barvanje za prikaz elastičnih vlaken (Weigert). Nevroendokrino diferenciacijo tumorja dokažemo z imunohistokemijo (CD56, sinaptofizin, kromogranin, INSM1). Za histološko tipizacijo tumorjev, pri katerih ni jasnih morfoloških znakov diferenciacije, uporabimo imunohistokemijo skladno s priporočili klasifikacije SZO 2021.[63]

3.4. Testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka

Ob diagnozi adenokarcinoma, karcinoma z adenokarcinomsko komponento ali nedrobnoceličnega karcinoma brez natančnejše opredelitve in zadostne količine viabilnega tumorja v vzorcu izvedemo refleksno testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka. Metoda sekvenciranja naslednje generacije je optimalna metoda izbora za hkratno testiranje več prediktivnih biomarkerjev.[67]

Ob diagnozi ploščatoceličnega karcinoma in zgoraj navedenih karcinomov izvedemo imunohistokemično določitev statusa PD-L1.

Refleksno testiranje pomeni, da patolog takoj po postavitvi diagnoze naroči testiranje. Testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka poteka enostopenjsko z metodo sekvenciranja naslednje generacije z vzporedno imunohistokemično določitvijo statusa PD-L1. Za izvedbo testiranja mora patolog oceniti delež tumorskega tkiva v vzorcu, ki ga izrazi v odstotku. Za imunohistokemično določitev statusa PD-L1 je treba oceniti število viabilnih tumorskih celic v vzorcu. Večina vodilnih mutacij je med seboj izključujoča. Testiranje prediktivnih biomarkerjev lahko izvedemo tudi z drugimi molekularnimi metodami, kar je pomembno pri nezadostni količini tumorskega tkiva v vzorcu za primarno metodo testiranja. Minimalna količina ohranjenega tumorskega tkiva v vzorcu za izvedbo testiranja je odvisna od uporabljene metode in prediktivnega biomarkerja:

- za komercialne validirane teste, ki temeljijo na metodi verižne reakcije s polimerazo, mora biti v vzorcu vsaj 10 % tumorja;
- za testiranje z metodo sekvenciranja naslednje generacije je minimalna količina

20 %;
- za testiranje z metodo in situ hibridizacije mora biti v vzorcu vsaj 50 ohranjenih jeder tumorskih celic, ki se med seboj ne prekrivajo;
- za določitev statusa PD-L1 mora biti v vzorcu najmanj 100 viabilnih tumorskih celic.

Parafinski tkivni blok ali citološki vzorec s kopijo izvida pošljemo v laboratorij, ki opravi celotno testiranje vseh prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka. Pošiljanje vzorcev za testiranje prediktivnih biomarkerjev mora slediti priporočilom RSK za patologijo in sodno medicino SZD. Testiranje prediktivnih biomarkerjev z izdajo rezultatov mora biti izvedeno v 10 delovnih dneh po prejemu vzorca. Po končanem testiranju parafinski tkivni blok skupaj z rezultatom opravljenega testiranja vrnejo naročniku preiskave.

Testiranje se lahko izvede tudi za druge tipe pljučnega karcinoma po naročilu klinika, običajno po predhodni predstavitvi na multidisciplinarnem timskem sestanku.

Testiranje biomarkerjev pljučnega raka se lahko izvede tudi v vzorcih periferne krvi, govorimo o tekočinski biopsiji. Vzorec periferne krvi se zbere v posebni epruveti, ki omogoča hranjenje nukleinskih kislin. Priporočeno je uporabiti validirano metodo plazemskega testiranja, optimalno z isto, kot jo uporabljamo za testiranje v tkivnih ali celičnih vzorcih. S tekočinsko biopsijo izvedemo testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka primarno ob postavitvi diagnoze, ko zaradi neustrezne količine tumorskega vzorca ni možna izvedba testiranja v vzorcu tumorja. S testiranjem prediktivnih biomarkerjev v vzorcu tekočinske biopsije lahko spremljamo uspešnost tarčnega zdravljenja in predvsem odkrivamo pojav novih, rezistenčnih mutacij, ko pride do napredovanja bolezni ob tarčnem zdravljenju.[68]

Če vzorec ni primeren za testiranje prediktivnih biomarkerjev, je to treba navesti v izvidu. Testiranje prediktivnih biomarkerjev mora biti izvedeno skladno z mednarodnimi priporočili.

Smiselno je uvesti multidisciplinarne timske sestanke za pogovor o rezultatih večpanelnega testiranja prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka z metodo sekvenciranja naslednje generacije, kjer se razpravlja o optimalnih možnostih za redke molekularne spremembe.

3.5. Citološki in histološki protokol izvida

Citološki vzorci in male biopsije

1. Navedemo mesto odvzema in vrsto posega (način primarnega vzorčenja).
2. Histološka tipizacija sledi novi terminologiji, prilagojeni za male biopsije in

citološke vzorce klasifikacije SZO 2021.[63] Samo v teh vzorcih uporabljamo diagnostični termin nedrobnocelični karcinom brez natančnejše opredelitve (karcinom, ki nima jasno izraženih morfoloških in imunofenotipskih znakov žlezne ali ploščatocelične diferenciacije). V primerih, ko na osnovi rutinske morfološke ocene ni jasno izraženih znakov žlezne ali ploščatocelične diferenciacije, vendar imunohistokemično potrdimo žlezni (TTF1+) ali ploščatocelični (p40+) imunofenotip, karcinom diagnosticiramo kot nedrobnocelični karcinom, verjetno adenokarcinom ali ploščatocelični karcinom.

3. Navedene morajo biti opravljene dodatne metode (npr. imunohistokemija) z rezultati.
4. Če je izvedeno testiranje prediktivnih biomarkerjev, rezultate navedemo in interpretiramo.

Kirurški vzorci

Za izvid kirurških vzorcev je priporočeno slediti sprejetemu mednarodnemu protokolu za strukturiran izvid.[69]

1. Opredelimo lego tumorja.
2. Navedemo oddaljenost tumorja od najbližje resekcijske ploskve. Pri perifernih tumorjih in večjih centralnih tumorjih je pomembna oddaljenost od visceralne plevre. Pri klinasti/robni resekciji in segmentektomiji navedemo oddaljenost tumorja od parenhimske resekcijske ploskve.
3. Če tumor zajema več kot en reženj, to navedemo.
4. Velikost tumorja je njegov največji premer, ki ga izmerimo v mm. Velikost tumorja določimo v fiksiranem vzorcu. Pri mikroskopskem pregledu upoštevamo velikost invazivnega dela tumorja, če gre za invazivni nemucinozni adenokarcinom. V tem primeru navedemo obe velikosti (celotni tumor, invazivni del tumorja). Pri tem nam je lahko v pomoč primerjava z velikostjo tumorja, izmerjenega s slikovnodiagnostičnimi metodami (npr. CT).
5. Navedemo morebitno intraalveolarno širjenje tumorja.
6. Atelektaza in/ali obstrukcijski pnevmonitis sta pogosti spremembi distalno v pljučih pri centralnih tumorjih. Obseg omenjenih sprememb zabeležimo.
7. Histološka tipizacija sledi klasifikaciji SZO 2021 pljučnih tumorjev.[63] Za diagnozo ploščatoceličnega karcinoma je obvezna prisotnost keratina, poroženevanja in/ali medceličnih stikov. Pri adenokarcinomu mora biti prepričljivo izražena žlezna morfološka diferenciacija, kar pomeni ustrezen vzorec rasti (lepidični, acinarni, papilarni, mikropapilarni, kribriformni, solidni z mucinsko produkcijo: > 5 celic z intracitoplazemskimi vakuolami v dveh zaporednih poljih visoke povečave). Pri adenokarcinomih obvezno navedemo vse morfološke vzorce rasti v 5-odstotnih deležih. Vzorci rasti so osnova za določitev tumorskega gradusa pri invazivnem nemucinoznem adenokarcinomu, drugih karcinomov ne gradiramo. Pozorni smo na prisotnost in obseg invazije pri

lepidičnem vzorcu rasti. Za diagnozo nevroendokrinih tumorjev potrebujemo imunohistokemični dokaz nevroendokrinega fenotipa.

8. Odnos do visceralne plevre je prognostično pomemben. S tumorjem preraščena visceralna plevra ali zajeta parietalna plevra pomenita višji T.
9. Lokalna invazija v sosednje anatomske strukture mora biti navedena (parietalna plevra, prsna stena, velike žile, perikard, srčni preddvor, prepona, mediastinalno maščevje).
10. Satelitni tumorski noduli (T3) so tumorski depoziti v istem režnju kot primarni tumor in so od njega oddaljeni več kot 5 mm. Tumorski depoziti z enako morfologijo, imunofenotipom in molekularnim profilom v drugem režnju na isti strani (T4) ali v drugem pljučnem krilu (M1a) štejejo za zasevke. Pri sinhronih tumorjih določimo stadij TNM za vsakega posebej.
11. Pri neoadjuvantnem zdravljenju je v reseciranem vzorcu tumorja treba določiti delež ohranjenega vitalnega tumorja v ležišču tumorja. Temu ustrezno mora biti prilagojeno vzorčenje tumorja. Stadij TNM na koncu izvida izrazimo z yp. Pri popolnem odgovoru (ni ohranjenega vitalnega tumorja v resektatu) je stadij ypT0.
12. Širjenje tumorja v bezgavke določa stadij N. Bolj kot število s tumorjem zaseženih bezgavk je pomembna navedba zasežene bezgavčne lože/regije. S tumorjem neposredno zajeta bezgavka (običajno intrapulmonalna) šteje kot pozitivna. Če z nemorfološkimi metodami (običajno imunohistokemično) dokažemo izolirane tumorske celice ali skupke tumorskih celic velikosti < 0,2 mm, je stadij N0. Pomembno je navesti širjenje tumorja prek bezgavčne ovojnice.
13. Resekcijske ploskve vključujejo bronh in žilo, pogosto pljučni parenhim, ter pri dodatnih resekcijah še prsno steno in mediastinum.
14. Če v vzorcu reseciranega tumorja izvedemo testiranja prediktivnih biomarkerjev, rezultat navedemo v izvidu in ga interpretiramo.
15. Upoštevamo SNOMED kodiranje in veljavno TNM-klasifikacijo.

Literatura

1. Vinas F, Ben Hassen I, et al. Delays for diagnosis and treatment of lung cancers: a systematic review. Clin Respir J. 2016; 10: 267–271.
2. Triller N, Bereš V, Rozman A. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer: Can the period between the onset of symptoms and the diagnosis and treatment be shortened? Zdravniški vestnik 2010; 79: 618–622.
3. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, et al. Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018; 16: 412–441.
4. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, et al. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013; 143: e1S-e29S.
5. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011; 365: 395–409.
6. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, et al. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013; 143: e121S-e141S.
7. Del Giudice ME, Young SM, Vella ET, et al. Systematic review of guidelines for the management of suspected lung cancer in primary care. Can Fam Physician. 2014; 60: e395-404.
8. Sheard S, Moser J, Sayer C, et al. Lung Cancers Associated with Cystic Airspaces: Underrecognized Features of Early Disease. Radiographics. 2018; 38: 704–717.
9. Padovani B, Mouroux J, Seksik L, et al. Chest wall invasion by bronchogenic carcinoma: evaluation with MR imaging. Radiology. 1993; 187: 33–38.
10. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. Radiology. 1991; 178: 705–713.
11. Purandare NC, Kulkarni AV, Kulkarni SS, et al. ^{18}F-FDG PET/CT-directed biopsy: does it offer incremental benefit? Nucl Med Commun. 2013; 34: 203–210.
12. Bilsky MH, Vitaz TW, Boland PJ, et al. Surgical treatment of superior sulcus tumors with spinal and brachial plexus involvement. J Neurosurg. 2002; 97: 301–309.
13. Dartevelle P, Macchiarini P. Surgical management of superior sulcus tumors. Oncologist. 1999; 4: 398–407.
14. El-Sherief AH, Lau CT, Wu CC, et al. International association for the study of lung cancer (IASLC) lymph node map: radiologic review with CT illustration. Radiographics. 2014; 34: 1680–1691.
15. Dales RE, Stark RM, Raman S. Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis. Am Rev Respir Dis. 1990; 141: 1096–1101.
16. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, et al. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s-meta-analytic comparison of PET and CT. Radiology. 1999; 213: 530–536.
17. Štupnik T. Kirurško zdravljenje pljučnega raka. Prva šola pljučnega raka. Prispevek na konferenci; 68-76. Onkološki inštitut Ljubljana; Ljubljana 2015.
18. Shingyoji M, Nakajima T, Yoshino M, et al. Endobronchial ultrasonography for positron emission tomography and computed tomography-negative lymph node staging in non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2014; 98: 1762–1767.
19. Herth FJ, Krasnik M, Kahn N, et al. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine- needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. Chest. 2010; 138: 790–794.
20. Ong P, Grosu H, Eapen GA, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for systematic nodal staging of lung cancer in patients with N0 disease by computed tomography and integrated positron emission tomography-computed tomography. Ann Am Thorac Soc. 2015; 12: 415–419.

21. Steinfort DP, Siva S, Leong TL, et al. Systematic Endobronchial Ultrasound-guided Mediastinal Staging Versus Positron Emission Tomography for Comprehensive Mediastinal Staging in NSCLC Before Radical Radiotherapy of Non-small Cell Lung Cancer: A Pilot Study. Medicine (Baltimore). 2016; 95: e2488.
22. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013; 143: e211S-e250S.
23. Wu Y, Li P, Zhang H, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. Int J Cancer. 2013; 132: E37-47.
24. Boland GW, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M, et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. Radiology. 2011; 259: 117–126.
25. Qu X, Huang X, Yan W, et al. A meta-analysis of (18)FDG-PET-CT, (18)FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. Eur J Radiol. 2012; 81:1007–1015.
26. Bury T, Barreto A, Daenen F, et al. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. Eur J Nucl Med. 1998; 25: 1244–1247.
27. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013; 143: e142S-e165S.
28. Mondoni M, Carlucci P, Di Marco F, et al. Rapid on-site evaluation improves needle aspiration sensitivity in the diagnosis of central lung cancers: a randomized trial. Respiration. 2013; 86: 52–58.
29. Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJ, et al. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial. Eur Respir J. 2012; 39: 685–690.
30. 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: 910–919.
31. Bugalho A, Ferreira D, Eberhardt R, et al. Diagnostic value of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for accessible lung cancer lesions after non-diagnostic conventional techniques: a prospective study. BMC Cancer. 2013; 13: 130.
32. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. Chest. 2012; 142: 385–393.
33. Eberhardt R, Anantham D, Ernst A, et al. Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176: 36–41.
34. Steinfort DP, Bonney A, See K, et al. Sequential multimodality bronchoscopic investigation of peripheral pulmonary lesions. Eur Respir J. 2016; 47: 607–614.
35. Ali MS, Trick W, Mba BI, et al. Radial endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: A systematic review and meta-analysis. Respirology. 2017; 22: 443–453.
36. Khandhar SJ, Bowling MR, Flandes J, et al. Electromagnetic navigation bronchos copy to access lung lesions in 1,000 subjects: first results of the prospective, multicenter NAVIGATE study. BMC Pulm Med. 2017; 17: 59.
37. Triller N, Dimitrijevic J, Rozman A. A comparative study on endobronchial ultrasound-guided and fluoroscopic-guided transbronchial lung biopsy of peripheral pulmonary lesions. Respir Med. 2011; 105 Suppl 1: S74-77.
38. Asano F, Ishida T, Shinagawa N, et al. Virtual bronchoscopic navigation without X-ray fluoroscopy to diagnose peripheral pulmonary lesions: a randomized trial. BMC Pulm Med. 2017; 17: 184.
39. Maekura T, Sugimoto C, Tamiya A, et al. Combination of virtual bronchoscopic navigation, endobronchial ultrasound, and rapid on-site evaluation for diagnosing small peripheral pulmonary lesions: a prospective phase II study. J Thorac Dis. 2017; 9: 1930–1936.
40. Ost DE, Ernst A, Lei X et al. Diagnostic yield and complications of bronchoscopy for peripheral

lung lesions. Results of the Acquire Registry. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193: 68–77.
41. Wang C, Li X, Zhou Z, et al. Endobronchial ultrasonography with guide sheath versus computed tomography guided transthoracic needle biopsy for peripheral pulmonary lesions: a propensity score matched analysis. J Thorac Dis. 2016; 8: 2758–2764.
42. Han Y, Kim HJ, Kong KA, et al. Diagnosis of small pulmonary lesions by transbronchial lung biopsy with radial endobronchial ultrasound and virtual bronchoscopic navigation versus CT-guided transthoracic needle biopsy: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018; 13: e0191590.
43. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, et al. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. Ann Intern Med. 2011; 155 (3): 137–144.
44. Werner et al, The value of US guided biopsy of PET positive supraclavicular LN. BMC medical imaging 2017; 17: 41.
45. Rozman A, Camlek L, Marc-Malovrh M, et al. Rigid versus semi-rigid thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease: a randomized pilot study. Respirology. 2013 May; 18(4): 704–10.
46. Rahman NM, Ali NJ, Brown G, et al.; British Thoracic Society Pleural Disease Guideline Group. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax 2010; 65 (Suppl. 02) ii54-ii60.
47. Colt HG. Thoracoscopy. A prospective study of safety and outcome. Chest 1995; 108 (02) 324–329.
48. 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: e166S-e190S.
49. Puente-Maestu L, Villar F, Gonzalez-Casurran G, et al. Early and long-term validation of an algorithm assessing fitness for surgery in patients with postoperative FEV(1) and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide < 40%. Chest. 2011; 139: 1430–1438.
50. Ferguson MK, Watson S, Johnson E, et al. Predicted postoperative lung function is associated with all-cause long-term mortality after major lung resection for cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2014; 45: 660–664.
51. Ha D, Mazzone PJ, Ries AL, et al. The Utility of Exercise Testing in Patients with Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016; 11: 1397–1410.
52. Le Roux PY, Leong TL, Barnett SA, et al. Gallium-68 perfusion positron emission tomography/computed tomography to assess pulmonary function in lung cancer patients undergoing surgery. Cancer Imaging. 2016; 16: 24.
53. Taylor MD, LaPar DJ, Isbell JM, et al. Marginal pulmonary function should not preclude lobectomy in selected patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014; 147: 738–744; Discussion 744–746.
54. Salati M, Brunelli A. Risk Stratification in Lung Resection. Curr Surg Rep. 2016; 4: 37.
55. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur Respir J. 2009; 34: 17-41.
56. Brunelli A, Refai MA, Salati M, et al. Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. Eur J Cardiothorac Surg. 2006; 29: 567–570.
57. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, et al. Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. Chest. 2009; 135: 1260–1267.
58. Giordano A, Calcagni ML, Meduri G, et al. Perfusion lung scintigraphy for the prediction of postlobectomy residual pulmonary function. Chest. 1997; 111: 1542–1547.
59. Wernly JA, DeMeester TR, Kirchner PT, et al. Clinical value of quantitative ventilation-perfusion lung scans in the surgical management of bronchogenic carcinoma. J Thorac

Cardiovasc Surg. 1980; 80: 535–543.
60. Thomas DC, Blasberg JD, Arnold BN, et al. Validating the Thoracic Revised Cardiac Risk Index Following Lung Resection. Ann Thorac Surg. 2017; 104: 389–394.
61. Brunelli A, Varela G, Salati M, et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. Ann Thorac Surg. 2010; 90: 199–20.
62. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation. 1999; 100: 1043–1049.
63. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 5.
64. 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. Arch Pathol Lab Med. 2018 Mar; 142(3): 321–346.
65. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, et al. Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2019 Mar; 14(3): 377–407.
66. Travis WD, Dacic S, Wistuba I, et al. IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens After Neoadjuvant Therapy. J Thorac Oncol. 2020 May; 15(5): 709–740.
67. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2020 Nov; 31(11): 1491–1505.
68. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, et al. Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Consensus Statement from the IASLC. J Thorac Oncol. 2021 Oct; 16(10): 1647–1662.
69. Butnor KJ, Calabrese F, Chou T-Y, et al. (2022). Lung Cancer Histopathology Reporting Guide 4rd edition. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. ISBN: 978-1-925687-04-0.

III. ZDRAVLJENJE

1. NEDROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK

1.1. Lokalno omejena bolezen (stadija I in II)

Obravnavo bolnikov z lokalno omejenim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDPR) prikazuje Algoritem 3.

1.1.1. Operativno zdravljenje

Najučinkovitejše zdravljenje lokalno omejenega nedrobnoceličnega pljučnega raka je kirurška odstranitev z odstranitvijo anatomske enote pljuč.[1] Čeprav je osnovni cilj operacije ozdravitev bolnika, moramo bolniku ohraniti čim več neprizadetega parenhima pljuč. S tem zmanjšamo možnost pooperativnih zapletov, omogočimo boljšo kakovost življenja po operaciji, dolgoročno pa pustimo več možnosti za zdravljenje morebitnih novih NDPR, ki se pri teh bolnikih pojavljajo z incidenco 2–4 % letno.[2]

- Standardna operacija je odstranitev pljučnega režnja (lobektomija) z odstranitvijo bezgavk v medpljučju.
- Pri tumorjih s premerom ≤ 2 cm (stadija T1aN0 in T1bN0) lahko dosežemo enako dobro ali celo boljše preživetje, če namesto celotnega pljučnega režnja odstranimo le prizadeti segment pljuč – anatomska segmentna resekcija pljuč.[3] Pri tem moramo zagotoviti varnostni rob, ki meri vsaj dva premera tumorja. Anatomska segmentna resekcija pljuč je tudi metoda izbora pri GGO-lezijah, minimalno invazivnih adenokarcinomih ter pri adenokarcinomih in situ.[4]
- Odstranitev celotnega pljučnega krila ali pnevmonektomija ima nekajkrat večjo pooperativno smrtnost kot lobektomija pljuč. Bolniki po pnevmonektomiji čutijo dolgoročne posledice, zato je priporočljiva le v izjemnih primerih. Pri bolnikih z zgodnjim stadijem bolezni lahko skoraj vedno ohranimo sosednji – neprizadeti reženj, in sicer z rokavasto resekcijo lobarnega bronhija in/ali arterije ali pa z bronhoplastiko in/ali angioplastiko pljučne arterije, ki se je izkazala za enako onkološko učinkovito kot pnevmonektomija.
- Kakršnekoli neanatomske – t. i. klinaste resekcije pri NDPR niso ustrezne, saj z onkološkega stališča niso dovolj radikalne in pomenijo trikrat večje tveganje za lokalno ponovitev bolezni in za 30 % povečajo umrljivost operirancev po petih letih.[5]

Cilj kirurškega zdravljenja je vedno odstranitev tumorskega tkiva v celoti. Kadar obstaja najmanjši sum, da je s tumorjem zajet resekcijski rob, je nujna intraoperativna histološka preiskava (t. i. zmrzli rez) in dodatna resekcija ob pozitivnem robu. Za oddaljenost tumorja od resekcijskega roba bronha ni jasnih

priporočil. V preteklosti so priporočali > 19-milimetrsko oddaljenost tumorja od bronhialnega resekcijskega roba, pozneje pa so odkrili, da ni bistvene razlike, če so mejo postavili na > 15 mm ali na > 10 mm.[6]

Pri lokalno omejeni bolezni lahko dosežemo najboljši rezultat, če poseg opravimo na minimalno invaziven način, z videotorakoskopsko (VATS, angl. *Video Assisted Thoracoscopic Surgery*) ali robotsko operacijo (RATS, angl. *Robotic Assisted Thoracoscopic Surgery*), saj povzročijo manjšo pooperativno bolečino, manj perioperativnih zapletov, skrajšajo čas hospitalizacije in rehabilitacije.[7, 8] V centrih, v katerih nimajo dovolj izkušenj z minimalno invazivno kirurgijo pljučnega raka, lahko zelo podobne rezultate dosežejo tudi skozi 5–10 cm dolgo anterolateralno torakotomijo z ohranitvijo mišic m. pectoralis in m. latissimus dorsi, vendar pa izbira kirurške tehnike ne sme imeti nikakršnega vpliva na obseg resekcije, onkološko radikalnost ali na trajanje posega.

Pomemben del operacije pljučnega raka je tudi odstranitev bezgavk v pljučih in medpljučju, ki omogoči natančno določitev stadija bolezni in vpliva na izbiro dodatnega zdravljenja po operaciji.

Pri lokalno omejeni bolezni sta enako učinkoviti metodi odstranitve bezgavk:
- disekcija – popolna izpraznitev bezgavčne regije;
- sistematično vzorčenje – odstranitev vsaj ene bezgavke iz bezgavčne regije.

Pri tem moramo odstraniti bezgavke iz najmanj šestih bezgavčnih regij, izmed katerih morajo biti vsaj tri mediastinalne, vključno s subkarinalno regijo.[9] Randomizirane kontrolne raziskave, ki so ocenjevale terapevtsko vlogo disekcije bezgavk v medpljučju, niso odkrile prednosti pri petletnem preživetju bolnikov v primerjavi s sistematičnim vzorčenjem.[10]

1.1.2. Dopolnilno (adjuvantno/neoadjuvantno) sistemsko zdravljenje

Kemoterapija

Adjuvantna kemoterapija na osnovi platine zmanjša tveganje smrti pri bolnikih z operabilnim NDPR po radikalni operaciji ali radikalni operaciji in obsevanju za okoli 5 %. To so potrdile prospektivne randomizirane klinične raziskave in tudi dve zaporedni metaanalizi.[11]

Izsledki randomiziranih kliničnih raziskav in metaanaliz so potrdili značilno dobrobit adjuvantne kemoterapije pri bolnikih s prizadetimi bezgavkami in pri bolnikih s prvotnim tumorjem ≥ 4 cm, ne glede na starost bolnikov (do 75 let), splošno stanje zmogljivosti po lestvici WHO (PS po WHO) do 2 in patohistološki tip NDPR.

Največ podatkov o učinkovitosti in varnosti adjuvantne kemoterapije je na voljo za shemo cisplatin/vinorelbin. Pri adjuvantnem zdravljenju pa so bile preučevane tudi druge cisplatin vsebujoče kemoterapevtske sheme. Podanaliza velike prospektivne randomizirane klinične raziskave je pokazala primerljivo učinkovitost shem s cisplatinom in z docetakselom, s cisplatinom in z gemcitabinom ter s cisplatinom in pemetreksedom (samo za neploščatocelični rak) v primerjavi s cisplatinom in z vinorelbinom.[12]

Neoadjuvantna kemoterapija na osnovi cisplatina po podatkih metaanalize prav tako zmanjša tveganje ponovitve bolezni pri bolnikih z operabilnim NDPR, in sicer za okoli 5 %.[11]

Podatki o učinkovitosti in varnosti adjuvantne in neoadjuvantne kemoterapije v glavnem temeljijo na uporabi kemoterapije na osnovi cisplatina, medtem ko je za karboplatin zelo malo podatkov.

Adjuvantna in neoadjuvantna kemoterapija sta pri bolnikih s pljučnim rakom (starostna struktura, spremljajoče bolezni, socialni status itn.) povezani z visokim tveganjem zapletov in tudi smrti zaradi kemoterapije.[13] Zato je treba tveganja in dobrobiti (neo)adjuvantne kemoterapije pri vsakem bolniku individualno skrbno pretehtati. Posredna primerjava učinkovitosti adjuvantne in neoadjuvantne kemoterapije ni pokazala pomembnih razlik v celokupnem preživetju.[14, 15]

Pri neradikalni operaciji upoštevamo priporočila za zdravljenje lokalno napredovale bolezni.

Tarčna terapija

Adjuvantno zdravljenje z osimertinibom je pri bolnikih z NDPR s potrjenimi aktivirajočimi mutacijami *EGFR,* del19 in L858R, po radikalni operaciji z adjuvantno kemoterapijo ali brez nje, patološkega stadija IB-IIIA, značilno zmanjšalo tveganje za ponovitev bolezni oziroma smrt za 80 %. Absolutna dobrobit dopolnilnega zdravljenja z osimertinibom v dveletnem preživetju brez bolezni znaša 37 % (Evropsko združenje za internistično onkologijo – lestvica klinične učinkovitosti sistemskega zdravljenja – ESMO-MCBS A).[16]

Zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT)

Klinična raziskava faze 3 je pokazala, da pri bolnikih z NDPR, kliničnega stadija IB-IIIA, neoadjuvantno zdravljenje kombinacije ZINT (nivolumab) s kemoterapijo na osnovi platine poveča delež patoloških pomembnih odgovorov (angl. - major; manj kot 10 % vitalnega tkiva) v primerjavi s kemoterapijo. Podatkov, ali se to pretvori tudi v dobrobit preživetja, še ni.[17, 18]

Adjuvantno zdravljenje z ZINT atezolizumabom po radikalni resekciji in adjuvantni kemoterapiji NDPR, patološkega stadija IB-IIIA in s prisotno

izraženostjo PD-L1 na tumorskih celicah, je v klinični raziskavi faze 3 za 34 % značilno zmanjšalo tveganje za ponovitev bolezni oziroma smrt v primerjavi z najboljšim podpornim zdravljenjem.[19] V skupini bolnikov po radikalni resekciji in adjuvantni kemoterapiji NDPR, z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (stadij II-IIIA), brez prisotnosti aktivirajočih mutacij *EGFR* ali preureditve *ALK*, z izraženostjo PD-L1 ≥ 50 % na tumorskih celicah, je atezolizumab za 57 % značilno zmanjšal tveganja za ponovitev bolezni ali smrt v primerjavi z najboljšim podpornim zdravljenjem.[19]

Povzetek priporočil

- Pred odločitvijo o adjuvantni kemoterapiji je treba pri vsakem posameznem bolniku skrbno pretehtati dobrobit in mogoča tveganja dopolnilne kemoterapije.
- Adjuvantna kemoterapija na osnovi cisplatina se priporoča pri bolnikih z NDPR patološkega stadija II in IIIA po 8. klasifikaciji TNM.
- Priporočajo se štirje ciklusi kemoterapije s cisplatinom v kombinaciji z vinorelbinom, gemcitabinom, docetakselom ali pemetreksedom (slednji le pri neploščatoceličnem raku).
- Ob kontraindikaciji za cisplatin se lahko uporabi karboplatin.
- Pri operabilnem stadiju ni razlike med adjuvantno oz. neoadjuvantno kemoterapijo.
- Adjuvantno zdravljenje z atezolizumabom se priporoča bolnikom po radikalni resekciji NDPR in adjuvantni kemoterapiji, z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (stadij II–IIIA), katerih tumorji izražajo PD-L1 ≥ 50 % in nimajo izraženih aktivirajočih mutacij *EGFR* ali preureditev *ALK*.
- Adjuvantno zdravljenje z osimertinom se priporoča bolnikom po radikalni resekciji NDPR, s prisotnimi aktivirajočimi mutacijami *EGFR* (delecija v eksonu 19 ali substitucija L858R v eksonu 21), patološkega stadija IB-IIIA.

1.1.3. Pooperativno obsevanje

Pri bolnikih v stadijih I in II pooperativno obsevanje (PORT, angl. *Postoperative Radiotherapy*) ni indicirano. V literaturi je opisana možnost lokalnih ponovitev 5–20 %.[20] Pri bolnikih, pri katerih pri operaciji niso našli bezgavk, zajetih s tumorskim tkivom (pN0) ali so bile zajete le hilarne in/ali intrapulmonalne bezgavke (N1), PORT ni indicirano, saj se je v raziskavah in metaanalizi pokazalo, da obsevanje pri teh bolnikih vodi v krajše preživetje.[21, 22] Ob nepopolni resekciji (R 1 – mikroskopski ostanek ali R 2 – makroskopski ostanek), ko reoperacija ni mogoča, pa je PORT indicirano.[23]

1.1.4. Stereotaktično obsevanje tumorjev pljuč

Stereotaktično obsevanje tumorjev pljuč (SBRT, angl. *Stereotactic Body Radiation Therapy*) uporabljamo v zgodnjem stadiju NDPR pri tumorjih velikosti do 5 cm, izjemoma tudi pri večjih, brez prizadetih bezgavk (N0), kadar operacija ni mogoča zaradi medicinskih kontraindikacij ali odklonitve bolnika. Podatki randomizirane raziskave faze 3 kažejo signifikantno izboljšano lokalno kontrolo bolezni pri bolnikih v stadiju I, zdravljenih s SBRT, v primerjavi s konvencionalno frakcioniranim radikalnim obsevanjem.[24] Po nekaterih podatkih s SBRT-tehniko obsevanja dosežemo tudi primerljivo lokalno kontrolo in preživetje bolnikov kot z lobektomijo.[25-31] Kombinirana analiza dveh randomiziranih raziskav (ki nista zaključili vključevanja), ki sta primerjali SBRT in lobektomijo pri operabilnih bolnikih, je pokazala manjšo toksičnost in daljše preživetje v skupini zdravljenih s SBRT v primerjavi z lobektomijo.[32] Analiza ni podala dovolj trdnih dokazov, da bi obsevanje s SBRT-tehniko nadomestilo standardno zdravljenje z lobektomijo.

SBRT je indicirano tudi pri citološko ali histološko nepotrjenem tumorju v pljučih, če diagnostični postopek življenjsko ogroža bolnika in je na ^{18}F-FDG PET CT opisano patološko kopičenje v tumorju ali pa potrdimo rast tumorja na osnovi vsaj dveh zaporednih CT-preiskav.[33]

Načrtovanje obsevanja s SBRT-tehniko

Za načrtovanje SBRT-obsevanja uporabljamo štiridimenzionalno računalniško tomografijo (4D CT) in posebne tehnike imobilizacije. Med izvajanjem obsevanja lego tumorja preverjamo neposredno pred obsevanjem in po njem.

Odmerek obsevanja predpišemo tako, da upoštevamo tveganja za toksičnost na zdrava tkiva in v vsakem posameznem primeru uporabimo najprimernejšo frakcionacijo. Odmerek in frakcionacija morata biti takšna, da je biološko ekvivalentni odmerek (BED) večji od 100 Gy. V veliki japonski retrospektivni raziskavi so pokazali, da so tako obsevani bolniki imeli lokalno kontrolo bolezni v 83 %, bolniki, ki so prejeli manj kot 100 Gy, pa le v 36 %.[27]

Uporabljamo naslednje frakcionacije: 25–34 Gy v eni frakciji, 15–18 Gy x 3 frakcije, 12 Gy x 4 frakcije, 11 Gy x 5 frakcij, 10 Gy x 5 frakcij ali 7,5 Gy x 8 frakcij.[25-31, 34, 35]

Kadar obsevanje s SBRT-tehniko ni izvedljivo, pride v poštev konvencionalno frakcionirano obsevanje (30–33 frakcij po 2 Gy) ali pa hipofrakcionirano obsevanje (možne različne frakcionacije, npr. 15 x 4 Gy, 20–24 x 2,75 Gy itd.).[36]

1.2. Lokalno napredovala bolezen (stadij III)

Obravnavo bolnikov z lokalno napredovalim nemetastatskim NDPR prikazuje Algoritem 4.

1.2.1. Operativno zdravljenje

Bolnike z lokalno napredovalim NDPR zdravimo z multimodalnim zdravljenjem – kirurški poseg v kombinaciji z neoadjuvantno ali adjuvantno kemoterapijo in obsevanjem, ki ga načrtuje multidisciplinarni konzilij, pri čemer je cilj kirurškega zdravljenja vedno odstranitev tumorskega tkiva v celoti ne glede na stadij bolezni.[37] Odločitev o obsegu operacije naj bo pri večini bolnikov sprejeta že med predoperativnim načrtovanjem; v nekaterih primerih lahko kirurg napravi tudi eksploracijo prsnega koša, tj. torakoskopsko ali skozi torakotomijo, ter se šele takrat odloči, ali je tumor odstranljiv, in nadaljuje resekcijo.

Za pnevmonektomijo pri tumorjih stadija N2 so rezultati kliničnih raziskav nasprotujoči; nekateri podatki kažejo na povečano pooperativno smrtnost, druge raziskave pa tega niso potrdile.[38-40]

Predoperativno opredeljeni dejavniki, ki prispevajo k upravičenosti kirurškega zdravljenja lokalno napredovalih tumorjev:[41]

- infiltriranost največ ene mediastinalne bezgavčne regije N2 (angl. *single station*), neinfiltriranost bezgavk regije N1 (angl. *skip N2*) in odsotnost preraščanja bezgavčne kapsule – bezgavke neinfiltrativnega tipa (angl. *nonbulky, noninfiltrative*);
- regres infiltriranosti mediastinalnih bezgavk po neoadjuvantnem zdravljenju;
- zmanjšanje tumorja pljuč po neoadjuvantnem zdravljenju.

Nepričakovana ali naključno odkrita infiltracija mediastinalnih bezgavk pomeni prisotnost maligne bolezni v bezgavkah regije N2, ki je bila naključno odkrita intraoperativno z zmrzlim rezom ali ob dokončnem patohistološkem pregledu. Najpomembnejši dejavnik, ki je tudi ključen za odločitev o nadaljevanju operativnega posega, je operaterjeva ocena o možnosti radikalne resekcije na ravni primarnega tumorja pa tudi na ravni mediastinalnih bezgavk. Če radikalna resekcija ni izvedljiva, priporočajo prekinitev operacije, saj je predvideno petletno preživetje nižje od 5 %.[41-43]

Vraščanje tumorja v sosednje organe in strukture zahteva izvedbo zahtevnejših kirurških posegov.[44] Pri tem je odločitev o izvedljivosti predvsem odvisna od kirurga. Med absolutne kontraindikacije za operativno zdravljenje štejemo oddaljene zasevke, karcinozo plevre, infiltriranost požiralnika, levega atrija, traheje, brahialnega živčnega pleteža nad živčno korenino prvega prsnega vretenca (Th1) in bolezen N3.[45, 46] Relativne kontraindikacije pa so infiltriranost perikarda, vretenc, zajetost velikih žil, zgornje votle vene – resekcija je v teh primerih

izvedljiva, vendar je potreben zapleten kirurški poseg, ki pogosto zahteva sodelovanje kirurgov različnih strok.[47, 48]

1.2.2. Dopolnilno (adjuvantno/neoadjuvantno) sistemsko zdravljenje lokalno napredovale bolezni

Veljajo priporočila kot za dopolnilno zdravljenje lokalno omejene bolezni (stadija I, II), glejte poglavje 1.1.2.

1.2.3. Radikalno obsevanje

Radikalno obsevanje ima pri večini bolnikov v lokalno napredovalem stadiju pljučnega raka ključno vlogo pri zdravljenju. Za radikalno obsevanje se lahko odločimo tudi pri bolnikih z oligometastatsko boleznijo (stadij IV).

Minimalni standard za radikalno obsevanje pljuč predstavljata uporaba CT-simulatorja in tridimenzionalna (3D) konformna tehnika obsevanja. Pri večini bolnikov pa uporabljamo naprednejše tehnike, kot so intenzivno modulirano obsevanje (IMRT, angl. *Intensity-Modulated Radiotherapy*), volumetrična modulirana ločna terapija (VMAT, angl. *Volumetric Arc Therapy*), slikovno vodeno obsevanje (IGRT, angl. *Image-Guided Radiation therapy*), 4D CT-simulacija in priprava na ^{18}F-FDG PET CT-simulatorju, ki omogočajo natančnejše obsevanje in manjšo toksičnost na okolna zdrava tkiva.[49, 50] Nekatere retrospektivne primerjave so pokazale tudi boljše preživetje bolnikov, ki so bili obsevani z uporabo simulatorja 4D CT in tehniko IMRT.[47]

1.2.3.1. Pooperativno obsevanje

Namen PORT je zmanjšati možnost lokalne ponovitve bolezni z uničenjem potencialnih tumorskih celic v kirurškem polju, robovih in regionalnih bezgavkah.

Bolniki s popolno resekcijo (R0)

Pri bolnikih s popolno resekcijo v stadiju IIIA PORT ni indicirano.
Randomizirana raziskava faze III, ki je primerjala bolnike s popolno reseciranimi tumorji (N2, R0) z ali brez PORT, je pokazala, da PORT omogoča za skoraj 50 % manj mediastinalnih ponovitev, vendar se triletno preživetje brez ponovitve bolezni statistično ni razlikovalo med obsevanimi in neobsevanimi bolniki (47 % proti 44 %).[51] Med bolniki, ki so imeli PORT, so poročali o več kardiopulmonalnih smrtih (16 %) kot pri bolnikih brez PORT (2 %) in tudi o več poznih kardiopulmonalnih toksičnostih. Večina bolnikov v raziskavi (89 %) je bila obsevana s 3D-konformno tehniko in le 11 % z modernejšo tehniko IMRT, kar bi lahko prispevalo k višji toksičnosti.

Bolniki z mikro- ali makroskopskim ostankom tumorja po operaciji (R1, R2)

PORT brez kemoterapije ali z njo je indicirano pri vseh bolnikih z R1, R2 resekcijo

v vseh stadijih operabilne bolezni, če reoperacija ni možna.[21, 23]

Pri bolnikih z visokim tveganjem za lokalno ponovitev bolezni (ypN2 in/ali R1/R2 resekcija) je metaanaliza 2016 pokazala, da PORT zmanjša tveganje s 33 % na 20 % v petih letih.[52]
Bolniki z visokim tveganjem za lokoregionalno ponovitev bolezni v literaturi niso enotno opredeljeni. Navedenih je več dejavnikov, ki povečujejo tveganje: primarni tumorji, večji kot 7 cm, tumorji s ploščatocelično histologijo, klinasta resekcija ali segmentektomija, zajetje visceralne plevre, več kot 20 % pozitivnih bezgavk ali več kot štiri pozitivne bezgavke, ekstrakapsularna invazija, negotov status resekcije (brez tumorja v resekcijskih robovih, vendar nepopolno vzorčenje bezgavk, najvišja odstranjena bezgavka zajeta s tumorskim tkivom, karcinom in situ v robu bronha, pozitivna plevralna lavaža).[22]

Priporočena kemoterapija je kombinacija cisplatina in etopozida, cisplatina in vinorelbina ali karboplatina in paklitaksela. Pri neploščatoceličnih rakih je mogoča tudi kombinacija platine in pemetrekseda.[23] Obsevanje je lahko sekvenčno ali konkomitantno, odločitev temelji na splošnem stanju bolnika in spremljajočih boleznih. Priporočene doze znašajo med 54 in 66 Gy po 1,8–2 Gy na frakcijo. Pred načrtovanjem obsevanja se zaradi strožjih restrikcij na zdrava tkiva priporoča testiranje pljučne funkcije.

1.2.3.2. Predoperativna kemoradioterapija

Pancoastovi tumorji

Za operabilne tumorje zgornje aperture/apeksov pljuč, ki se vraščajo v prsno steno (Pancoastovi tumorji), je optimalno zdravljenje operacija s predoperativno kemoradioterapijo. Priporočilo temelji na rezultatih več prospektivnih raziskav, kjer so s trimodalnim zdravljenjem, ki je vključevalo predoperativno kemoradioterapijo in sodobne kirurške pristope, dosegli visoke deleže radikalnih resekcij (68 do 94 %) ter petletno preživetje okoli 45–55 %.[53-55] Z bimodalnim zdravljenjem (operacija s pred- ali pooperativnim obsevanjem) so dosegali nekoliko nižje deleže radikalnih resekcij (okoli 60 %) in precej nižje preživetje (petletno 26–35 %).[48]

Operabilni bolniki v stadiju IIIA N2

Za bolnike v stadiju IIIA, ki imajo operabilno bolezen in omejeno prizadetost mediastinalnih bezgavk (ena regija, majhne bezgavke), prihaja v poštev operativno zdravljenje s predoperativno ali dopolnilno kemoterapijo, radikalna kemoradioterapija ali trimodalno zdravljenje, ki vključuje predoperativno kemoradioterapijo in kirurgijo (do obsega lobektomije). V randomizirani

prospektivni raziskavi, ki je primerjala trimodalen pristop z radikalno kemoradioterapijo pri takšnih bolnikih, so v roki s trimodalnim zdravljenjem ugotavljali daljši čas do progresa bolezni ter boljše celokupno preživetje v podskupini, ki je imela lobektomijo.[38] Raziskave, ki so primerjale predoperativno kemoterapijo in predoperativno kemoradioterapijo pri teh bolnikih, niso pokazale razlik v preživetju, so pa pokazale statistično značilno večje zmanjšanje tumorja in mediastinalnih bezgavk ter več kompletnih odgovorov v mediastinumu.[56] Poleg tega je bilo v skupini s kemoradioterapijo več R0 resekcij. Odločitev za trimodalno zdravljenje mora biti tako sprejeta v okviru multidisciplinarnega konzilija, kajti glede na objavljene podatke za zdaj ni popolnoma jasno, kateri bolniki imajo od tovrstnega pristopa največjo dobrobit.

1.2.3.3. Definitivna radioterapija

Za neoperabilne bolnike v stadiju II z zajetimi hilusnimi bezgavkami (IIB) in bolnike v stadiju III je standardno zdravljenje radikalna kemoradioterapija, ki omogoča daljše preživetje v primerjavi z radikalnim obsevanjem brez kemoterapije (dobrobit v dve- in petletnem preživetju 4 % in 2 %).[57]

Odločitev za zdravljenje s kemoradioterapijo mora biti sprejeta v okviru multidisciplinarnega konzilija, stadij bolezni pa potrjen s preiskavo ^{18}F-FDG PET CT.

Standardno zdravljenje za bolnike v dobrem stanju zmogljivosti brez pomembnih spremljajočih bolezni je sočasna kemoradioterapija. Zaporedna kemoradioterapija je primerno zdravljenje za bolnike, ki ne morejo tolerirati sočasne kemoradioterapije. Za obsevanje brez kemoterapije pa se odločimo pri bolnikih, ki zaradi starosti, slabega splošnega stanja zmogljivosti ali spremljajočih bolezni niso kandidati za kemoterapijo. Randomizirane prospektivne primerjave zaporednih in sočasnih režimov kemoterapije kažejo dobrobit v preživetju pri sočasnih režimih dajanja kemoterapije (5,7 % in 4,5 % v tri- in petletnem preživetju), kar je posledica boljše lokoregionalne kontrole bolezni (6 % po 3 in 5 letih) ob enakih stopnjah napredovanja z oddaljenimi zasevki. Ob tem je toksičnost na požiralnik pri sočasnih režimih višja (18 % gradus 3–4 radioezofagitis), pri zaporednih pa nižja (4 %). Pri toksičnosti na pljuča pa raziskave niso zaznale statistično pomembnih razlik.[58, 59]

Dodajanje uvodnih oz. konsolidacijskih ciklusov kemoterapije pri režimih sočasne kemoradioterapije v randomiziranih prospektivnih raziskavah ni podaljšalo preživetja. Pričakovano višja pa je bila toksičnost tovrstnih režimov.[60, 61] Kljub temu je pristop z uvodno kemoterapijo pred sočasno kemoradioterapijo marsikje v klinični uporabi iz logističnih razlogov. Tudi podatki slovenske prospektivne raziskave, kjer je bil ta pristop uporabljen na 106 bolnikih, kažejo dobre rezultate glede preživetja ob sprejemljivih stopnjah neželenih učinkov.[62, 63]
Bolniki, ki so zaključili radikalno kemoradioterapijo (zaporedno ali sočasno) in

nimajo progresa bolezni ter imajo izražen PD-L1 ≥ 1 %, zdravljenje nadaljujejo z ZINT, z zdravilom durvalumab, skupno eno leto ali do progresa bolezni oz. resnih neželenih učinkov. Prospektivna klinična raziskava faze 3 je pokazala, da so imeli bolniki, ki so konsolidacijsko prejemali durvalumab, 11,3 meseca daljše preživetje brez progresa bolezni in za 13,3 % boljše štiriletno preživetje kot bolniki, ki so konsolidacijsko prejemali placebo.[64-66]

Doze in režimi obsevanja

Običajno predpisana doza obsevanja pri režimih sočasne kemoradioterapije znaša 60–66 Gy v 30 do 33 frakcijah. Z dozami pod 60 Gy dosežemo slabšo lokalno kontrolo bolezni.[67]
Uporaba višjih doz se v shemah kemoradioterapije za zdaj ne priporoča zunaj kliničnih raziskav, kajti nedavno opravljena randomizirana raziskava, kjer so opravili primerjavo obsevalnih doz 60 Gy in 74 Gy, je pokazala slabše preživetje v roki z višjo obsevalno dozo.[68]

Pri režimih z uvodno kemoterapijo brez sočasne kemoterapije in pri obsevanjih brez kemoterapije je priporočena uporaba hipofrakcioniranih režimov obsevanja, ki nudijo krajše celokupno trajanje zdravljenja in po podatkih raziskav podobno preživetje kot konvencionalni režimi, vendar nekoliko več neželenih učinkov.[69]

Pri predoperativnih obsevanjih uporabljamo konvencionalno frakcionacijo po 1,8–2 Gy na frakcijo in običajno nekoliko nižje celokupne odmerke 45–54 Gy. Operacija mora slediti v 4–6 tednih.

Vrisovanje obsevalnih volumnov

V obsevalno polje vključimo primarni tumor in prizadete regionalne bezgavke, kot so opredeljeni ob izhodiščnih diagnostičnih preiskavah.

Elektivno vključevanje mediastinalnih bezgavk oz. bezgavčnih lož v obsevalno polje po podatkih doslej opravljenih raziskav nima vpliva na lokoregionalno kontrolo bolezni in na preživetje.[56, 70, 71]

Sistemska terapija

Kemoterapevtske sheme:

1) **Uvodna kemoterapija (1–3 cikle)**:
   - gemcitabin/cisplatin;
   - pemetreksed/cisplatin (neploščatocelični);
   - vinorelbin/cisplatin.

2) **Sočasna kemoterapija med obsevanjem**:
   - etopozid/cisplatin;
   - pemetreksed/cisplatin (neploščatocelični);

- paklitaksel/karboplatin;
- vinorelbin/cisplatin.

Opravljenih je bilo le malo prospektivnih raziskav, ki bi primerjale učinkovitost različnih kemoterapevtskih shem, uporabljenih sočasno oz. zaporedno z radioterapijo. Nekatere manjše raziskave nakazujejo boljše preživetje ob sočasni uporabi etopozida/cisplatina (E/C) v primerjavi s paklitakselom/karboplatinom (P/K) ob višjem deležu radioezofagitisa gradus 3 in manjšem deležu simptomatskega pneumonitisa pri E/C.[72] Nedavno opravljena sistemska primerjava izhodov 79 raziskav s sočasno E/C z raziskavami s P/K pa ni pokazala statistično značilnih razlik v deležu odgovorov, preživetju, v deležu radioezofagitisa gradus ≥ 3 ter simptomatskega pneumonitisa, več pa je bilo hematološke toksičnosti pri E/C.[73] Podobno v randomizirani prospektivni raziskavi faze 3, v kateri so primerjali sočasni shemi pemetreksed/cisplatin in E/C, niso odkrili razlik v preživetju.[74] Ob kontraindikaciji za cisplatin se lahko uporabi karboplatin.

1.2.3.4. Zdravljenje bolnikov z lokalno ponovitvijo bolezni po radikalnem obsevanju

Odločitev o zdravljenju postavi multidisciplinarni konzilij. Zdravljenje je odvisno od splošnega stanja bolnika, velikosti in lokacije recidiva/tumorja, časovnega intervala od primarnega zdravljenja in od že prejete celokupne obsevalne doze obsevanega področja in zdravih tkiv.

Radikalno ponovno obsevanje (reiradiacija) s konvencionalnim frakcioniranim obsevanjem

Radikalna reiradiacija je reševalno zdravljenje za bolnike z lokalnim recidivom ali novim primarnim tumorjem, ki niso primerni za operacijo. Doseže podobno lokalno kontrolo kot primarno obsevanje (po 2 letih 30–40 %) z višjo toksičnostjo.[75] Sočasna ali zaporedna kemoterapija podaljša preživetje brez oddaljenih zasevkov.[76]

Pogoji za radikalno reiradiacijo:[75, 77]

- PS po WHO ≤ 2;
- lokalna ali regionalna ponovitev ≥ 6 mesecev po primarnem zdravljenju;
- nov primarni tumor v področju že zdravljenega pljučnega tumorja;
- opravljene zamejitvene preiskave: CT prsnega koša, PET CT in MR ali CT CŽS;
- citološka potrditev recidiva, če je to mogoče.

Kontraindikacije za radikalno reiradiacijo:[77]

- PS po WHO 3–4;
- centralna lega;
- intersticijska bolezen pljuč.

Predpisana doza:[75]

- TD > 50 Gy (1,8–2 Gy dnevne doze) za NDPR; najpogosteje 54–66 Gy;
- TD > 40 Gy (1,8–2 Gy dnevne doze) za drobnocelični pljučni rak.

Glede na odločitev konzilija in presojo radioterapevtskega kolegija je mogoče sočasno ali zaporedno sistemsko zdravljenje.[75]

Radikalno ponovno obsevanje s SBRT-tehniko

Ponovno obsevanje lokalnega recidiva s SBRT-tehniko omogoča doseganje visoke lokalne kontrole (70–86 % po enem letu), s pomembno toksičnostjo, zato je primerna za ožji izbor bolnikov:[75]

- PS po WHO 0–1;
- periferni lokalni recidiv;
- nov primarni periferni tumor.

SBRT reiradiacija je kontraindicirana pri centralnih pljučnih tumorjih in ob nedoseženih omejitvah na kritične organe. Predpisano dozo in frakcionacijo določi radioterapevtski kolegij za zdravljenje pljučnih tumorjev. Obsevanje poteka po protokolu za stereotaktično obsevanje pljučnih tumorjev.

Paliativno ponovno obsevanje prsnega koša

Ponovno paliativno obsevanje je indicirano za kontrolo simptomov bolezni in izboljšanje kakovosti življenja.[75] Najpogosteje je indicirano pri hemoptizi, sindromu zgornje vene kave, kašlju in dispneji. Odločamo se individualno, prihaja pa v poštev takrat, ko ocenimo, da z obsevanjem lahko zmanjšamo vzrok težavam. Omogoča izboljšanje simptomov v 70 %.[75]

Uporabljamo običajne paliativne frakcionacije, s prilagoditvijo (znižanjem) glede na že prejeto dozo kritičnih organov: 1 x 8 Gy, 2 x 8 Gy (1x tedensko), 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy.[75]

Ponovno obsevanje po predhodni SBRT pljuč

Primarno reševalno zdravljenje lokoregionalnega progresa po SBRT predstavlja kirurgija. Ob inoperabilnosti zaradi bolezni ali bolnika pa je indicirano radikalno obsevanje s klasično frakcionacijo s kemoterapijo ali brez nje ali ponovno SBRT.[78]

Sistemsko zdravljenje lokalnega recidiva

Pri lokalno napredovalem rekurentnem raku pljuč z izraženostjo PD-L1 > 50 % ali prisotnostjo mutacij (EGFR, ALK) ima lahko sistemsko zdravljenje (ZINT, tarčna terapija) prednost pred visokotoksično reiradiacijo.[77] Sistemsko zdravljenje je indicirano pri regionalnem recidivu v mediastinalnih bezgavkah po radikalnem obsevanju.[79]

1.3. Razsejana bolezen (stadij IV)

Pri zdravljenju razsejane bolezni ima ključno vlogo sistemsko zdravljenje (kemoterapija, tarčna terapija, ZINT). Pri izbiri sistemskega zdravljenja upoštevamo patohistološke in molekularne značilnosti tumorja, stanje zmogljivosti in starost bolnika ter njegove spremljajoče bolezni ter stanja in želje. Bolnik mora biti pred začetkom prvega zdravljenja predstavljen na multidisciplinarnem konziliju, ki predlaga morebitne dodatne diagnostične preiskave in načrt zdravljenja.[80, 81] Pri bolnikih z visoko izraženostjo PD-L1 je pred uvedbo sistemskega zdravljenja z ZINT treba počakati na izvid molekularnih označevalcev, saj imamo dovolj dokazov, da je tarčna terapija pri bolnikih s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi označevalci bistveno bolj učinkovita oz. ti bolniki praviloma zelo slabo odgovorijo na ZINT.[82] Sistemsko zdravljenje lahko zaradi boljšega obvladovanja simptomov bolezni kombiniramo s paliativnim obsevanjem primarnega tumorja ali zasevkov, pri oligometastatski bolezni pa za podaljšanje preživetja tudi z bolj radikalnimi načini obsevanja ali s kirurgijo. Srednje preživetje bolnikov z razsejanim NDPR je z uporabo ZINT doseglo dve leti, pri bolnikih s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi označevalci, ki so zdravljeni s tarčnimi zdravili, pa so srednja preživetja še daljša.

1.3.1. Oligometastatska bolezen

Definicija

Izraz oligometastatska bolezen se nanaša na omejeno število zasevkov, čeprav še ni poenotenega mnenja o tem, kaj pomeni omejeno. Evropska skupina strokovnjakov za zdravljenje raka pljuč je izdala predlog, v katerem je oligometastatska bolezen opredeljena kot razsejan NDPR z največ petimi zasevki v največ treh organih (brez difuzne karcinoze plevre, perikarda, mening, peritoneja ali infiltracije kostnega mozga) in je sočasno tehnično izvedljivo radikalno lokalno zdravljenje vseh bolezenskih mest.[83] Z napredkom slikovne diagnostike se je incidenca oligometastaske bolezni povišala. Ob diagnozi raka pljuč ima sinhroni solitarni zasevek petina bolnikov. Najpogostejša mesta solitarnega zasevka so skelet, možgani, nadledvičnica in jetra.[84]

Oligometastaze so lahko bodisi sinhrone, če so diagnosticirane sočasno s primarnim tumorjem, ali metahrone, če se pojavijo po radikalnem zdravljenju primarnega tumorja. O oligoprogresu pa govorimo v primeru, ko ob sistemskem zdravljenju beležimo progres omejenega števila zasevkov, ostale lezije pa ostajajo stabilne. Oligoprogres je odraz heterogenosti tumorja ali razvoja izolirane rezistence na zdravljenje, zato sta narava in tudi prognoza takšne bolezni drugačni od oligometastaske bolezni.[85]

Izbor bolnikov za radikalni pristop zdravljenja

Iz retrospektivnih analiz je znano, da imajo bolniki z oligometastatsko boleznijo

boljšo prognozo in da lahko s sistemskim zdravljenjem in dodatnimi lokalnimi radikalnimi pristopi (npr. kirurgija, radikalna radioterapija – predvsem SBRT) na primarnem tumorju in vseh metastatskih mestih pri nekaterih dosežemo dolgotrajni nadzor bolezni in daljše preživetje.[86, 87]
Ni še povsem jasno, kateri bolniki z oligometastatsko boleznijo bodo imeli korist od bolj radikalnega pristopa zdravljenja. Retrospektivni podatki kažejo, da imajo boljšo prognozo bolniki z metahrono boleznijo, manjšim številom metastaz in nižjim stadijem N bolezni ter bolniki s PS po WHO ≤ 2 in adenokarcinomom.[87, 88]

Sistemsko zdravljenje

Pri izboru sistemskega zdravljenja oligometastatske bolezni lahko sledimo smernicam zdravljenja razsejane bolezni. Kako časovno uskladiti sistemsko zdravljenje z lokalnimi tehnikami zdravljenja, ni povsem jasno. Pri bolnikih z zasevki v CŽS se zdravljenje običajno začne lokalno, z operacijo ali obsevanjem zasevkov v CŽS. Izjema so bolniki z rakom pljuč z izraženimi prediktivnimi molekularnimi označevalci, ki imajo ob diagnozi asimptomatske zasevke v CŽS, ko zdravljenje zaradi pričakovanega dobrega odgovora v CŽS začnemo sistemsko. S sistemsko terapijo začnemo zdravljenje tudi pri večini ostalih bolnikov z oligometastatsko boleznijo.[80, 81] S tem si omogočimo vpogled v naravo bolezni in zato boljšo selekcijo bolnikov za radikalnejše zdravljenje.[85] Bolniki, pri katerih s sistemsko terapijo dosežemo dober nadzor bolezni, so kandidati za dodatno lokalno zdravljenje.[85] Do zdaj sta bili objavljeni dve prospektivni randomizirani raziskavi faze 2 pri bolnikih z oligometastatskim NDPR, ki sta primerjali lokalno ablativno zdravljenje vseh preostalih mest bolezni po sistemski terapiji prvega reda z opazovanjem oz. nadaljevanjem z vzdrževalnim sistemskim zdravljenjem.[89, 90] Obe študiji sta bili predčasno zaključeni zaradi pomembne razlike v PFS. V eni od študij so dokazali tudi podaljšano celokupno srednje preživetje z 19 na 41 mesecev pri bolnikih, ki so prejeli lokalno ablativno zdravljenje.[89]

O kombiniranju ZINT z lokalnimi tehnikami zdravljenja potekajo klinične raziskave.[91] Iz predkliničnih raziskav je znano, da radioterapija spodbudi protitumorski imunski odziv, kar lahko povzroči odgovor bolezni tudi izven obsevanega polja (angl. *abscopal effect*).[92] Opravljena je bila prospektivna raziskava faze 2, ki je preučevala učinkovitost pembrolizumaba pri bolnikih z oligometastaskim rakom pljuč (do 4 zasevki). Zdravljenje so začeli z radikalno lokalno terapijo primarnega tumorja in vseh metastatskih mest, nato pa je bilo uvedeno sistemsko zdravljenje s pembrolizumabom. Čas do napredovanja bolezni je znašal 19 mesecev, dveletno preživetje pa 77 %.[93]

Lokalno radikalno zdravljenje primarnega tumorja in zasevkov

Glej poglavji Zdravljenje lokalno omejene bolezni in Zdravljenje lokalno napredovale bolezni.

Dokler ne bomo imeli rezultatov prospektivnih randomiziranih raziskav, se o zdravljenju bolnikov z oligometastatsko boleznijo odločamo individualno, zato je obravnava teh bolnikov na multidisciplinarnem konziliju še toliko bolj pomembna.

Povzetek priporočil:

- Pri oligometastatski bolezni zdravljenje običajno začnemo sistemsko, nato pa pri bolnikih, ki odgovorijo na sistemsko zdravljenje, dodamo radikalno lokalno terapijo primarnega tumorja in metastatskih mest. Izjema so bolniki z zasevki v CŽS, ko zdravljenje začnemo lokalno z obsevanjem ali operacijo možganskih zasevkov. Pri bolnikih, ki so primerni za tarčno zdravljenje, pa zdravljenje kljub zasevkom v CŽS začnemo sistemsko, če so ti asimptomatski.

- Pri oligometastatskih bolnikih z inoperabilnim pljučnim tumorjem, pri katerih je pričakovana korist zdravljenja z ZINT nizka, lahko začnemo zdravljenje z radikalno radiokemoterapijo, ki ji priključimo lokalno ablativno zdravljenje vseh metastatskih mest.
- Zdravljenje bolnikov z oligometastatsko boleznijo je individualno.

1.3.2. Sistemsko zdravljenje razsejanega NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev

Sistemsko zdravljenje razsejanega NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev prikazuje Algoritem 5.

1.3.2.1. Prvi red zdravljenja

Prvi red sistemskega zdravljenja razsejanega NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev in PD-L1 ≥ 50 %

Trije ZINT (pembrolizumab, atezolizumab in cemiplimab) so v prvem redu zdravljenja bolnikov z razsejanim NDPR, ne glede na histološki podtip in brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev ter s PD-L1 ≥ 50 %, dokazano učinkovitejši od standardne kemoterapije na osnovi platine. Metaanaliza kliničnih raziskav faze 3, ki so v prvem redu zdravljenja teh bolnikov preučevale učinkovitost ZINT v monoterapiji glede na standardno kemoterapijo na osnovi platine, je pokazala 31-odstotno znižanje tveganja za smrt v prid ZINT. Večja dobrobit se nakazuje pri bolnikih s ploščatocelično histologijo, moških ter kadilcih oz. nekdanjih kadilcih.[94] Raziskav, ki bi neposredno primerjale učinkovitost ZINT med seboj, nimamo.

Klinična raziskava faze 3, ki je potrdila učinkovitost pembrolizumaba, je vključevala bolnike v prvem redu zdravljenja, z razsejanim NDPR, brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev, ne glede na histološki podtip, s PD-L1 ≥ 50 % in PS po WHO 0-1. Tveganje za smrt je bilo v skupini, zdravljeni s pembrolizumabom, za 40 % nižje kot v skupini, zdravljeni s standardno

kemoterapijo na osnovi platine.[95] Za pembrolizumab sta dokazano boljša tudi varnostni profil ter kakovost življenja zdravljenih bolnikov (ESMO-MCBS 5).[96]

Povsem enako je bila zasnovana klinična raziskava faze 3, ki pa je učinkovitost pembrolizumaba preučevala pri bolnikih s PD-L1 ≥ 1 %. Tveganje za smrt je bilo ob zdravljenju s pembrolizumabom za 18 % nižje v primerjavi s standardno kemoterapijo na osnovi platine, a je analiza podskupin pokazala, da je učinkovitost pembrolizumaba značilno boljša od kemoterapije le v skupini bolnikov s PD-L1 ≥ 50 %.[97]

Učinkovitost atezolizumaba je bila dokazana v klinični raziskavi faze 3, ki je vključevala bolnike v prvem redu zdravljenja, z razsejanim NDPR, brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev in ne glede na histološki podtip ter s PD-L1 ≥ 50 % na tumorskih celicah ali PD-L1 ≥ 10 % na imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor in PS po WHO 0-1. Tveganje za smrt je bilo pri bolnikih, zdravljenih z atezolizumabom, za 41 % nižje v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s standardno kemoterapijo na osnovi platine, boljši je bil tudi varnostni profil zdravila. Srednje preživetje je bilo daljše pri bolnikih s PD-L1 ≥ 50 %, ki so bili zdravljeni z atezolizumabom v primerjavi s kemoterapijo, ne glede na imuno-histokemično metodo določanja PD-L1 (ESMO-MCBS 5).[98]

Cemiplimab je bil preizkušan v klinični raziskavi faze 3, ki je vključevala bolnike v prvem redu zdravljenja razsejanega NDPR, brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev in ne glede na histološki podtip ter s PD-L1 ≥ 50 % in PS po WHO 0-1. Nekadilci so bili iz te raziskave izključeni. Tveganje za smrt je bilo s cemiplimabom v primerjavi s standardno kemoterapijo na osnovi platine nižje za 43 % (ESMO-MCBS 4).[99] Gre za najmlajšo tovrstno raziskavo, več podatkov še pričakujemo.

Tudi nivolumab je bil preizkušan v klinični raziskavi faze 3, ki je vključevala bolnike v prvem redu zdravljenja razsejanega NDPR, brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev in ne glede na histološki podtip ter s PD-L1 ≥ 1 % in PS po WHO 0-1. Nivolumab v primerjavi s standardno kemoterapijo ni podaljšal preživetja teh bolnikov. Tudi podanaliza preživetja bolnikov s PD-L1 ≥ 50 % ni pokazala dobrobiti nivolumaba.[100]

Prvi red sistemskega zdravljenja razsejanega NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev, ne glede na status PD-L1

Pri bolnikih z razsejanim NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev in s statusom PD-L1 < 50 % se je kot standardno zdravljenje uveljavila kombinacija kemoterapije in ZINT. Randomizirane klinične raziskave faze 3 so vključevale bolnike v zelo dobrem stanju splošne zmogljivosti (PS po

WHO 0-1), ki še niso prejeli sistemske terapije za razsejano bolezen, v primerjalni roki pa so bili bolniki zdravljeni s standardno kemoterapijo.

Klinična raziskava faze 3 je potrdila dobrobit pembrolizumaba v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine s pemetreksedom pri bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim NDPR, ne glede na izraženost PD-L1 proti kemoterapiji na osnovi platine s pemetreksedom. Izsledki raziskave so pokazali značilno podaljšanje srednjega preživetja v roki s pembrolizumabom v primerjavi s kemoterapijo in zmanjšanje tveganja za smrt za 51 % (ESMO-MCBS 4).[101]

Podobna kombinacija zdravljenja, kemoterapija na osnovi platine s pemetreksedom z atezolizumabom ali brez njega, pri bolnikih z neploščatoceličnim NDPR, je pokazala značilno podaljšanje srednjega časa preživetja brez napredovanja bolezni. Dobrobit v srednjem preživetju pa ni bila značilna.[102]

Atezolizumab v kombinaciji s kemoterapijo s karboplatinom in nab-paklitakselom pa je značilno podaljšal preživetje in zmanjšal tveganje za smrt za 21 % pri bolnikih z neploščatoceličnim NDPR v primerjavi s kemoterapijo (ESMO-MCBS 3).[103]

Klinična raziskava faze 3 je potrdila učinkovitost atezolizumaba v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi karboplatina in paklitaksela z antiangiogenim zdravilom – bevacizumabom, pri bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim NDPR, ne glede na odstotek izraženosti PD-L1, glede na kemoterapijo v kombinaciji z bevacizumabom. Srednje preživetje v roki z dodatkom atezolizumaba je bilo značilno podaljšano, tveganje za smrt pa zmanjšano za 22 % (ESMO-MCBS 3). Raziskava je vključevala tudi bolnike z NDPR s prisotnimi alteracijami *EGFR* in *ALK* po izčrpani standardni tarčni terapiji. Izsledki so pokazali klinično pomembno podaljšanje srednjega preživetja pri bolnikih s pogostimi mutacijami *EGFR* po izčrpanem tarčnem zdravljenju in zmanjšali tveganje za smrt za 40 % (ESMO-MCBS 3).[104, 105]

Pri bolnikih z razsejanim ploščatoceličnim NDPR sta učinkovitost kombinacije kemoterapije z ZINT preverjali dve večji randomizirani raziskavi. Klinična raziskava je potrdila učinkovitost pembrolizumaba v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi karboplatina in paklitaksela ali nab-paklitaksela v primerjavi s samo kemoterapijo. Srednje preživetje je bilo v primerjavi s kemoterapijo značilno podaljšano, tveganje za smrt pa zmanjšana za 36 %. Dobrobit je bila izražena v vseh podskupinah, ne glede na izraženost PD-L1 (ESMO-MCBS 4).[106] Klinična raziskava faze 3 pa ni potrdila učinkovitosti kombinacije atezolizumaba in kemoterapije na osnovi karboplatina in paklitaksela ali nab-paklitaksela glede na kemoterapijo.[107]

Klinična raziskava faze 3 je potrdila učinkovitost dveh ZINT, nivolumaba in ipilimumaba, pri nezdravljenih bolnikih z NDPR z zmanjšanjem tveganja za smrt za 24 % pri PD-L1 pozitivnih bolnikih in za 36 % pri PD-L1 negativnih (PD-L1 < 1 %) bolnikih v primerjavi s kemoterapijo (ESMO-MCBS 2). V isti študiji niso potrdili dobrobiti nivolumaba in kemoterapije na osnovi platine pri bolnikih z negativnim PD-L1 v primerjavi s kemoterapijo. Raziskovali so tudi vlogo mutacijskega bremena tumorja (TMB-tumor mutational burden) kot napovednega dejavnika odgovora na ZINT, zaenkrat brez jasnih zaključkov.[108, 109]

Učinkovitost durvalumaba s tremelimumabom ali brez njega v primerjavi s kemoterapijo je bila preverjana v klinični raziskavi faze 3 pri bolnikih z NDPR ne glede na histološki podtip. Izsledki raziskave so negativni. Dobrobit preživetja ni bila dokazana ne v roki z durvalumabom v primerjavi s kemoterapijo ne v roki s kombinacijo durvalumaba in tremelimumaba v primerjavi s kemoterapijo.[110]

Izsledki klinične raziskave faze 3 so potrdili učinkovitost kombinacije nivolumaba in ipilimumaba z dvema krogoma kemoterapije na osnovi platine v primerjavi s kemoterapijo pri bolnikih z NDPR. Kombinacija nivolumaba in ipilimumaba s kemoterapijo na osnovi platine je podaljšala srednje preživetje in zmanjšala tveganje za smrt za 31 %, ne glede na patohistološki podtip in izraženost PD-L1 (ESMO-MCBS 4).[111]

Vse opisane kombinacije kemoterapije in ZINT so sicer primerne tudi za bolnike z izraženostjo PD-L1 ≥ 50 %, vendar se pri njih izognemo uporabi kemoterapije, če je to mogoče in če imajo dober odgovor na zdravljenje z ZINT. Randomizirane klinične raziskave, ki bi pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 ≥ 50 % primerjala učinkovitost kemoterapije in ZINT proti ZINT, nimamo. Indirektna analiza rezultatov zdravljenja s pembrolizumabom ali v kombinaciji s kemoterapijo ni pokazala razlike v srednjem preživetju, je pa bila ob kombiniranem zdravljenju dosežena boljša objektivna stopnja odgovora bolezni, a tudi pomembno večja toksičnost.[112]

Vsekakor je pri izbiri terapije treba misliti tudi na neželene učinke zdravljenja, saj delež teh z vsakim dodanim zdravilom raste. Najnižji delež neželenih učinkov je tako pri ZINT v monoterapiji, največ pa pri kombinaciji dveh ZINT s kemoterapijo.

Prvi red sistemskega zdravljenja razsejanega NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev s kontraindikacijo za ZINT

Zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine značilno podaljša preživetje in izboljša kakovost življenja pri bolnikih z razsejanim NDPR v dobri splošni kondiciji (PS po WHO 0-2). To so potrdile tako individualne raziskave kot tudi dve

zaporedni metaanalizi.[113, 114] V skupini bolnikov z NDPR je bila dokazana primerljiva učinkovitost več kombinacij platine s še enim citostatikom tretje generacije (gemcitabin, docetaksel, (nab)paklitaksel, vinorelbin).[115] To pa ne velja za kombinacijo platine in pemetrekseda, ki je pokazala dobro učinkovitost samo pri neploščatoceličnem raku pljuč, medtem ko je uporaba pemetrekseda pri ploščatoceličnem raku pljuč vodila celo v slabše preživetje.[116]

Metaanaliza podatkov posameznih bolnikov, vključenih v 10 kliničnih raziskav, ni pokazala značilne razlike v srednjem preživetju med kemoterapijo na osnovi cisplatina v primerjavi s kemoterapijo na osnovi karboplatina. Dokazana pa je razlika v sopojavih cisplatina in karboplatina.[117]

Prospektivna klinična raziskava in poznejša metaanaliza podatkov posameznih bolnikov nista pokazali dobrobiti v srednjem preživetju pri bolnikih, zdravljenih s šestimi krogi kemoterapije na osnovi platine, v primerjavi s štirimi krogi.[118, 119] V skupini,, zdravljeni s šestimi krogi, je bilo dokazano značilno podaljšano preživetje brez napredovanja bolezni, a na račun večje toksičnosti.

Pri bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim NDPR je randomizirana klinična raziskava pokazala značilno dobrobit v smislu podaljšanja srednjega preživetja pri bolnikih, ki so po doseženi klinični dobrobiti zdravljenja s štirimi krogi kemoterapije na osnovi platine s pemetreksedom nadaljevali vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom (ESMO-MCBS 4).[120]

Dodatek bevacizumaba h kemoterapiji na osnovi platine je v dveh individualnih raziskavah, ki sta poleg platine vsebovali še paklitaksel, in v dveh metaanalizah vodil v značilno izboljšanje srednjega preživetja ob nekoliko večji toksičnosti (ESMO-MCBS 2).[121-124] Ob tem je treba poudariti, da so bili v raziskave vključeni samo bolniki z neploščatoceličnim NDPR in z zelo dobrim splošnim stanjem zmogljivosti (PS po WHO 0-1). Razlog za vključitev le neploščatocelične histologije je v večjem tveganju krvavitev pri bolnikih s ploščatoceličnim NDPR, ki so pogosteje centralno ležeči in se vraščajo v velike žile.

1.3.2.2. Druga in nadaljnje linije zdravljenja bolnikov z NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev

Pri bolnikih z napredovalim NDPR, pri katerih bolezen napreduje po prvem redu zdravljenja z ZINT v monoterapiji, se priporoča zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine.[95]

Pri bolnikih z napredovalim NDPR, pri katerih bolezen napreduje po kemoterapiji na osnovi platine, zdravljenje s kemoterapijo drugega reda vodi v boljša preživetja.

Kombinirane sheme kemoterapije z več kot enim citostatikom v drugem redu zdravljenja razsejanega NDPR po izsledkih metaanalize niso boljše od monokemoterapije.[125]

Za enako učinkoviti sta se v randomizirani klinični raziskavi izkazali monokemoterapija s pemetreksedom ali docetakselom.[126] Pomembno je vedeti, da je retrospektivna analiza potrdila učinkovitost pemetrekseda samo pri neploščatoceličnem raku.[127]

Po napredovanju bolezni po kemoterapiji na osnovi platine je v drugem redu zdravljenja s kemoterapijo dodatek antiangiogenega zdravila, male molekule nintedaniba, k docetakselu v veliki prospektivni randomizirani klinični raziskavi pokazal značilno izboljšanje srednjega preživetja pri bolnikih z razsejanim adenokarcinomom pljuč ob samo nekoliko večji toksičnosti (razlika v srednjem preživetju 2,3 meseca).[128] Glede na podatke manjših retrospektivnih raziskav je kombinacija taksana in antiangiogenega zdravila učinkovita tudi po progresu na ZINT s kemoterapijo/brez nje.[129-131]

Bolniki, ki v prvem redu sistemskega zdravljenja niso bili deležni zdravljenja z ZINT (v monoterapiji ali v kombinaciji s kemoterapijo), so kandidati za zdravljenje z ZINT v drugem redu. Za to indikacijo so odobrena tri zdravila: atezolizumab in nivolumab, ne glede na izraženost PD-L1, in pembrolizumab, pri izraženosti PD-L1 ≥ 1%. Vsa tri zdravila so v primerjavi z docetakselom v drugem redu zdravljenja značilno podaljšala srednje preživetje. Med terapijami ni bistvenih razlik v varnosti in učinkovitosti (vsi ESMO-MCBS 5).[132-135]

Povzetek priporočil

Prvi red sistemskega zdravljenja razsejanega NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev in PD-L1 ≥ 50%

- Pembrolizumab, atezolizumab in cemiplimab predstavljajo standardni prvi red zdravljenja bolnikov z razsejanim nedrobnoceličnim pljučnim rakom brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev in PD-L1 ≥ 50 %.

Prvi red sistemskega zdravljenja razsejanega NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev, ne glede na PD-L1 status

- Pri bolnikih z NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev ne glede na PD-L1 je terapija izbora kombinacija ZINT in kemoterapije.
- Za bolnike z neploščatoceličnim NDPR brez znanih molekularnih označevalcev ne glede na PDL-1 so na voljo platina s pemetreksedom in pembrolizumabom, karboplatin s paklitakselom (ali nab-paklitakselom) z atezolizumabom z bevacizumabom ali brez njega ter nivolumab in ipilimumab s kemoterapijo.

- Za bolnike s ploščatoceličnim NDPR ne glede na PD-L1 so na voljo: karboplatin s paklitakselom (ali nab-paklitakselom) s pembrolizumabom ter nivolumab in ipilimumab s kemoterapijo.

Prvi red sistemskega zdravljenja razsejanega NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev s kontraindikacijo za ZINT

- Bolnikom z razsejanim NDPR, brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev, ne glede na histologijo ali izraženost PD-L1, v dobrem splošnem stanju zmogljivosti ter s prisotnimi kontraindikacijami za prejetje ZINT, se v prvem redu zdravljenja priporoča KT na osnovi platine. Bolnikom s ploščatoceličnim NDPR se priporoča katerakoli kombinacija platine z enim od citostatikov tretje generacije (gemcitabinom, vinorelbinom ali taksanom). Pri bolnikih z neploščatoceličnim NDPR ima prednost kemoterapija v kombinaciji platine in pemetrekseda.
- Pri bolnikih z neploščatoceličnim NDPR iz prejšnje alineje se lahko v prvem redu zdravljenja h kemoterapiji na osnovi platine doda bevacizumab.

Druga in nadaljnje linije zdravljenja bolnikov z NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev

- Po napredovanju bolezni po prvem redu zdravljenja z monoterapijo z ZINT se v drugem redu priporoča kemoterapija na bazi platine po zgoraj navedenih priporočilih.
- Bolniki, ki so bili v prvem redu zdravljeni s kombinacijo kemoterapije in ZINT, lahko v drugem redu zdravljenja prejmejo kemoterapijo v monoterapiji z docetakselom, ki se mu lahko, pri neploščatoceličnem NDPR, doda nintedanib.
- Po napredovanju bolezni po prvem redu zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine in s kontraindikacijami za prejetje ZINT se v drugem redu zdravljenja priporoča monokemoterapija z docetakselom (ki se mu pri neploščatoceličnem NDPR lahko doda nintedanib) ali pemetreksedom (le pri neploščatoceličnem NDPR, ki v prvem redu zdravljenja niso prejeli pemetrekseda).
- Za bolnike z NDPR, ki v prvem redu zdravljenja niso prejeli ZINT (in nimajo kontraindikacij), se po napredovanju bolezni na kemoterapijo na bazi platine v drugem redu zdravljenja priporoča zdravljenje z ZINT.

1.3.3. Sistemsko zdravljenje razsejanega nedrobnoceličnega pljučnega raka s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi označevalci

Pogostost molekularnih označevalcev prikazuje Tabela 1, sistemsko zdravljenje razsejanega NDPR s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi označevalci pa prikazujeta Algoritem 6a in 6b. Pred odločitvijo o vrsti sistemskega zdravljenja razsejanega NDPR je treba v vzorcu tumorskega tkiva določiti prediktivne

molekularne označevalce. Za bolnike z neploščatoceličnim rakom se priporoča status določiti refleksno, to je brez naročanja preiskav s strani lečečega zdravnika. Za bolnike s ploščatoceličnim rakom se določitev opravi na zahtevo lečečega onkologa, ob ustrezni klinični indikaciji, predvsem pri nekadilcih ali mlajših bolnikih.

Tabela 1. Pogostost prediktivnih molekularnih označevalcev pri neploščatoceličnem NDPR [136]

Gen	**Molekularni označevalci**	**Prevalenca**
EGFR	Pogoste mutacije *EGFR* (Del19, L858R)	15 % (50–60 % pri azijatih)
	Pridobljena mutacija T790M v eksonu 20	60 %*
	Redke mutacije *EGFR* (S768I, L861Q, G719X)	10 %*
	Insercija v eksonu 20	2 %*
ALK	Preureditve	5 %
MET	»Skipping« mutacija eksona 14	2–4,5 %
	Točkaste amplifikacije (pridobljena rezistenca na EGFR TKI)	3 %
BRAF	Mutacija V600E	2 %
ROS1	Preureditve	1–2 %
NTRK	*NTRK* 1,2,3 preureditve	0,2–3 %
RET	Preureditve	1–2 %

KRAS	Mutacija G12C	12 %
ERBB2	Mutacije Amplifikacije	2–5 %
BRCA ½	Mutacije	1,2 %
PIK3CA	Mutacije	1,2–7 %
NRG1	Preureditve	1,7 %

*Pogostost prediktivnih molekularnih označevalcev pri neploščatoceličnem NDPR s prisotno mutacijo *EGFR*

1.3.3.1. Zdravljenje razsejanega raka pljuč s prisotno mutacijo EGFR

Zdravljenje s proti EGFR usmerjenimi tirozin kinaznimi inhibitorji (EGFR TKI) 1. in 2. generacije (gefitinibom, erlotinibom ali afatinibom) (vsi ESMO-MCBS 4) se je v prvem redu zdravljenja EGFR pozitivnih bolnikov izkazalo za značilno učinkovitejše od zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine. To zdravljenje je v sedmih velikih prospektivnih kliničnih raziskavah enoznačno vodilo v dvakrat višji delež odgovorov na zdravljenje in podvojitev srednjega časa do napredovanja bolezni v primerjavi s kemoterapijo na osnovi platine. Bolniki so imeli boljšo kakovost življenja in srednja preživetja so bila od 20 do 35 mesecev.[137]

Razlik v srednjem preživetju med obema zdravljenjema ni bilo, ker je do 94 % bolnikov prejelo takoj po napredovanju bolezni na kemoterapijo zdravljenje z EGFR TKI. Pokazalo se je tudi, da imajo od zdravljenja z EGFR TKI dobrobit vsi bolniki, ne glede na PS po WHO ali starost.[137]
Dodatek antiangiogenega zdravila bevacizumaba k erlotinibu v prvem redu zdravljenja je v klinični raziskavi faze 3 v primerjavi s samo erlotinibom pokazal značilno dobrobit v smislu večjega deleža odgovorov in značilno daljšega časa do napredovanja bolezni (16,9 proti 13,3 meseca), ob dodatni toksičnosti, vezani na dodatek bevacizumaba (ESMO-MCBS 3).[138]

V dveh velikih prospektivnih raziskavah faze 3 sta se EGFR TKI 2. generacije, afatinib in dakomitinib, izkazala za učinkovitejša od gefitiniba.[139, 140] Oba sta vodila v značilno daljši čas do napredovanja bolezni s 27-odstotno zmanjšanim tveganjem za napredovanje bolezni pri afatinibu ter za 41 % pri dakomitinibu. Le zdravljenje z dakomitinibom je vodilo v značilno daljše celokupno preživetje s podaljšanjem preživetja za 7 mesecev (34 proti 27 mesecev).[141] Zdravljenje s tema dvema EGFR TKI pa je bilo povezano z več neželenimi učinki, zlasti kožnimi in gastrointestinalnimi.

Velika klinična raziskava faze 3 je v prvem redu zdravljenja pokazala značilno dobrobit EGFR TKI 3. generacije osimertiniba v primerjavi s standardnim

zdravljenjem s 1. generacijo EGFR TKI z gefitinibom ali erlotinibom (ESMO-MCBS 4). Osimertinib je vodil v značilno višji odgovor zdravljenja, značilno daljši srednji čas do napredovanja bolezni (18,9 proti 10,2 meseca) in značilno daljše celokupno preživetje s podaljšanjem preživetja za skoraj 7 mesecev ob 20-odstotno zmanjšanem tveganju za smrt.[142, 143] Osimertinib je bil povezan tudi z značilno višjim deležem odgovorov v CŽS in podaljšanjem srednjega časa do napredovanja bolezni v CŽS pri vseh vključenih bolnikih.

Ob zdravljenju z EGFR TKI sčasoma pride do napredovanja bolezni. Molekularni mehanizmi odpornosti proti EGFR TKI so kompleksni in heterogeni. Najpogostejši vzrok odpornosti proti EGFR TKI 1. ali 2. generacije (40–60 % bolnikov) je pojav rezistenčne mutacije T790M, ki jo lahko dokažemo z rebiopsijo v ponovno odvzetem vzorcu primarnega tumorja ali zasevka oz. v vzorcu bolnikove krvi (cirkulirajoča tumorska DNK – cDNK).[144] Pri bolnikih s prisotno mutacijo T790M se je za izjemno učinkovito izkazalo zdravljenje z osimertinibom, ki je za to mutacijo specifičen EGFR TKI. V raziskavi faze 3 je zdravljenje z osimertinibom pri teh bolnikih vodilo v značilno daljši čas brez napredovanja bolezni. V primerjavi s kemoterapijo se je za okoli 70 % zmanjšalo tveganje napredovanje bolezni, srednji čas do napredovanja bolezni je ob osimertinibu znašal 10,1 meseca (ESMO-MCBS 4).[145] Tudi v tej raziskavi se je pokazala visoka učinkovitost osimertiniba v CŽS.

V vse zgoraj naštete raziskave so bili večinoma vključeni bolniki s prisotnima najpogostejšima aktivirajočima mutacijama *EGFR*, delecijo ekson 19 (Del19) in točkasto mutacijo L858R. Ti dve mutaciji predstavljata 80–90 % vseh mutacij *EGFR*. Pri bolnikih z redkimi aktivirajočimi mutacijami (S768I, L861Q, G719X) so EGFR TKI 1. generacije manj učinkoviti, bolje pa se odzovejo na zdravljenje z afatinibom ali osimertinibom.[146, 147]

Zdravljenje razsejanega raka pljuč z insercijo v eksonu 20 gena za EGFR

Bolezen je navadno odporna proti zdravljenju z EGFR TKI 1., 2. in 3. generacije. V zadnjih letih je bilo razvitih več zdravil z različnimi načini delovanja. Amivantamab je bispecifično monoklonsko protitelo, umerjeno proti EGFR in MET. Klinična raziskava faze 1 je pokazala učinkovitost zdravljenja z amivantamabom pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine z odgovorom na zdravljenje v 40 % in s srednjim časom do napredovanja bolezni 8,3 meseca.[148] Prospektivna klinična raziskava faze 1/2 je pokazala tudi učinkovitost zdravljenja z EGFR TKI mobocertinibom pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine z odgovorom na zdravljenje v 28 %, s srednjim časom do napredovanja bolezni 7,3 meseca in celokupnim preživetjem 2 leti (ESMO-MCBS 3).[149] Prospektivna klinična raziskava faze 2 s poziotinibom je pokazala klinično pomembno učinkovitost pri še nezdravljenih bolnikih z odgovorom na zdravljenje v 44 % in s srednjim časom do napredovanja bolezni 5,6 meseca.[150]

1.3.3.2. Zdravljenje razsejanega raka pljuč s prisotno preureditvijo *ALK*

Dve veliki prospektivni raziskavi faze 3 sta pokazali značilno dobrobit zdravljenja z ALK TKI krizotinibom ali z ALK TKI ceritinibom v primerjavi s kemoterapijo pri bolnikih z ALK pozitivnim NDPR. Obe zdravili sta vodili v značilno višji odgovor in daljši čas do napredovanja bolezni v primerjavi s kemoterapijo (oba ESMO-MCBS 4).[151, 152] Neželeni učinki obeh zdravil se razlikujejo, z nekoliko večjim deležem zlasti gastrointestinalne toksičnosti pri ceritinibu. Prospektivna raziskava faze 1 je pokazala primerljive koncentracije ceritiniba v krvi ob manjši gastrointestinalni toksičnosti pri znižanju odmerka s 750 mg na tešče na 450 mg 1-krat dnevno ob hrani, kar je zdaj tudi priporočen odmerek ceritiniba.[153]

Več velikih prospektivnih raziskav faze 3 je pokazalo večjo učinkovitost ALK TKI 2. in 3. generacije (alektiniba (ESMO-MCBS 4), brigatiniba (ESMO-MCBS 3), ensartiniba in lorlatiniba (ESMO-MCBS 4)) v primerjavi s krizotinibom v prvem redu zdravljenja.[154-161] Zdravljenje z alektinibom, brigatinibom in ensartinibom je vodilo v značilno boljši odgovor in v značilno daljši čas do napredovanja bolezni, tveganje za napredovanje bolezni so znižali za okoli 50 %, srednji čas do napredovanja bolezni je za vsa tri zdravila znašal okrog 25 mesecev. Dodatno je zdravljenje tako z alektinibom kot brigatinibom in ensartinibom v primerjavi s krizotinibom vodilo v višji delež odgovorov v CŽS in v značilno daljši čas do napredovanja bolezni v CŽS, tako pri bolnikih z že prisotnimi zasevki v CŽS kot tudi brez njih. Lorlatinib kaže na še večjo učinkovitost. V klinični raziskavi faze 3 je v primerjavi s krizotinibom kar za 72 % zmanjšal tveganja za napredovanje bolezni ter kar za 93 % zmanjšal tveganje za napredovanje bolezni v CŽS ter pokazal značilno boljši odgovor na zdravljenje v in izven CŽS.

Tudi ob zdravljenju z ALK TKI bolezen sčasoma napreduje. Mehanizmi pojava odpornosti so različni. Večinoma so posledica pojava mutacij *ALK* v *ALK* preureditvah. Bolezen ostaja večinoma še vedno občutljiva za ALK TKI nove generacije.[162]

Dve raziskavi faze 3 sta pokazali visoko učinkovitost ALK TKI tudi ob napredovanju bolezni po zdravljenju s krizotinibom. Tako ceritinib kot alektinib sta pokazala značilno višji delež odgovorov, kot tudi zelo značilno daljši čas do napredovanja bolezni ob zdravljenju z ALK TKI v primerjavi s kemoterapijo (oba ESMO-MCBS 4).[163, 164] Odgovori so bili za do desetkrat višji, tveganje napredovanja bolezni pa je bilo v primerjavi s kemoterapijo manjše do 80 %.

Več raziskav faz 1 in 2 je pokazalo visoko učinkovitost ALK TKI naslednjih generacij, kot sta brigatinib in lorlatinib pri predhodno zdravljenih bolnikih s krizotinibom (oba ESMO-MCBS 3). Ta zdravila nove generacije tudi dobro prehajajo hematoencefalno bariero. Brigatinib je v raziskavi faze 2 pokazal 54 % odgovorov zunaj CŽS in 67 % odgovorov v CŽS pri bolnikih z napredovanjem bolezni po zdravljenju s krizotinibom, srednji čas do napredovanja bolezni je bil

12,9 meseca.[165] Podobno je lorlatinib pokazal dober odgovor na zdravljenje pri predhodno zdravljenih bolnikih, in sicer 73 % pri bolnikih, predhodno zdravljenih samo s krizotinibom, 43 % pri bolnikih, predhodno zdravljenih z ALK TKI, ki ni bil krizotinib, ter 40 % pri bolniki, ki so predhodno prejeli ≥ 2 liniji ALK TKI.[166]

Vedno več podatkov kaže na to, da sta določitev mutacij *ALK* med zdravljenjem (v krvi ali v tkivu) in temu prilagojen izbor zaporednega zdravljenja z ALK TKI najboljši način za dosego dolgih preživetij bolnikov z ALK-pozitivnim NDPR.

1.3.3.3. Zdravljenje razsejanega raka pljuč s prisotno mutacijo *KRAS* G12C

Sotorasib je prvi KRAS G12C inhibitor z dokazano klinično učinkovitostjo v zdravljenju razsejanega NDPR s prisotno mutacijo *KRAS* G12C. Prospektivna klinična raziskava faze 2 je pri predhodno zdravljenih bolnikih (s kemoterapijo in/ali ZINT) pokazala odgovor na zdravljenje s sotorasibom v 37 %, srednji čas do napredovanja bolezni je bil 6,8 meseca in celokupno preživetje 12,5 meseca.[167] Tudi drugi KRAS G12C inhibitor adagrasib kaže na visoko klinično učinkovitost v klinični raziskavi faze 1/2, s 45-odstotnim deležem odgovorov na zdravljenje pri bolnikih, ki so bili predhodno že izčrpno zdravljeni (ESMO-MCBS 3).[168]

1.3.3.4. Zdravljenje razsejanega raka pljuč s prisotno preureditvijo *ROS1*

Prospektivne klinične raziskave faze 1/2 in kohortna evropska raziskava so pri sicer redkih bolnikih z NDPR s prisotno preureditvijo *ROS1* potrdile zelo visoko učinkovitost krizotiniba.[169-172] Na zdravljenje je odgovorilo do 80 % bolnikov, srednji čas do napredovanja bolezni je znašal do 19 mesecev (ESMO-MCBS 3).

Zdravljenje s ceritinibom je v prospektivni raziskavi faze 2 vodilo v visok delež odgovora in srednji čas do napredovanja bolezni okoli 19 mesecev pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni s TKI.[173] To zdravljenje pa ni bilo učinkovito pri majhnem številu bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni s krizotinibom.

Tri raziskave faze 1/2 so preučevale učinkovitost entrektiniba v prvi liniji zdravljenja pri bolnikih s prisotno preureditvijo *ROS1*. Združeni podatki vseh treh raziskav so pokazali, da na zdravljenje odgovori 77 % bolnikov, intrakranialni odgovor pa je bil dosežen pri 55 % bolnikov z zasevki v CŽS. Srednji čas do napredovanja bolezni je znašal 19 mesecev. Enterktinib ima v primerjavi s krizotinibom boljšo penetranco v CŽS, a tudi večjo toksičnost (ESMO-MCBS 3).[174]

Lorlatinib in repotrektinib sta v predkliničnih raziskavah pokazala učinkovitost proti večini rezistenčnih mutacij *ROS1*. Tudi ob zdravljenju z ROS1 inhibitorji sčasoma bolezen napreduje. V raziskavi faze 1/2 je na zdravljenje z lorlatinibom odgovorilo 62 % TKI naivnih bolnikov in 35 % bolnikov, predhodno zdravljenih s krizotinibom, visok je bil tudi delež intrakranialnih odgovorov pri bolnikih z

zasevki v CŽS, in sicer 64 % pri TKI naivnih in 50 % pri bolnikih, predhodno zdravljenih s krizotinibom. Repotrektinib je v raziskavi faze 1/2 pokazal izjemno visok delež odgovorov pri TKI naivnih bolnikih, kar nad 90 %, spodbudni pa so bili tudi deleži odgovorov pri pretretiranih bolnikih.[175, 176]

1.3.3.5. Zdravljenje razsejanega raka pljuč s prisotno mutacijo *BRAF* V600E

Prospektivna raziskava faze 2 pri bolnikih z razsejanim NDPR s sicer redko mutacijo *BRAF* V600E je potrdila učinkovitost in varnost kombinacije BRAF/MEK inhibitorjev dabrafeniba in trametiniba. Ta kombinacija je v prvem redu zdravljenja vodila v visok delež odgovorov – 64 %, srednji čas do napredovanja bolezni in srednje celokupno preživetje sta znašala 10,9 oziroma 24,6 meseca (EMSO-MCBS 2).[177] Trenutno je to edina prospektivna raziskava, ki kaže na učinkovitost kombinirane BRAF/MEK terapije pri bolnikih z NDPR z mutacijo *BRAF* V600E.

1.3.3.6. Zdravljenje razsejanega raka pljuč s prisotno preureditvijo *RET*

Za zdravljenje NDPR s preureditvijo *RET* sta se izkazali za visoko učinkoviti dve tarčni terapiji: selperkatinib in pralsetinib. Selperkatinib je dokazano učinkovit pri nezdravljenih bolnikih z visokim, 85-odstotnim deležem objektivnih odgovorov. Prav tako je pri predhodno zdravljenih bolnikih pokazal visok 64-odstotni delež objektivnih odgovorov s srednjim preživetjem brez napredovanja bolezni 16,5 meseca (ESMO-MCBS 3). Selperkatinib ima tudi visoko intrakranialno učinkovitost, saj so se zmanjšali zasevki v CŽS pri 82 % bolnikov z merljivimi lezijami v CŽS ob začetku zdravljenja.[178, 179] Podobno učinkovitost je pokazal tudi drugi selektivni inhibitor RET, pralsetinib, z visokim, 70-odstotnim deležem objektivnih odgovorov pri nezdravljenih bolnikih. Prav tako je pralsetinib pri že zdravljenih bolnikih pokazal 61-odstotni delež objektivnih odgovorov, s srednjim preživetjem brez napredovanja bolezni 17,1 meseca (ESMO-MCBS 3).[180]

1.3.3.7. Zdravljenje razsejanega raka pljuč s prisotnimi preureditvami *NTRK*

Somatske preureditve genov *NTRK* (nevrotrofični tirozin-kinazni receptor) genov 1, 2 ali 3 se lahko pojavljajo pri različnih vrstah rakov. Zato so bile zasnovane prospektivne raziskave faze 1,2, v katerih so pri različnih vrstah solidnih rakov s prisotnimi preureditvami *NTRK* ocenjevali učinkovitost dveh do zdaj odobrenih NTRK inhibitorjev larotrektiniba in entrektiniba. Entrektinib je tako kot pri drugih vrstah rakov tudi pri NDPR izkazal visoko učinkovitost z odgovorom na zdravljenje v 70 % in s preživetjem brez napredovanja bolezni 14,9 meseca.[181] Larotrektinib je pri NDPR pokazal še višji, 75-odstotni, delež odgovorov, s preživetjem brez napredovanja bolezni 28,3 meseca (oba ESMO-MCBS 3).[182]

1.3.3.8. Zdravljenje razsejanega raka pljuč s prisotno »skipping« mutacijo eksona 14 v genu za *MET*

Učinkovitost pri zdravljenju NDPR s prisotno »skipping« mutacijo eksona 14 v genu za *MET* so do zdaj izkazala štiri zdravila, in sicer krizotinib, kapmatinib, tepotinib in savolitinib. Krizotinib je v raziskavi faze 1 pokazal 32-odstotni delež odgovorov na zdravljenje s srednjim časom do napredovanja bolezni 7,3 meseca.[183]

V raziskavi faze 2, kjer so ocenjevali učinkovitost kapmatiniba, je bil delež odgovorov na zdravljenje v prvi liniji 68 %, pri predhodno zdravljenih bolnikih pa 41 %. Čas do napredovanja bolezni in celokupno preživetje kohorte bolnikov, zdravljenih s kapmatinibom v prvi liniji, je bilo 12,4 in 20,8 meseca, predhodno zdravljenih bolnikov pa 5,4 in 13,6 meseca (ESMO-MCBS 3).[184]
Tepotinib je bil prav tako ocenjevan v raziskavi faze 2 in je pri še nezdravljenih bolnikih pokazal 45-odstotni delež objektivnih odgovorov, s časom do napredovanja bolezni 8,5 meseca in celokupnim preživetjem 17,6 meseca, medtem ko je bil delež odgovorov pri predhodno zdravljenih bolnikih 45 %, čas do napredovanja bolezni in celokupno preživetje pa 10,9 meseca in 19,7 meseca (ESMO-MCBS 3).[185]

Savolitinib je v raziskavi faze 2 v prvem redu pokazal odgovor na zdravljenje v 46 %, pri predhodno zdravljenih pa v 41 %, čas do napredovanja bolezni pri obeh skupinah je bil 5,6 in 6,9 meseca.[186]

1.3.3.9. Prediktivni molekularni označevalci s tarčno terapijo v razvoju

Z razvojem novih diagnostičnih orodij odkrivamo vedno nove prediktivne molekularne označevalce in nanje vezana tarčna zdravila. Pri neploščatoceličnem NDPR največ obetajo naslednji prediktivni molekularni označevalci: mutacije in amplifikacije *ERBB2* oz. *HER2,* amplifikacije *MET,* mutacije *BRCA 1,2,* mutacije *PIK3CA* in preureditve *NRG1,* pri ploščatoceličnem podtipu pa mutacije *PIK3CA* in preureditve *NRG1*.[187]

1.3.3.10. Obravnava oligoprogresa ob zdravljenju s tarčnimi zdravili

Več retrospektivnih raziskav je pokazalo dobrobit lokalnega ablativnega zdravljenja oligoprogresa bolezni ob nadaljevanju zdravljenja s TKI. Namen lokalne terapije je kontrola simptomov, preventiva komplikacij zaradi rasti zasevkov in preventiva diseminacije bolezni.[188] Čeprav je največ raziskav vključevalo bolnike z razsejanim rakom pljuč s prisotno mutacijo *EGFR* ali preureditvijo *ALK,* tak način načeloma uporabljamo pri vseh bolnikih z NDPR, ki jih zdravimo s tarčnimi zdravili.

1.3.3.11. Imunoterapija z ZINT pri bolnikih z razsejanim NDPR s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi označevalci

Glede na izsledke metaanalize zdravljenje z monoterapijo z ZINT pri predhodno zdravljenih bolnikih z NDPR s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi

označevalci ni zelo učinkovito. Te izsledke je potrdila velika multinacionalna retrospektivna raziskava, v kateri so proučevali učinkovitost monoterapije z ZINT pri bolnikih z NDPR s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi označevalci. Učinkovitost zdravljenja v smislu objektivnih odgovorov glede na molekularne označevalce je bila: 26 % pri KRAS, 24 % pri BRAF, 17 % pri ROS1, 16 % pri MET, 12 % pri EGFR, 7 % pri HER2, 6 % pri RET in 0 % pri ALK.[189]

Izsledki prospektivne raziskave faze 3 so pokazali značilno dobrobit kombinacije atezolizumaba z bevacizumabom in kemoterapijo (v kombinaciji karboplatin/paklitaksel) proti samo bevacizumabu in kemoterapiji tudi pri EGFR in ALK pozitivni podskupini bolnikov po izčrpanem tarčnem zdravljenju.[190]

Povzetek priporočil

Sistemsko zdravljenje razsejanega nedrobnoceličnega raka pljuč s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi označevalci

MUTACIJA EGFR:

- Pri vseh bolnikih z NDPR s prisotno mutacijo *EGFR* se, ne glede na stanje PS po WHO zaradi raka ali starosti, v prvem redu zdravljenja priporoča terapija z EGFR TKI 1., 2. ali 3. generacije (gefitinib, erlotinib, afatinib ali osimertinib). Pri bolnikih brez spremljajočih obolenj ali kontraindikacij je možno sočasno zdravljenje z erlotinibom in bevacizumabom.
- Zaradi najboljše učinkovitosti v in izven CŽS se osimertinib priporoča kot prva izbira v zdravljenju razsejanega NDPR s prisotnimi pogostimi mutacijami *EGFR*.
- Ob pojavu napredovanja bolezni na EGFR TKI 1. ali 2. generacije se priporoča odvzem krvi (tekoča biopsija) in določitev rezistenčne mutacije T790M v cDNK. Če je test negativen, se priporoča ponovna tkivna rebiopsija za določitev mutacije T790M.
- Pri dokazani rezistenčni mutaciji T790M se pri bolnikih po napredovanju bolezni na 1. ali 2. generacijo EGFR TKI priporoča zdravljenje z osimertinibom, če te mutacije ne najdemo, pa kemoterapija na osnovi platine. Nadaljevanje zdravljenja z EGFR TKI in sočasna priključitev kemoterapije se ne priporočata.
- Bolniki lahko ob radiološkem progresu bolezni in stabilnem kliničnem stanju nadaljujejo zdravljenje z istim EGFR TKI.
- Pri bolnikih, pri katerih bolezen napreduje po predhodnem zdravljenju z EGFR TKI, se lahko razmisli o kombinirani terapiji z atezolizumabom, bevacizumabom in kemoterapijo, in sicer po izčrpanem tarčnem zdravljenju in ob dobrem stanju zmogljivosti (PS po WHO 0-1) ter odsotnosti kontraindikacij za vsa zdravila v kombinaciji.

- Pri bolnikih z redkimi aktivirajočimi mutacijami *EGFR* (S768I, L861Q, G719X) v prvem redu zdravljenja priporočamo zdravljenje z afatinibom ali osimertinibom.

INSERCIJA V EKSONU 20 GENA ZA EGFR:

- Bolnikom z razsejanim NDPR s prisotno insercijo v eksonu 20 gena za *EGFR* se po napredovanju bolezni na kemoterapijo na osnovi platine priporoča zdravljenje z amivantamabom.

PREUREDITEV ALK:

- Pri vseh bolnikih z razsejanim NDPR s prisotno preureditvijo ALK se ne glede na PS po WHO ali starost v prvem zdravljenju priporoča zdravljenje z ALK TKI krizotinibom, ceritinibom, alektinibom, brigatinibom ali lorlatinibom.
- Zaradi boljše učinkovitosti v in izven CŽS glede na krizotinib se kot prva izbira zdravljenju razsejanega NDPR s prisotno preureditvijo *ALK* priporočajo ceritinib, alektinib ali brigatinib še posebej pri bolnikih s prisotnimi CŽS metastazami.
- Pri vseh bolnikih z razsejanim NDPR s prisotno preureditvijo *ALK* se po napredovanju bolezni ob zdravljenju s krizotinibom priporoča zdravljenje s ceritinibom, alektinibom, brigatinibom ali lorlatinibom.
- Pri bolnikih se po napredovanju bolezni na 2. generacijo ALK TKI (ceritinib, alektinib ali brigatinib) priporoča zdravljenje z lorlatinibom.
- Pri bolnikih, pri katerih bolezen napreduje po predhodnem zdravljenju z ALK TKI, se lahko razmisli o kombinirani terapiji z atezolizumabom, bevacizumabom in kemoterapijo, in sicer po izčrpanem tarčnem zdravljenju in ob dobrem stanju zmogljivosti (PS po WHO 0-1) ter odsotnosti kontraindikacij za vsa zdravila v kombinaciji.

MUTACIJA KRAS G12C:

- Pri bolnikih z razsejanim NDPR s prisotno mutacijo *KRAS* G12C se po napredovanju bolezni ob zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine in/ali imunoterapijo z ZINT priporoča zdravljenje s sotorasibom.

PREUREDITEV ROS1:

- Pri vseh bolnikih z razsejanim NDPR s prisotno preureditvijo ROS1 se ne glede na PS WHO v prvem zdravljenju priporoča zdravljenje s krizotinibom ali z entrektinibom, ki ima boljšo penetranco v CŽS.
- Če so bolniki predhodno že prejeli kemoterapijo in/ali ZINT, se krizotinib oziroma entrektinib priporočata v prvem naslednjem redu zdravljenja.

MUTACIJA BRAF V600E:

- Pri bolnikih z razsejanim NDPR z mutacijo *BRAF* V600E se v prvi liniji priporoča zdravljenje v kombinaciji z dabrafenibom in trametinibom, če zaradi pridruženih obolenj zdravljenje ni kontraindicirano.

- V drugem redu zdravljenja teh bolnikov prihaja v poštev predvsem kemoterapija na osnovi platine, bolniki pa imajo dobrobit tudi od zdravljenja z imunoterapijo z ZINT.

PREUREDITEV RET:

- Za bolnike z razsejanim NDPR s preureditvijo *RET* se priporoča zdravljenje s selektivnimi RET TKI – pralsetinib in selperkatinib v prvem redu zdravljenja.
- V drugem redu zdravljenja teh bolnikov prihaja v poštev predvsem kemoterapija na osnovi platine, bolniki pa imajo dobrobit tudi od zdravljenja z imunoterapijo z ZINT.

PREUREDITVE NTRK:

- Bolnikom z razsejanim NDPR s preureditvijo *NTRK* 1-3 se priporoča zdravljenje z entrektinibom ali larotrektinibom v prvem redu zdravljenja.

»SKIPPING« MUTACIJA V EKSONU 14 GENA ZA MET:

- Bolnikom z razsejanim NDPR s prisotno »skipping« mutacijo v eksonu 14 gena za *MET* se po napredovanju bolezni ob zdravljenju s KT na osnovi platine in/ali ZINT priporoča zdravljenje z MET inhibitorjema kapmatinibom ali tepotinibom.

OLIGOPROGRES:

- Pri oligoprogresu se lahko, ob napredovanju bolezni na predhodno zdravljenje s TKI, nadaljuje zdravljenje z istim TKI ob dodatku lokalnega ablativnega zdravljenja.

ESMO-MCBS (angl. *European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale*): je lestvica, ki jo je zastavila Evropska organizacija za onkologijo in ocenjuje učinkovitost in varnost onkoloških zdravil glede na njihove indikcije. Oceno prejme vsaka onkološka terapija oz. nova indikacija, ki je odobrena prek EMA-e (angl. *European Medicines Agency*) in FDA (angl. *Food and Drug Agency*). V oceni se kažeta tako učinkovitost (izboljšanje celokupnega preživetja, preživetja brez napredovanja bolezni, objektivnih odgovorov) kot tudi izboljšanje kakovosti življenja (manj neželenih učinkov), pomembna pa je tudi izpeljava klinične raziskave. Ocena pomaga pri ozaveščenem odločanju onkologov in bolnikov glede najprimernejše terapije za onkološke bolnike. Pri ozdravljivi bolezni sta oceni A in B tisti, ki pokažeta pomembno klinično dobrobit, medtem ko je ocena C ne. Pri neozdravljivi, metastatski obliki bolezni sta oceni 4 in 5 tisti, ki kažeta na klinično pomembno dobrobit, medtem ko je ocene 1, 2 in 3 ne kažejo.[191,192]

1.3.4. Sistemsko zdravljenje določenih skupin bolnikov z razsejanim pljučnim rakom

1.3.4.1. Sistemsko zdravljenje bolnikov v slabem splošnem stanju zmogljivosti

Pri bolnikih z razsejanim NDPR in PS po WHO 2 kemoterapija v primerjavi s paliativnim podpornim zdravljenjem podaljša preživetje in izboljša kakovost življenja.[193] Metaanaliza randomiziranih raziskav je pokazala višji objektivni odgovor bolezni in boljše preživetje bolnikov, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine (pretežno s karboplatinom) v primerjavi z monokemoterapijo. V prvi skupini pa je bilo pričakovano več sopojavov.[193] Pri določenih bolnikih je slabo splošno stanje zmogljivosti posledica rakavega obolenja in lahko pričakujemo izboljšanje stanja po kemoterapiji. Pri drugih pa zaradi pridruženih obolenj in kemoterapije lahko pričakujemo nadaljnje poslabšanje stanja. Če bolnik ni kandidat za kemoterapevtski dvojček s platino, prihaja v poštev monokemoterapija z gemcitabinom, vinorelbinom, docetakselom ali pemetreksedom (samo pri neploščatocelični histologiji).[194, 195]

Randomizirane klinične raziskave z ZINT so vključevale le bolnike s PS po WHO 0-1. Obstaja nekaj podatkov, da je ZINT tudi pri bolnikih s PS po WHO 2 varna, o učinkovitosti takšnega zdravljenja pa je podatkov malo.[196, 197] Metaanaliza večinoma retrospektivnih raziskav, v katerih so bili bolniki zdravljeni z ZINT, je pokazala, da imajo bolniki s slabšim stanjem zmogljivosti (PS WHO ≥ 2) slabša preživetja, hkrati pa tudi manjšo verjetnost odgovora na zdravljenje z ZINT v primerjavi z bolniki v dobrem stanju zmogljivosti (PS WHO 0-1).[198]

Pri bolnikih z NDPR in PS po WHO 3-4 je indicirano paliativno podporno zdravljenje. Izjema so bolniki, ki so primerni za tarčno zdravljenje, saj je to učinkovito in varno tudi pri bolnikih s slabšim stanjem zmogljivosti.[80, 81, 199]

1.3.4.2. Sistemsko zdravljenje starostnikov

Metaanaliza randomiziranih raziskav je pokazala, da je pri bolnikih z razsejanim NDPR, ki so starejši od 70 let, s PS po WHO 0-2, kemoterapija na osnovi platine učinkovitejša od monokemoterapije. Celokupno preživetje je bilo statistično pomembno daljše le v skupini, zdravljeni s karboplatinom. Ob zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine lahko pričakujemo več sopojavov, predvsem več hematotoksičnosti, zato je treba dobrobit in tveganja takšnega zdravljenja vedno individualno pretehtati.[200] Številne randomizirane raziskave so pri starejših bolnikih potrdile tudi dobrobit monokemoterapije v primerjavi s paliativnim podpornim zdravljenjem.[195, 201]

Učinkovitost tarčnih zdravil je pri starostnikih primerljiva učinkovitosti teh zdravljenj pri mlajših. Enako so potrdile podanalize randomiziranih kliničnih raziskav monoterapije z ZINT v prvem in drugem redu zdravljenja, kjer so imeli bolniki, starejši od 65 let in s PS po WHO 0-1, povsem primerljive dobrobiti zdravljenja kot mlajši bolniki, enako je bilo sopojavov.[202-206] Podatkov o

kombinaciji kemoterapije in ZINT pri starejših bolnikih pa je zelo malo. Klinične raziskave so vključevale le bolnike s PS po WHO 0-1 in le zelo majhen delež starejših od 75 let. Ker ob takšnem zdravljenju pričakujemo več neželenih učinkov, je pri vsakem starejšem bolniku potrebno individualno temeljito presoditi o dobrobiti in tveganju takšnega zdravljenja.[203]

Pri starostnikih se pred uvedbo sistemskega zdravljenja priporoča celovita geriatrična ocena, ki vključuje oceno stanja zmogljivosti, spremljajočih bolezni in stanj, socialnoekonomskih razmer, kognitivno in emocionalno oceno, oceno prehranjenosti, farmakološko oceno (število zdravil, možne interakcije) in oceno geriatričnih sindromov (demenca, delirij, depresija, padci, spontani zlomi kosti).[207]

Povzetek priporočil:

- Pri izbranih bolnikih z razsejanim NDPR v slabšem splošnem stanju zmogljivosti (PS po WHO 2) je po temeljiti oceni dobrobiti in tveganj možno zdravljenje z ZINT.
- Pri izbranih bolnikih z razsejanim NDPR v slabšem splošnem stanju zmogljivosti (PS po WHO 2) je možno zdravljenje s kemoterapevtskim dvojčkom s karboplatinom, pri ostalih pa se priporoča monokemoterapija.
- Pri bolnikih z zelo slabim splošnim stanjem zmogljivosti (PS po WHO 3-4) se zdravljenje s kemoterapijo ali ZINT ne priporoča, možno pa je zdravljenje s tarčnimi zdravili po predhodni oceni onkologa.
- Pri starejših bolnikih se priporoča zdravljenje z monoterapijo z ZINT glede na standardna priporočila v prvem in drugem redu. Kemoterapija z ZINT pa je možna pri izbranih starostnikih v zelo dobrem splošnem stanju zmogljivosti in brez pomembnih sočasnih obolenj.
- Pred dokončno odločitvijo o zdravljenju s kemoterapijo ali ZINT se pri starostnikih priporoča celovita geriatrična ocena.

1.3.5. Paliativno obsevanje

Paliativna obsevanja so učinkovit način zdravljenja bolnikov z razširjenimi ali lokoregionalno napredovalimi oblikami pljučnega raka, ko je bolezen neozdravljiva, sistemsko zdravljenje izčrpano ter sta obvladovanje (ali preprečevanje) simptomov bolezni in kakovost življenja bolnikov najpomembnejši cilj zdravljenja.[208] Najpogosteje so paliativno obsevani kostni in možganski zasevki ter primarni pljučni tumor.

1.3.5.1. Obsevanje primarnega pljučnega tumorja

Paliativno obsevanje primarnega tumorja je indicirano pri bolnikih z razsejano obliko bolezni, pri katerih so v ospredju težko obvladljivi simptomi in znaki kot posledica lokoregionalne rasti tumorja, če tumor, ki težave povzroča, lahko zajamemo v obsevalno polje.[209, 210, 211] Paliativno obsevanje primarnega pljučnega

tumorja prihaja v poštev tudi pri omejeni obliki bolezni, ko obsevanje z radikalno dozo ni mogoče zaradi nezmožnosti doseganja restrikcij na zdrava tkiva ter želimo z obsevanjem doseči odložitev simptomatike, kot tudi pri bolnikih s slabšim stanjem zmogljivosti, ki zapletov radikalnega zdravljenja ne bi prenesli.[210]

Tipične indikacije za obsevanje primarnega tumorja so: hemoptize, kašelj, bolečina, dispneja, obstrukcijska pljučnica, disfagija zaradi kompresije tumorja, sindrom zgornje vene kave, stridor. Ko so simptomi posledica malignega plevralnega izliva, limfangiokarcinomatoze ali multilobarne/difuzne prizadetosti pljučnega parenhima, obsevanje pljuč ni indicirano.[210]

Številne prospektivne randomizirane raziskave z različnimi režimi frakcionacije so dokazale učinkovitost paliativnega obsevanja pri lajšanju bolnikovih simptomov, kljub temu pa najoptimalnejša frakcionacija obsevanja še ni jasna.[212] Metaanalize raziskav, vključno z največjo Cochranovo metaanalizo, niso dokazale dobrobiti katere od frakcionacij glede vpliva na simptome ali kakovost življenja, so pa režimi z višjimi dozami na frakcijo imeli za posledico nekoliko višji delež akutne toksičnosti, predvsem na račun radioezofagitisa, ter večji delež poznih mielitisov pri najbolj hipofrakcioniranih shemah.[213, 214] Omenjena metaanaliza ni dokazala jasne koristi visokodoznih režimov glede preživetja neselekcioniranih bolnikov, medtem ko so druge prospektivne in retrospektivne analize pokazale dobrobit pri 1- in 2-letnem preživetju bolnikov v boljšem stanju zmogljivosti po obsevanju z dozami nad 35 Gy10 BED (npr. 30 Gy v 10 frakcijah).[212, 215-217] Pri bolnikih, ki niso primerni za visokodozno paliativno obsevanje in ki nimajo izraženih simptomov (ali so izraženi minimalno), prihaja v poštev tudi odloženo obsevanje ob njihovem pojavu. Randomizirana prospektivna raziskava namreč ni pokazala dobrobiti takojšnjega paliativnega obsevanja v primerjavi z odloženim, kar se tiče preživetja, kakovosti življenja in psiholoških posledic odloga zdravljenja.[218]
Različne krajše sheme obsevanja (npr. 20 Gy v 5 frakcijah, 17 Gy v 2 frakcijah, 8–10 Gy v 1 frakciji) imajo dokazano vsaj enakovreden učinek na olajšanje posameznih simptomov bolnikov, ki zaradi slabega stanja zmogljivosti ne bi imeli koristi od daljših, časovno zamudnih shem.[212, 217] Poleg tega imajo krajše sheme obsevanja prednost pri tistih bolnikih, ki prejemajo paliativno kemoterapijo, saj jih tako lažje umestimo med posamezne cikluse, ki jih na račun obsevanja ni treba zamakniti.[210] Ko se uporabljajo višjedozne frakcionacije (npr. več kot 30 Gy EQD2), se priporoča uporaba obsevalnih tehnik, ki dokazano omejijo akutne in pozne posledice na zdrava tkiva (3D-konformna RT, IMRT, VMAT).[211]

1.3.5.2. Obsevanje kostnih zasevkov

Pri 30–40 % bolnikov s pljučnim rakom se pojavijo kostni zasevki v naravnem poteku bolezni; srednje preživetje teh bolnikov je sedem mesecev.[219] Večina prospektivnih randomiziranih raziskav je pokazala enakovrednost različnih frakcionacij in shem obsevanja glede protibolečinskega učinka prvič obsevanih

bolnikov (30 Gy v 10 frakcijah, 24 Gy v 6 frakcijah, 20 Gy v 5 frakcijah in enkratno obsevanje z 8 Gy).[220] Razlika, ki se pojavlja med več in eno obsevalno frakcijo, je v potrebi po ponovnem obsevanju prizadetega mesta: to je potrebno pri 8 % bolnikov po več frakcijah ter v kar 20 % po eni sami frakciji.[221]

Za zdaj ni jasnih dokazov za izbiro različnih režimov frakcionacije glede na histologijo primarnega tumorja oz. anatomsko lokacijo kostnega zasevka.[220] Nekatere smernice priporočajo nekoliko višje celokupne doze pri kostnih zasevkih z mehkotkivno maso (20–30 Gy v 5–10 frakcijah) kot tistih brez te (8–30 Gy v 1–10 frakcijah).[209] Vsa svetovna priporočila štejejo enkratno obsevanje za zdravljenje izbora pri bolnikih v slabem stanju zmogljivosti in kratko pričakovano življenjsko dobo.[209, 219, 220, 222]

Uporaba bisfosfonatov oz. denosumaba ne more nadomestiti paliativnega obsevanja bolečih kostnih zasevkov, lahko pa metodi učinkovito kombiniramo.[220] Visokokonformne tehnike obsevanja se lahko uporabljajo pri bolnikih z novo odkritimi ponovitvami tumorjev hrbtenice ali paraspinalnih regij, njihova rutinska uporaba pa se za zdaj ne priporoča.[220]

1.3.5.3. Obsevanje drugih metastatskih mest

Občasno se paliativno obsevanje zasevkov NDPR uporablja tudi pri drugih lokalizacijah, posebej v primeru, ko te povzročajo težave, najpogosteje bolečine (metastatsko prizadete bezgavke, nadledvični žlezi, mehka tkiva ...). Uporabljajo se podobni režimi frakcionacije kot pri paliativnem obsevanju pljučnega tumorja (npr. 30 Gy v 10 frakcijah, 20 Gy v 5 frakcijah ...), upoštevajoč bolnikovo prognozo ter omejitve okolnih zdravih tkiv. Pri višjedozni frakcionaciji (npr. več kot 30 Gy EQD2) se priporoča uporaba visoko komformnih obsevalnih tehnik (3D-konformna RT, IMRT ...).

1.3.5.4. Obsevanje možganskih zasevkov

Pri NDPR so možganski zasevki prisotni v 30 do 44 %. Njihova incidenca narašča, najverjetneje zaradi pogostejših presejalnih preiskav in daljšega preživetja bolnikov ob terapiji s TKI in/ali ZINT.[223-225]

Zasevke v možganih v prvi vrsti diagnosticiramo s CT glave s KS. Za bolj natančno oceno števila zasevkov pa je treba opraviti še MR glave s KS. Večina možganskih zasevkov (80 %) se pojavi v velikih možganih, 15 % v malih možganih in 5 % v možganskem deblu. V več kot polovici primerov na MR-slikanju glave diagnosticiramo več kot 1 možganski zasevek in v večini primerov slej kot prej zasevki postanejo simptomatski.[224]
Za odločitev o zdravljenju so predvsem pomembni prognostični dejavniki ter namen zdravljenja.

Prognostični dejavniki

Prognoza bolnikov z možganskimi zasevki je odvisna od različnih prognostičnih dejavnikov, ki vplivajo na odločitev o zdravljenju in posledično na dolžino preživetja. Glavni prognostični dejavniki so starost, telesna zmogljivost po Karnofskem, razširjenost bolezni zunaj CŽS in število zasevkov.

Pri odločitvah za zdravljenje možganskih zasevkov in napoved preživetja bolnikov s pljučnim rakom uporabljamo stopenjsko prognostično ocenjevalno lestvico (GPA, angl. *Graded prognostic assessment*). Prva ocenjevalna lestvica je bila skupna za NDPR in drobnocelični pljučni rak (Tabela 2, 3). Leta 2017 je bila izdana posodobljena verzija s podatki za NDPR, imenovana Lung-molGPA, ki poleg že navedenih prognostičnih dejavnikov upošteva tudi molekularne označevalce (Tabela 4).[225-231] Izračunano srednje preživetje za NDPR je prikazano v tabeli 5.

Tabela 2. Stopenjska prognostična ocenjevalna lestvica pri bolnikih z nedrobnoceličnim in drobnoceličnim pljučnim rakom.

Pomembni prognostični dejavniki	**GPA-merila**		
	0 točk	**0,5 točke**	**1 točka**
Starost	> 60 let	50–60 let	< 50 let
PS (Karnofsky)	< 70 %	70–80 %	90–100 %
Zasevki zunaj CŽS	+	/	–
Število MZ	> 3	2–3	1

GPA – prognostična ocenjevalna lestvica; CŽS – centralni živčni sistem; PS – stanje zmogljivosti; MZ – možganski zasevki

Tabela 3. Srednje preživetje bolnikov z nedrobnoceličnim in drobnoceličnim pljučnim rakom.

Srednje preživetje (meseci)	**GPA 0–1**	**GPA 1,5–2,0**	**GPA 2,5–3**	**GPA 3,5–4**
Meseci	3	5,5	9,4	14,8

GPA – prognostična ocenjevalna lestvica

Namen zdravljenja

Pri odločitvi o zdravljenju možganskih zasevkov je poleg prognostičnih dejavnikov pomemben tudi namen zdravljenja. Glavni cilji so preživetje, lokalna kontrola, odložitev nevroloških težav, zmanjšanje pojava novih možganskih zasevkov ter ohranitev nevrokognitivnih sposobnosti in kakovosti življenja.

Tabela 4. Stopenjska prognostična ocenjevalna lestvica z molekularnimi označevalci (Lung- molGPA) za nedrobnocelični pljučni rak.[231]

Pomembni prognostični dejavniki	**GPA kriteriji**		
	0 točk	**0,5 točke**	**1 točka**

Starost	≥ 70 let	< 70 let	/
PS (Karnofsky)	< 70 %	80 %	90–100 %
Zasevki izven CŽS	da	/	ne
Število MZ	> 4	1–4	/
Genetski status	EGFR in ALK negativen/neznan	/	EGFR ali ALK pozitiven

GPA – prognostična ocenjevalna lestvica; CŽS – centralni živčni sistem; PS – stanje zmogljivosti; MZ – možganski zasevki

Tabela 5. Srednje preživetje pri nedrobnoceličnem pljučnem raku glede na Lung-molGPA za bolnike z novoodkritimi možganskimi zasevki.

Srednje preživetje (meseci)	**GPA 0–1**	**GPA 1,5–2,0**	**GPA 2,5–3**	**GPA 3,5–4**
Žlezni NDPR	6,9	13,7	26,5	46,8
Nežlezni NDPR	5,3	9,8	12,8	/

GPA - prognostična ocenjevalna lestvica; NDPR – nedrobnocelični pljučni rak

Zdravljenje

Omejeno število možganskih zasevkov (1 do 10)

V to skupino se uvrščajo tisti bolniki, pri katerih je zdravljenje s stereotaktično radiokirurgijo (SRK) enako učinkovito kot zdravljenje z obsevanjem cele glave, vendar ima manj vpliva na nevrokognitivne sposobnosti. Število zasevkov in volumen bolezni v CŽS, ki naj bi definiralo »omejeno število zasevkov«, se spreminjata in sta odvisna od specifične klinične situacije. Glede na prospektivno multicentrično raziskavo, v kateri so pri 1994 bolnikih z 1 do 10 možganskimi zasevki, ki so bili zdravljeni zgolj s SRK, ugotavljali enako preživetje 10,8 meseca pri bolnikih z 1 do 4 možganskimi zasevki v primerjavi s 5 do 10 možganskimi zasevki. Toksičnost zdravljenja je bila nizka pri kumulativnem tumorskem volumnu < 15 ml.[232]

Pri odločitvi o zdravljenju omejenega števila možganskih zasevkov moramo upoštevati možnosti zdravljenja bolezni zunaj CŽS, PS WHO in starost bolnika. Vse bolnike, ki so kandidati za lokalno zdravljenje z operacijo ali s SRK, obravnavamo na multidisciplinarnem možganskem konziliju.

Pri solitarnem možganskem zasevku je treba vedno razmisliti o operaciji. Pri 1 do 4 možganskih zasevkov pa je priporočeno zdravljenje s SRK. Če gre za 1 do 4 zasevke v CŽS, sta operacija in SRK enakovredni obliki zdravljenja, z enako lokalno kontrolo in srednjim preživetjem bolnikov.[233]
Vedno večkrat se odločamo tudi za obsevanje večjega števila možganskih zasevkov (5 do 10) s SRK, če je kumulativen tumorski volumen manjši od 15 ml.

Dodatek obsevanja cele glave po operaciji in SRK sicer izboljša lokalno kontrolo, ne podaljša pa preživetja bolnikov z NDPR, poslabša pa nevrokognitivne sposobnosti in splošno zmogljivost bolnikov.[231, 234-236]

Po operaciji enega možganskega zasevka se zaradi boljše lokalne kontrole ter ohranitve nevrokogntivne sposobnosti odločamo za obsevanje pooperativne votline s SRK v 1 ali več frakcijah.[209, 224, 231, 234, 235, 237-239]

Bolnike po SRK in operaciji ter po SRK prvo leto redno sledimo z MR-slikanjem glave vsake 3 mesece ter nato redno na 4 do 6 mesecev in ob pojavu simptomov.[237]

Za obsevanje cele glave se odločimo pri bolnikih s slabšo prognozo (slab PS po WHO, zasevki zunaj CŽS brez dodatnih možnosti zdravljenja) ter pri večjih možganskih zasevkih (≥ 4 cm), ki povzročajo nevrološko simptomatiko. Pri slednjih v primeru boljše prognoze lahko dodamo tudi dodatno lokalno zdravljenje bodisi z operacijo ali dodatno dozo na posamezen možganski zasevek.[240]
Za bolnike z asimptomatskimi oziroma oligosimptomatskimi možganskimi zasevki ni prospektivnih raziskav, ki bi naslavljale vprašanje optimalne časovnice za kombinacijo sistemskega zdravljenja s TKI oziroma ZINT glede na operacijo oziroma SRK. Glede na do zdaj opravljene retrospektivne raziskave je bilo dokazano izboljšanje preživetje pri zgodnji kombinaciji SRK in TKI ali SRK in ZINT v primerjavi z zaporednim pristopom.[241, 242]

Zdravljenje številnih možganskih zasevkov (> 10 možganskih zasevkov)

Pri bolnikih s številnimi možganskimi zasevki je v prvi vrsti indicirano zdravljenje z obsevanjem cele glave. Pri boljši prognozi pride v poštev tudi obsevanje cele glave s SRK dodatkom doze, predvsem pri večjih zasevkih, ki povzročajo nevrološko simptomatiko.[209, 224, 231, 234, 235]

Pri asimptomatskih oziroma oligosimptomatskih možganskih zasevkih z EGFR mutacijo oziroma ALK translokacijo je širši dogovor, da začnemo sistemsko zdravljenje in obsevanje cele glave odložimo.
Pri slabši prognozi je glede na rezultate raziskav obsevanje cele glave v primerjavi s podporno in simptomatsko terapijo enako učinkovito, zato je odločitev o izbiri večkrat težka in individualna.[243, 244]

Zdravljenje novih oziroma recidivnih možganskih zasevkov

Glede na prospektivne raziskave obsevanja 1 do 3 možganske zasevke s SRK z obsevanjem cele glave ali brez tega, je pri obsevanju s SRK brez obsevanja cele glave verjetnost/pogostnost lokalnega recidiva 10 do 30 % in pojav novih možganskih zasevkov 40 do 70 %.[231, 234]
Možnosti zdravljenja so operacija, SRK, obsevanje cele glave ali pa kombinacije teh. Odločanje o najprimernejšem zdravljenju je individualno na

multidisciplinarnem konziliju glede na kontrolo bolezni zunaj CŽS, predhodno zdravljenje, PS po WHO, število možganskih zasevkov.

Predpisane doze

Stereotaktično obsevanje

Stereotaktična radiokirurgija je tehnika obsevanja, kjer apliciramo visoko obsevalno dozo, ki je predpisana na majhno, natančno definirano tarčo v možganih. Večinoma se uporablja 1 frakcija, v primeru večjih možganskih zasevkov (več kot 3 cm) oz. v primeru bližine kritičnih organov pa obsevamo v dveh do petih frakcijah. Zahteva zelo natančno lokalizacijo tarče in bolnikovega položaja ter slikovno vodeno obsevanje.

- v eni frakciji: 12,5–24 Gy odvisno od volumna tarče ter števila tarč;
- če zaradi bližine kritičnih organov ne moremo doseči njihove dozne omejitve, pride v poštev SRT: 3 x 7 Gy, 4 x 6 Gy, 5 x 6 Gy in 5 x 5 Gy.

Obsevanje cele glave

Pri obsevanju cele glave je načrtovanje zdravljenja enostavnejše in hitrejše. Za pripravo bolnikov lahko uporabimo rentgenski ali CT-simulator ter obsevamo z 2D- ali 3D-obsevanjem. Glede na raziskave imajo standardno uporabljene frakcionacije obsevanja glave (10 x 3 Gy ali 5 x 4 Gy) enako celokupno preživetje in učinkovitost pri lajšanju simptomov.[240, 245] O sočasnem obsevanju in zdravljenju s TKI (ALK ali EGFR) ni dovolj podatkov v literaturi. O prekinitvi zdravljenja s TKI med obsevanjem glave se odločamo individualno, prav tako o sočasni aplikaciji ostale sistemske terapije.

2. DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK

Drobnocelični pljučni rak (DPR) je kemosenzitiven in radiosenzitiven, zato se kombinirano zdravljenje uporablja tako pri omejeni kot tudi pri razširjeni obliki bolezni.

Za določitev stadija TNM se uporablja najnovejša klasifikacija (8. izdaja, 2018), lahko pa DPR delimo na dve večji skupini.[245] Omejena oblika bolezni (angl. *Limited disease*) zajema nerazsejan DPR, ki ga lahko operativno odstranimo ali pa varno zajamemo v obsevalno polje in obsevamo z radikalno dozo. Razširjena bolezen (angl. *Extended disease*) pa predstavlja vse ostale oblike omejene bolezni in vse razsejane oblike bolezni.[247]

2.1. Zelo omejena oblika bolezni

Pri zelo omejeni obliki bolezni (cT1-2N0M0) najboljše rezultate zdravljenja omogoča kirurško zdravljenje z lobektomijo in limfadenektomijo mediastinalnih bezgavk. Petletno celokupno preživetje bolnikov z DPR po radikalni operaciji in patološkim stadijem pT1-2N0-1M0 je slabo (40–60 %).[248] Dopolnilna kemoterapija s preventivnim obsevanjem glave (PCI, *angl*. prophylactic cranial irradiation) ali brez njega pomembno izboljša srednje preživetje v primerjavi s samo radikalnim kirurškim zdravljenjem (66 mesecev proti 42 mesecev) in 5-letno preživetje (52,7 % proti 10,4 %).[248] Dopolnilna kemoterapija se tako priporoča kot dopolnilno zdravljenje DPR po radikalni resekciji. Pri prizadetosti mediastinalnih bezgavk (pN2) ali neradikalne operacije (R1, R2) pa je treba dopolnilno kemoterapijo kombinirati z dopolnilnim obsevanjem, prednost ima sočasno pred zaporednim zdravljenjem.[249] Zdravljenje zelo omejene oblike DPR prikazuje Algoritem 7.

Pri izbranih bolnikih z zelo omejeno boleznijo (cT1-2N0M0), ki nimajo možnosti operabilnega zdravljenja zaradi funkcionalnih ali medicinskih kontraindikacij ali pa operacijo odklonijo, lahko primarni tumor obsevamo s SBRT-tehniko, čemur sledi dopolnilna kemoterapija s PCI ali brez njega.[250-252] Principi SBRT so enaki kot pri NDPR.

Profilaktično obsevanje glave pri zelo omejeni bolezni:
glej poglavje Profilaktično obsevanje glave (2.2.1).

Povzetek priporočil

- Operativno zdravljenje prihaja v poštev le za bolnike z zelo omejeno obliko DPR (cT1-2N0M0) s patološko potrjenim N0 stadijem z EBUS pred operacijo.
- Pri radikalni operaciji primarnega tumorja se pri bolnikih z DPR priporoča po operaciji kemoterapija s cisplatinom in etopozidom.
- Pri neradikalni operaciji ali pozitivnih N2 bezgavk po operaciji se priporoča sočasna postoperativna kemoradioterapija.

2.2. Omejena oblika bolezni

Osnova zdravljenja omejene oblike bolezni (T1-4 N0-3 M0) je kombinacija kemoterapije in obsevanja.
Metaanaliza pri več kot dva tisoč bolnikih je pokazala, da pri omejeni obliki bolezni torakalno obsevanje omogoča 25–30-odstotno zmanjšanje lokalnih ponovitev in 5–7-odstotno izboljšano dvoletno preživetje v primerjavi s samo kemoterapijo.[253] Standardno zdravljenje bolnikov v stanju zmogljivosti po WHO 0-1 je sočasno obsevanje in sistemska terapija in ima prednost pred zaporednim zdravljenjem.[254] Zaporedno zdravljenje je indicirano pri bolnikih v slabšem stanju zmogljivosti, s pridruženimi boleznimi in obsežnim volumnom bolezni. Zaželeno je, da se obsevanje začne že ob prvem ali drugem krogu kemoterapije.[255] Kratek čas od začetka katerekoli terapije do zaključka obsevanja kaže značilno boljše rezultate preživetja.[256]

Obsevanje ima mesto v radikalnem in paliativnem zdravljenju DPR. Osnovni principi obsevanja so enaki kot pri NDPR.

Minimalni standard za radikalno obsevanje je CT-planirano 3D-konformno obsevanje, priporočene pa so naprednejše tehnike (4D- in ^{18}F-FDG PET CT-simulacija ter IMRT-, VMAT-, IGRT-obsevanje). Pri paliativnem obsevanju je dopuščeno tudi 2D-neplanirano obsevanje.

Tarčni volumen

Tarčni volumen se določi na osnovi diagnostičnih preiskav (^{18}F-FDG PET CT ali CT), ki niso starejše od 8 tednov. Če se uporabi ^{18}F-FDG PET CT za simulacijo, mora biti narejen v položaju za obsevanje.[256] Pri bolnikih, ki so začeli zdravljenje s kemoterapijo, omejimo tarčni volumen na velikost tumorja po zdravljenju s kemoterapijo. V tarčni volumen je treba vključiti vse bezgavčne lože s patološkimi bezgavkami, ki so citološko potrjene ali ^{18}F-FDG PET CT pozitivne ob diagnozi (INI, angl. *Involved Nodal Irradiation*).[257, 258]

Doza in režim obsevanja

Raziskavi iz leta 1999 in 2004 sta pokazali, da je obsevanje z dozo 45 Gy v 3 tednih (1,5 Gy dvakrat dnevno) boljše od 45 Gy v 5 tednih (1,8 Gy dnevno).[259, 260] Randomizirana raziskava CONVERT, ki je primerjala dvakrat dnevno obsevanje po 1,5 Gy (45 Gy/30 frakcij v 3 tednih) z obsevanjem enkrat dnevno po 2 Gy (66 Gy/33 frakcij v 6,5 tedna) s sočasno kemoterapijo, je bila prva raziskava, pri kateri je bil stadij določen s PET/CT, kjer so uporabili TNM-klasifikacijo in so bili bolniki obsevani s sodobnimi tehnikami (3D-konformno ali IMRT-obsevanje in brez elektivnega obsevanja bezgavk).[261] Preživetje med skupinama se ni statistično značilno razlikovalo. Tudi toksičnost je bila med skupinama primerljiva. Dve in 5-letno preživetje je bilo 56-odstotno in 34-odstotno v skupini, obsevani dvakrat dnevno, in 51-odstotno ter 31-odstotno v skupini, obsevani enkrat dnevno. Zaradi zasnove raziskave ostaja standardno zdravljenje dvakrat dnevno obsevanje, ki ga iz logističnih razlogov lahko zamenja enkrat dnevno obsevanje s TD 66 Gy v 33 frakcijah. Pri obsevanju dvakrat dnevno je potreben najmanj šesturni razmik med posameznimi frakcijami. Pri velikem obsegu bolezni z velikim tarčnim volumnom je v sklopu radikalnega zdravljenja dopustna tudi nižja celokupna doza obsevanja (54–60 Gy).

Priporočena sočasna kemoterapija pri omejeni obliki DPR je kombinacija etopozida in cisplatina. Zamenjava za cisplatin je karboplatin, ki pa je v nekaj manjših raziskavah pokazal manjšo učinkovitost. Priporočena je aplikacija 4–6 ciklusov v tritedenskih intervalih. Uporaba G-CSF med kemoradioterapijo iz študije CONVERT kaže na to, da je uporaba varna.[262]

2.2.1. Profilaktično obsevanje glave

Pri bolnikih z omejeno obliko bolezni in dobrim odgovorom na kemoterapijo je dokazano, da profilaktično obsevanje glave (PCI, angl. *Prophylactic Cranial Irradiation*) zmanjša nastanek možganskih zasevkov in izboljša celokupno preživetje (5,4 % v 3 letih).[263-265]

Pri bolnikih z razširjeno obliko bolezni je dokazano, da PCI zmanjša pojav možganskih zasevkov, vendar si raziskave glede preživetja nasprotujejo. Randomizirana EORTC raziskava je dokazala izboljšano preživetje, japonska raziskava, v kateri so pred obsevanjem uporabljali MR glave, ki je bolj natančna metoda za ugotavljanje zasevkov, pa ne.[266, 267] PCI je smiselna le pri bolnikih s PS po WHO 0-1, ki so dosegli zelo dober odgovor na sistemsko zdravljenje. Korist uporabe metode obsevanja za ščitenje hipokampusa (HA-PCI) ni bila nedvomno dokazana.

Doza pri PCI: najoptimalnejši odmerek za profilaktično obsevanje glave je 25 Gy v 10 frakcijah. Randomizirana raziskava primerjave dveh režimov obsevanja (36 Gy proti 25 Gy) je pokazala veliko nevrotoksičnost in celo večjo umrljivost pri

bolnikih, ki so bili obsevani z višjo dozo.[268]

Čas: PCI izvajamo šele takrat, ko je minila akutna toksičnost predhodnega zdravljenja.

Preiskave pred PCI: Priporočena preiskava pred PCI je MR glave, dopuščen je tudi CT s KS. Preiskava naj bo opravljena do 4 tedne pred začetkom obsevanja.

Posledica zdravljenja: Višja starost in doza sta najzanesljivejši napovedni dejavnik tveganja za nastanek kronične nevrotoksičnosti. V raziskavi RTOG 0212 je imelo 83 % bolnikov, starejših od 60 let, po 12 mesecih kronične nevrotoksične pojave, pri bolnikih, mlajših od 60 let, pa je bilo takšnih značilno manj (54 %).[269]

Izbor bolnikov: Za zdravljenje s PCI so primerni le bolniki v dobrem stanju zmogljivosti po WHO (0-1). Bolniki z okrnjenim nevrokognitivnim delovanjem in predhodnim ali trenutnim nevrološkim obolenjem niso primerni za PCI.[270]

Povzetek priporočil

- Osnova zdravljenja omejene oblike bolezni je kombinacija kemoterapije in obsevanja, pri čemer ima sočasno zdravljenje prednost pred zaporednim.
- Tarčni volumen se določi na osnovi ^{18}F-FDG PET CT.
- Pri obsevanju enkrat dnevno s konvencionalno frakcionacijo je priporočljiva skupna doza 60–66 Gy.
- Pri bolnikih z omejeno obliko bolezni in dobrim odgovorom na kemoradioterapijo ter v dobrem stanju zmogljivosti je dokazano, da PCI zmanjša verjetnost za nastanek možganskih zasevkov in izboljša celokupno preživetje.

2.3. Razširjena oblika bolezni

2.3.1. Sistemsko zdravljenje prvega reda razsejanega drobnoceličnega pljučnega raka

2.3.1.1. Kombinacija kemoterapije z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT)

Kombinacija kemoterapije na osnovi platine z etopozidom in ZINT (atezolizumab ali durvalumab) se je v dveh raziskavah faze 3 izkazala za učinkovitejšo od samo kemoterapije v prvem redu zdravljenja razsejanega DPR.[271, 272] Vključeni so bili mlajši bolniki (povprečna starost 62–64 let) v zelo dobrem splošnem stanju zmogljivosti (PS po WHO 0-1), z asimptomatskimi ali že zdravljenimi možganskimi zasevki. Kombinacija kemoterapije na osnovi platine z etopozidom in ZINT je značilno zmanjšala tveganje za napredovanje bolezni, prav tako je zmanjšala tveganje za smrt (25–30 %), s skromno dobrobitjo v celokupnem

preživetju in podaljšanju preživetja z 10,3 meseca na 12,3 meseca z dodatkom atezolizumaba kemoterapiji na osnovi platine oziroma z 10,5 meseca na 12,9 meseca z dodatkom durvalumaba kemoterapiji na osnovi platine (ESMO-MCBS za atezolizumab in durvalumab 3). Glede na le zmerno dobrobit ostaja potreba po prepoznavi prediktivnih označevalcev.

2.3.1.2. Kemoterapija

Kombinacija kemoterapije na osnovi platine (z etopozidom ali brez) je v dveh metaanalizah pokazala boljše preživetje bolnikov v primerjavi s starejšimi shemami kemoterapije brez platine in/ali etopozida.[273, 274]
Rezultati metaanalize podatkov posameznih bolnikov, ki so bili vključeni v 4 randomizirane raziskave, niso pokazali razlike v učinkovitosti (čas do napredovanja bolezni, celokupno preživetje) kemoterapije na osnovi cisplatina ali karboplatina. Različni so samo neželeni učinki. Cisplatin povzroča več nevrotoksičnosti in nefrotoksičnosti, karboplatin je povezan z več mielotoksičnosti. Premalo je podatkov, da bi lahko z gotovostjo dejali, da sta cisplatin in karboplatin enakovredna pri vseh podskupinah bolnikov, zato se pri omejeni bolezni in mlajših bolnikih (starost < 70 let) priporoča cisplatin.[275]
Pri omejeni bolezni se je kombinacija cisplatina in etopozida izkazala za superiorno glede celokupnega preživetja v primerjavi s kombinacijo ciklofosfamida, epirubicina in vinkristina. Pri razširjeni bolezni pa sta bili obe kemoterapevtski shemi enakovredni, s primerljivim preživetjem in kakovostjo življenja.[276]
Kombinacija platine in irinotekana se ni pokazala za superiorno, temveč enakovredno kombinaciji platine in etopozida, imata pa shemi različno toksičnost.
Ni zanesljivih dokazov o učinkovitosti vzdrževalne kemoterapije pri DPR. Prav tako ni dokazov, da dodatek tretjega citostatika ali intenzifikacija sheme izboljšata preživetje.

2.3.2. Sistemsko zdravljenje razsejanega drobnoceličnega pljučnega raka po prvem redu

2.3.2.1. Kemoterapija

Pri bolnikih, katerih bolezen napreduje že med zdravljenjem s kemoterapijo prvega reda ali neposredno po zaključku kemoterapije prvega reda (< 6 tednov), je dobrobit kemoterapije drugega reda zelo majhna. Na zdravljenje z drugim redom odgovori do 15 % (platina-odporni; interval brez napredovanja bolezni bolezni < 6 mesecev), zato se kemoterapija drugega reda pri teh bolnikih ne priporoča, smiselna je vključitev v klinično raziskavo ali le podporno zdravljenje. Pri ostalih bolnikih je smiseln razmislek o kemoterapiji drugega reda.

Izsledki randomizirane klinične raziskave, ki je primerjala kemoterapijo drugega reda topotekan proti CAV (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin) pri bolnikih v dobrem splošnem stanju zmogljivosti, so pokazali primerljiv odgovor na

zdravljenje (24,3 % s topotekanom proti 18,3 % s kemoterapijo po shemi CAV) in primerljivo srednje preživetje med shemama (25,0 tedna s topotekanom in 24,7 tedna s kemoterapijo po shemi CAV), vendar manj sopojavov ob zdravljenju s topotekanom.[277] V ločeni raziskavi je bila potrjena tudi primerljiva učinkovitost topotekana per os s parenteralnim topotekanom.

Pri bolnikih z boleznijo, občutljivo za platino (interval brez napredovanja bolezni bolezni > 6 mesecev), je smiselna reindukcija s kemoterapijo na osnovi platine z etopozidom.[278] Klinična raziskava faze 3 je pokazala primerljivo učinkovitost reindukcije karboplatina z etopozidom proti topotekanu pri za platino občutljivih bolnikih v drugem redu zdravljenja.[279]

V klinični raziskavi faze 3 je amrubicin neznačilno in numerično zmerno podaljšal preživetje v primerjavi s topotekanom pri bolnikih s proti platini odporno boleznijo.[280]

V klinični raziskavi faze 2 je lurbinektedin pokazal obetajoč odgovor na zdravljenje in trajanje odgovora tako pri za platino občutljivih kot proti platini odpornih bolnikih z DPR v drugem redu zdravljenja.[281] Vendar pa v klinični raziskavi faze 3 kombinacija lurbinektedina z doksorubicinom v primerjavi z CAV ali topotekanom ni pokazala dobrobiti v celokupnem preživetju.[282] Sopojavi zdravljenja so bili manj izraženi kot pri CAV ali topotekanu. Lurbinektedin trenutno še ostaja možnost sistemskega zdravljenja v drugem redu po kemoterapiji na osnovi platine.

2.3.2.2. Zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT)

Zaviralci imunskih nadzornih točk (nivolumab ali pembrolizumab) pri bolnikih po kemoterapiji na osnovi platine in vsaj še enem sistemskem zdravljenju so se izkazali za zmerno učinkovite v manjših kliničnih raziskavah faze 1 in 2.[283, 284] Potrditvene klinične raziskave faze 3 niso potrdile dobrobiti v podaljšanju celokupnega preživetja.[285, 286]

Klinična raziskava faze 3 nivolumab v primerjavi s topotekanom (ali amrubicinom) v drugem redu zdravljenja razsejanega DPR prav tako ni pokazala boljše učinkovitosti ZINT (v smislu celokupnega preživetja, časa do napredovanja bolezni in objektivnega odgovora na zdravljenje) glede na kemoterapijo.[287] Slabo učinkovitost v drugem redu je pokazal tudi atezolizumab v klinični raziskavi faze 2.[288]

Kombinacija zaviralcev CTLA-4 in antiPD-L1 se trenutno preučuje v več kliničnih raziskavah pri DPR po prvem redu zdravljenja. Rezultati so obetavni z zmernimi

odgovori na zdravljenje, vendar so bile raziskave zastavljene pred uvedbo kombinacije kemoterapije na osnovi platine in ZINT kot standardnega zdravljenja v prvem redu razsejanega DPR.[289-291] Podatkov o reindukciji ZINT ni.

Sistemsko zdravljenje razširjenega DPR prikazuje Algoritem 8.

2.3.3. Obsevanje bolnikov z razsejanim drobnoceličnim pljučnim rakom

2.3.3.1. Konsolidacijsko obsevanje primarnega tumorja in regionalnih bezgavk pri bolnikih z razsejanim DPR

Izbranim bolnikom, ki so imeli odgovor na kemoterapijo, lahko ponudimo konsolidacijsko obsevanje. Konsolidacijsko obsevanje bolniki dobro prenašajo in imajo manj simptomatskih ponovitev v prsnem košu, pri nekaterih bolnikih pa izboljša tudi preživetje.[292, 293]
Randomizirana raziskava faze 3, v kateri so primerjali kemoterapijo z dodatnim obsevanjem (30 Gy v 10 frakcijah) ali brez, ni potrdila primarnega cilja raziskave, to je izboljšanega enoletnega preživetja pri bolnikih z dodanim obsevanjem. Pokazala pa je značilno višji odstotek preživetja brez napredovanja bolezni v 6 mesecih med obsevanimi bolniki (24 % proti 7 %); in boljše dvoletno preživetje obsevanih bolnikov (13 % proti 3 %) brez toksičnosti višje stopnje pri obsevanih bolnikih.[294, 295] Podanaliza te raziskave je pokazala, da konsolidacijsko obsevanje prsnega koša pri bolnikih, ki imajo po kemoterapiji kompleten odgovor, ni prineslo jasne dobrobiti.[295] Druga podanaliza bolnikov, pri katerih po kemoterapiji ostajajo tri ali več metastatskih mest ali številni kostni ali jetrni zasevki, prav tako ni pokazala dobrobiti konsolidacijskega obsevanja prsnega koša, zato se pri teh bolnikih individualno odločamo o dodatnem obsevanju.[295] Analiza konsolidacijskega obsevanja pri naših bolnikih je pokazala, da višja doza obsevanja (45 Gy) prinaša boljše srednje in 1-letno preživetje kot nižja doza (30–36 Gy).[296]

Primerni režimi konsolidacijskega obsevanja z namenom doseči najmanjšo toksičnost so poleg 30 Gy v 10 frakcijah tudi 45 Gy v 18 frakcijah in 36 Gy v 12 frakcijah. Režime konsolidacijskega obsevanja individualno potrdi pljučni radioterapevtski kolegij.

2.3.3.2. Obsevanje možganskih zasevkov

Način obsevanja: Pri zdravljenju možganskih zasevkov DPR, tudi po kirurški resekciji, ima prednost obsevanje cele glave pred stereotaktičnim obsevanjem, saj se pri tej bolezni razvijejo multipli možganski zasevki.[297, 298] Pri zelo izbranih bolnikih s solitarnim ali zelo omejenim številom možganskih zasevkov se lahko odločimo za SRS. Po kirurški resekciji se lahko odločimo za dodatek doze na ležišče zasevka. Pri bolnikih, ki so predhodno imeli obsevanje cele glave, je ponovno obsevanje indicirano, če je interval od predhodnega obsevanja CŽS več

kot 5 mesecev. Če je CŽS edino mesto aktivne bolezni, je vredno razmisliti tudi o lokalnem hipofrakcioniranem obsevanju.[299]

Doza: Priporočena doza je 30 Gy v 10 frakcijah, dopuščeno je tudi krajše obsevanje 20 Gy v 5 frakcijah. Pri reiradiacijah se doza določi individualno glede na predhodno prejeto dozo. Za SRS se uporabljajo iste doze kot pri bolnikih z NDPR.

Pri odločitvi, kateri bolniki so primerni za obsevanje CŽS, se uporabljajo isti kriteriji kot za NDPR.

2.3.3.3. Obsevanje drugih metastatskih mest

Veljajo principi paliativnega obsevanja primarnega tumorja in zasevkov nedrobnoceličnega pljučnega raka, glejte poglavje 1.3.5.

Povzetek priporočil

- Bolnikom z razsejanim DPR, v zelo dobrem splošnem stanju zmogljivosti, se v prvem redu zdravljenja priporoča kombinacija kemoterapije (karboplatin, etopozid) in ZINT (atezolizumab ali durvalumab).
- Bolnikom z razsejanim DPR, v dobrem splošnem stanju zmogljivosti, s prisotnimi kontraindikacijami za zdravljenje z ZINT, se priporoča zdravljenje s 4 do 6 ciklusi kemoterapije s platino (cis- ali karboplatin) in etopozidom. Več kot 4 do 6 ciklusov kemoterapije ali vzdrževalna kemoterapija se ne priporoča.
- Ob kontraindikaciji za zdravljenje s shemo platina/etopozid se priporoča shema ciklofosfamid/doksorubicin (epirubicin)/vinkristin, izjemoma tudi sheme cisplatin/irinotekan, karboplatin/gemcitabin ali topotekan.
- Pri napredovanju bolezni med kemoterapijo ali v obdobju do 6 tednov po zaključku kemoterapije prvega reda se standardna kemoterapija drugega reda ne priporoča. Kemoterapija drugega reda s shemo CAV ali s topotekanom per os ali parenteralno ali lurbinektedin v kombinaciji z doksorubicinom se priporoča pri bolnikih, katerih odgovor na kemoterapijo prvega reda je trajal vsaj 6 tednov po zaključeni kemoterapiji.
- Lurbinektedin je možnost sistemskega zdravljenja po napredovanju bolezni po kemoterapiji na osnovi platine.
- Pri bolnikih z razsejanim DPR, katerih bolezen je napredovala po več kot 6 mesecih od zaključka kemoterapije prvega reda, se lahko znova uporabi kemoterapija na osnovi platine.
- Izbranim bolnikom, ki so imeli odgovor na kemoterapijo, lahko ponudimo konsolidacijsko obsevanje.

3. PALIATIVNA OSKRBA BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM

Paliativna oskrba je aktivna celostna pomoč bolnikom z napredovalo kronično neozdravljivo boleznijo ter njihovim bližnjim, slednjim tako v času bolezni kot v procesu žalovanja. Ni opredeljena z določenim obolenjem, starostjo bolnika, njegovim svetovnonazorskim prepričanjem, raso in drugimi lastnostmi, temveč temelji na oceni stanja bolnika z neozdravljivo boleznijo, oceni prognoze njegove bolezni ter oceni specifičnih potreb. Cilj paliativne oskrbe je zmanjševanje trpljenja, izboljševanje kakovosti življenja in ohranjanje dostojanstva bolnika s tem, da omogočimo zgodnje odkrivanje, oceno in ustrezno obravnavo bolečine ter drugih telesnih, psiholoških, socialnih in duhovnih problemov. S paliativno oskrbo spodbujamo bolnikovo avtonomijo in ga podpremo pri odločitvah glede zdravljenja.[300-302]

V našem prostoru se v obravnavi neozdravljivo bolnih uporabljajo tudi nekateri drugi izrazi, na primer paliativno podporno zdravljenje, simptomatsko zdravljenje, paliativni pristop. Vsebinsko so si izrazi sorodni, vseeno pa med njimi obstajajo tudi razlike.

3.1. Obdobja paliativne oskrbe

Paliativna oskrba se začne ob diagnozi neozdravljive bolezni in se sprva aktivno prepleta s specifičnim onkološkim zdravljenjem (zgodnja paliativna oskrba). V tem obdobju s paliativnim pristopom skrbimo za čim boljše bolnikovo splošno stanje, čim lažje spoprijemanje z boleznijo, neželenimi učinki specifičnega zdravljenja in tako vplivamo tudi na učinkovitost zdravljenja. Dokazano je, da je paliativna oskrba pri bolnikih s pljučnim rakom najučinkovitejša, če se z njo začne dovolj zgodaj v procesu bolezni, in da ne vpliva le na kakovost življenja, ampak tudi na podaljšano preživetje.[209, 303, 304]
Ključnega pomena je zgodnja vključitev bolnikovih bližnjih. Spodbuja se vpetost bolnika v socialne dejavnosti in postopno prevzemanje bremena oskrbe njegovim bližnjim, ko se začne bolnikovo stanje slabšati. Z vključevanjem bolnika in bližnjih v soodločanje glede zdravljenja in oskrbe dosežemo zadajanje dosegljivih ciljev, ki so v skladu z bolnikovimi prioritetami in vrednotami.[301, 302]

Ko postane specifična onkološka terapija neučinkovita ali prenaporna za bolnika in se z njo ne dosega več cilj izboljšanja bolnikovega stanja, se obravnava bolnika usmeri v lajšanje težav zaradi napredovale bolezni, na potek bolezni pa ne moremo več vplivati (pozna paliativna oskrba). To je obdobje, ko se je treba, zaradi zagotavljanja bolnikovih vrednot in dostojanstva, vedno znova premišljeno in strokovno odločati o najprimernejših korakih v zdravljenju in oskrbi ter se hkrati

zavestno izogibati agresivnim, škodljivim in nepotrebnim načinom zdravljenja. To je tudi skrajni čas, da se v obravnavo vključijo bolnikovi bližnji, če do zdaj še niso bili.[301, 302, 305]

Z nadaljnjim progresom bolezni in slabšanjem bolnikovega stanja podporno paliativna oskrba postopoma preide v oskrbo umirajočega bolnika (obdobje oskrbe umirajočega).

3.2. Izvajalci paliativne oskrbe

Vsak bolnik z novoodkritim pljučnim rakom mora biti predstavljen na multidisciplinarnem konziliju. Potrebo po paliativni oskrbi opredeli zdravnik specialist, ki bolnika usmerjeno zdravi.

Paliativno oskrbo v 80–90 % lahko zagotavlja osnovni paliativni tim, le v 10–20 % pa so simptomi tako kompleksni, da bolnik potrebuje specializirano paliativno oskrbo.[305]

Osnovna paliativna oskrba se izvaja na vseh ravneh zdravstvenega sistema in socialnega varstva: na bolnikovem domu, v zdravstvenih domovih, v bolnišnicah, centrih za rehabilitacijo, pri izvajalcih institucionalnega varstva, nevladnih organizacijah – hospicih in drugih ustanovah. Osnovni paliativni tim na primarni ravni sestavljata družinski zdravnik in patronažna medicinska sestra.[305, 306]

Osnovni paliativni tim v bolnišnicah (sekundarna in terciarna raven) pa sestavljajo lečeči zdravnik specialist in medicinska sestra. Glede na potrebe bolnika in njegovih bližnjih se v obravnavo poleg zdravnika in medicinske sestre lahko na vseh ravneh vključujejo še koordinator paliativne oskrbe, socialni delavec, psiholog, fizioterapevt, dietetik, izvajalec duhovne oskrbe in prostovoljci.

Specializirane paliativne time sestavlja osebje z dodatnimi specialnimi znanji iz paliativne oskrbe in lahko delujejo znotraj bolnišnic (oddelki in enote za paliativno oskrbo) ali zunaj bolnišnic v obliki mobilnih paliativnih timov.[306]

3.3. Paliativna oskrba pri bolnikih s pljučnim rakom

Bolnike z razsejanim pljučnim rakom zaradi narave bolezni in pogostih pridruženih obolenj pestijo številni simptomi osnovne bolezni in spremljajočih obolenj oziroma stanj (KOPB, slaba prehranjenost ...). Med njimi so najpogostejši kašelj, dispneja, utrujenost, bolečine, hemoptize, invalidnost, socialna izolacija, anoreksija ter izguba telesne teže, delirij, anksioznost, depresija in drugi.[303-305]

Zdravljenje se prilagaja bolnikovemu splošnemu stanju, stanju bolezni in

bolnikovim željam. Načeloma ob reverzibilnih simptomih vzročno ukrepamo (primer: plevralni izliv – izpraznilna punkcija), ob ireverzibilnih vzrokih pa simptome lajšamo z medikamentoznimi in nemedikamentoznimi ukrepi (primer: dispneja ob difuzni metastatski prizadetosti pljučnega tkiva – medikamentozni in nemedikamentozni ukrepi za lajšanje dispneje).
Posebno pozornost je treba nameniti simptomom in potrebam bolnikov v zadnjih dneh življenja, ko je v ospredju zagotavljanje udobja in dostojanstva bolnikov.[305]

3.4. Paliativni interventni posegi

Obravnava endobronhialne tumorske zapore

Rekanalizacija bronha je smiselna, če je za tumorsko zaporo funkcionalen pljučni parenhim z odprtimi bronhi in če pljučno žilje za ta predel pljuč ni zaprto (tumor, strdek).[307, 308]

- Pri endobronhialni eksofitični tumorski rašči z zaporo ali z grozečo zaporo centralnega bronha naredimo rigidno ali fleksibilno bronhoskopijo v splošni anesteziji za rekanalizacijo bronha. Za odstranjevanje tumorskega tkiva lahko uporabimo metode, ki imajo takojšen učinek: mehansko (kleščice, »coring« s cevjo rigidnega bronhoskopa), elektrokavter (elektroda, zanka), laser ali ekstrakcija s kriosondo. Pri vzpostavljanju hemostaze si lahko pomagamo tudi z argon plazma koagulatorjem, pri hujši krvavitvi pa z začasnim tamponiranjem. Pri delnih zaporah bronhov lahko uporabimo metode z zakasnelim učinkom: krioterapijo, fotodinamično terapijo ali zunanje obsevanje prizadetega predela, če bolnik ni respiratorno ogrožen.[309, 310]
- Pri stisnjenih bronhih zaradi ekstramuralne tumorske kompresije uporabimo balonsko dilatacijo, takoj zatem pa vstavimo endobronhialno opornico (stent) ustrezne velikosti.[309-311]
- Pri mešanih zaporah odstranimo eksofitično komponento tumorja, po potrebi opravimo balonsko dilatacijo in nato vstavimo endobronhialno opornico.[309, 310]

Obravnava malignega in paramalignega plevralnega izliva

Najprej preverimo, ali ne gre za centralno zaporo bronhov (CT pljuč, po potrebi še bronhoskopija). S plevralno manometrijo ugotavljamo morebitni sindrom ujetja pljuč in ob ugodnem poteku drenaže v celoti izpraznimo plevralni izliv.[312]

- Pri popolnem razpetju pljuč izvedemo torakoskopsko plevrodezo s 5 g kalibriranega talka ob ustrezni analgetski podpori. Ostale oblike plevrodeze, vključno s talkovo suspenzijo, so manj učinkovite.[313] Plevrodezo izvedemo zgodaj v poteku bolezni, ker s tem dosežemo večjo uspešnost postopka, zgodnjo učinkovito paliacijo in preprečimo nastanek sindroma ujetja pljuč.
- Pri nerazpenjanju pljuč je najoptimalnejša oblika paliacije vstavitev tuneliranega trajnega plevralnega katetra za intermitentno praznjenje.[31]

Obravnava hemoptiz in hemoptoe

Pri hemoptizah je indicirana bronhoskopija, da ugotovimo izvor in kraj krvavitve in po možnosti izvedemo hemostazo.[315] Pri srednje velikem ali masivnem izkašljevanju krvi je najučinkovitejši ukrep embolizacija bronhialne arterije.[316] Pri ponovni krvavitvi je embolizacijo treba ponoviti. Premostitveni ukrep je vstavitev stenta ali tamponada za zaporo lobarnega bronha, ki je izvor krvavitve.[317] Pri hemoptizah prihaja v poštev tudi paliativno hemostiptično obsevanje (glejte poglavje 1.3.5.1).

3.5. Paliativni kirurški posegi

Neradikalna paliativna resekcija tumorja je smiselna le, kadar pričakovana korist (izboljšanje kakovosti življenja in/ali podaljšanje življenja) presega škodo zaradi operacije.

Napravimo jo lahko kot:

- higiensko resekcija tumorja, kadar utemeljeno pričakujemo, da bomo z odstranitvijo tumorja uspešno odstranili vir okužbe ali sepso, ki neposredno ogroža bolnika ali onemogoča nadaljnje zdravljenje,
- rešilno operacijo pri masivni hemoptizi, kadar zaustavitev krvavitve z embolizacijo ni mogoča ali ni bila uspešna.

Literatura

1. 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: 1850–1855.
2. Asamura H. Role of limited sublobar resection for early-stage lung cancer: steady progress. J Clin Oncol. 2014; 32: 2403–2404.
3. Saji H, Okada M, Tsuboi M, et al.; West Japan Oncology Group and Japan Clinical Oncology Group. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2022 Apr 23; 399(10335):1607–1617.
4. Koike T, Kitahara A, Sato S, et al. Lobectomy versus segmentectomy in radiologically pure solid small-sized non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2016; 101: 1354–1360.
5. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg. 1995; 60: 615–622; discussion 622–613.
6. Kara M, Sak SD, Orhan D, et al. Changing patterns of lung cancer; (3/4 in.) 1.9 cm; still a safe length for bronchial resection margin? Lung Cancer. 2000; 30: 161–168.
7. Cao C, Manganas C, Ang SC, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013; 16: 244–249.
8. 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: 2553–2562.
9. Rami Porta R. Staging Handbook in Thoracic Oncology IASLC 2016.
10. Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. Annals of surgery. 1998; 227: 138–144.
11. Arriagada R, Auperin A, Burdett S, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. The Lancet 2010; 375: 1267–77.
12. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, et al. E1505: Adjuvant chemotherapy +/- bevacizumab for early stage NSCLC—Outcomes based on chemotherapy subsets. JCO 2016; 34: 8507.
13. Petrelli F, Barni S. Non-cancer-related mortality after cisplatin-based adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: a study-level meta-analysis of 16 randomized trials. Med Oncol 2013; 30: 641.
14. 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: 1380–8.
15. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet. 2014 May 3; 383(9928): 1561–71.
16. Herbst RS, Tsuboi M, John T, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage IB–IIIA EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. JCO 2020; 38: LBA5-LBA5.
17. Bristol Myers Squibb - Neoadjuvant Opdivo (nivolumab) Plus Chemotherapy Significantly Improves Pathologic Complete Response in Patients with Resectable Non-Small Cell Lung Cancer in Phase 3 CheckMate -816 Trial, 2022. (https://news.bms.com/news/corporate-financial/2021/Neoadjuvant-Opdivo-nivolumab-Plus-Chemotherapy-Significantly-Improves-Pathologic-Complete-Response-in-Patients-with-Resectable-Non-Small-Cell-Lung-Cancer-in-Phase-3-CheckMate--816-Trial/default.aspx).
18. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Abstract CT003: Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as neoadjuvant treatment (tx) for resectable (IB-IIIA) non-small cell lung cancer (NSCLC) in the phase 3 CheckMate 816 trial. Cancer Res 2021; 81: CT003-CT003. (https://cancerres.aacrjournals.org/content/81/13_Supplement/CT003).

19. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. The Lancet 2021; 398: 1344–57.
20. Kelsey CR, Marks LB, Hollis D, et al. Local recurrence after surgery for early stage lung cancer: an 11-year experience with 975 patients. Cancer. 2009; 115: 5218–5227.
21. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017; 28: iv1-iv21.
22. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. J Clin Oncol. 2006; 24: 2998–3006.
23. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN. 2017; 15: 504–535.
24. Ball D, Mai GT, Vinod S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2019 Apr; 20(4): 494–503.
25. Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for operable early stage lung cancer: Findings from the NRG Oncology RTOG 0618 Trial. JAMA Oncol. 2018; 4: 1263–1266.
26. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. J Clin Oncol. 2009; 27: 3290–3296.
27. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. J Thorac Oncol. 2007; 2: S94–100.
28. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 81: 1352–1358.
29. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. J Clin Oncol. 2010; 28: 5153–5159.
30. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 84: 1060–1070.
31. Timmerman R, Papiez L, McGarry R, et al. Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. Chest. 2003; 124: 1946-1955.
32. Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. Lancet Oncol. 2015; 16: 630–637.
33. Louie AV, Senan S, Patel P, et al. When is a biopsy-proven diagnosis necessary before stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer?: A decision analysis. Chest. 2014; 146: 1021–1028.
34. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, et al. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 70: 685-692.
35. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. Primary Study Endpoint Analysis for NRG Oncology/RTOG 0813 Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Centrally Located Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016; 94: 5–6.
36. Cheung P, Faria S, Ahmed S, et al. Phase II study of accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for stage T1-3 N0 M0 non-small cell lung cancer: NCIC CTG BR.25. J Natl Cancer Inst 2014;106: dju164.
37. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung

Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015; 10: 1675–1684.
38. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III ran- domised controlled trial. Lancet. 2009; 374: 379–386.
39. White A, Kucukak S, Bueno R, et al. Pneumonectomy is safe and effective for non-small cell lung cancer following induction therapy. J Thorac Dis. 2017; 9: 4447–4453.
40. Weder W, Collaud S, Eberhardt WE, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010; 139: 1424–1430.
41. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013; 143: e314S-e340S.
42. Detterbeck F. What to do with "Surprise" N2?: intraoperative management of patients with non-small cell lung cancer. J Thoracic Oncol. 2008; 3: 289–302.
43. Fernando HC, Goldstraw P. The accuracy of clinical evaluative intrathoracic staging in lung cancer as assessed by postsurgical pathologic staging. Cancer. 1990; 65: 2503–2506.
44. Eberhardt WE, De Ruysscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2015; 26: 1573–1588.
45. Detterbeck FC. Changes in the treatment of Pancoast tumors. Ann Thorac Surg. 2003; 75: 1990–1997.
46. Hillinger S, Weder W. Extended surgical resection in stage III non-small cell lung cancer. Front Radiat Ther Oncol. 2010; 42: 115–121.
47. Kwong KF, Edelman MJ, Suntharalingam M, et al. High-dose radiotherapy in tri-modality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and excellent long- term survival. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005; 129: 1250–1257.
48. Marulli G, Battistella L, Mammana M, et al. Superior sulcus tumors (Pancoast tumors). Ann Transl Med. 2016; 4: 239.
49. Liao ZX, Komaki RR, Thames HD, Jr., et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 76: 775–781.
50. Chun SG, Hu C, Choy H, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. JClin Oncol. 2017; 35: 56–62.
51. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022;23(1):104–114.
52. Billiet C, Peeters S, Decaluwe H, et al. Postoperative radiotherapy for lung cancer: Is it worth the controversy? Cancer Treat Rev. 2016; 51: 10–18.
53. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). J Clin Oncol. 2007; 25: 313–318.
54. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. J Clin Oncol. 2008; 26: 644–649.
55. Marra A, Eberhardt W, Pottgen C, et al. Induction chemotherapy, concurrent chemoradiation and surgery for Pancoast tumour. Eur Respir J. 2007; 29: 117–126.
56. Chen Y, Peng X, Zhou Y, et al. Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. World J Surg Oncol. 2018; 16: 8.
57. 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: 899–909.
58. Auperin A, Le Pechoux 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: 2181–2190.
59. O'Rourke N, Roque IFM, Farre Bernado N, et al. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. The Cochrane database Syst Rev. 2010: Cd002140.
60. Vokes EE, Herndon JE, 2nd, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol. 2007; 25: 1698–1704.
61. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. J Clin Oncol. 2008; 26: 5755–5760.
62. Vrankar M, Stanic K. Long-term survival of locally advanced stage III non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy and perspectives for the treatment with immunotherapy. Radiol Oncol. 2018; 52: 281–288.
63. Vrankar M, Zwitter M, Bavcar T, et al. Induction gemcitabine in standard dose or prolonged low- dose with cisplatin followed by concurrent radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase II clinical trial. Radiol Oncol. 2014; 48: 369–380.
64. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017; 377: 1919–1929.
65. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018; 379: 2342-2350.
66. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2022 Apr 20; 40(12):1301–1311.
67. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. Can- cer. 1987; 59: 1874–1881.
68. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. The Lancet On- col. 2015; 16: 187–199.
69. Iyengar P, Zhang-Velten E, Court L, etr al. Accelerated Hypofractionated Image-Guided vs Conventional Radiotherapy for Patients With Stage II/III Non-Small Cell Lung Cancer and Poor Performance Status: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021 Oct 1;7(10):1497-1505.
70. Fernandes AT, Shen J, Finlay J, et al. Elective nodal irradiation (ENI) vs. involved field radiotherapy (IFRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A comparative analysis of toxicities and clinical outcomes. Radiother Oncology. 2010; 95:1 78-184.
71. Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III non small cell lung cancer. Am J Clin Oncol. 2007; 30: 239–244.
72. Liang J, Bi N, Wu S, et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. Ann Oncol. 2017; 28: 777–783.
73. Steuer CE, Behera M, Ernani V, et al. Comparison of concurrent use of thoracic radiation with either Carboplatin-Paclitaxel or Cisplatin-Etoposide for patients with Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. JAMA Oncol. 2017; 3: 1120–1129.
74. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized phase III trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation

chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2016; 34: 953–962.
75. Rulach R, Hanna GG, Franks K, et al. Re-irradiation for locally recurrent lung cancer: evidence, risks and benefits. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2018; 30: 101–109
76. McAvoy S, Ciura K, Wei C, et al. Definitive reirradiation for locoregionally recurrent non-small cell lung cancer with proton beam therapy or intensity modulated radiation therapy: predictors of high-grade toxicity and survival outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014; 90: 819–827.
77. Rulach R et al. An International Expert Survey on the Indications and Practice of Radical Thoracic Reirradiation for Non-Small Cell Lung Cancer. Advances in Radiation Oncology. 2021.
78. Nieder C, De Ruysscher D, Gaspar LE, et al. Reirradiation of recurrent node-positive non-small cell lung cancer after previous stereotactic radiotherapy for stage I disease: A multi-institutional treatment recommendation. Strahlenther Onkol. 2017; 193: 515–524.
79. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 3.2022). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed June 12, 2022.
80. Planchard D, Popat S, Kerr K et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018;29:iv192–iv237, updated September 15, 2020.
81. Planchard D, Guidelines E. Living ESMO Clinical Practice Guidelines for mNSCLC. Ann Oncol 2019; 29: iv192–iv237.
82. Mazieres J, Drilon A, Lusque A et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: Results from the IMMUNOTARGET registry. Ann Oncol 2019; 30: 1321–1328.
83. Dingemans A-MC, Hendriks LEL, Berghmans T et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non–Small Cell Lung Cancer—A Consensus Report. J Thorac Oncol 2019; 14: 2109–2119.
84. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project. J Thorac Oncol 2015; 10: 1515–1522.
85. Jasper K, Stiles B, McDonald F et al. Practical Management of Oligometastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2022.
86. Juan O, Popat S. Ablative Therapy for Oligometastatic Non–Small Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer 2017; 18: 595–606.
87. Ashworth AB, Senan S, Palma DA et al. An Individual Patient Data Metaanalysis of Outcomes and Prognostic Factors After Treatment of Oligometastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer 2014; 15: 346–355.
88. Couñago F, Luna J, Guerrero LL et al. Management of oligometastatic non-small cell lung cancer patients: Current controversies and future directions. World J Clin Oncol 2019; 10: 318–339.
89. Gomez DR, Blumenschein GR, Lee JJ et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. Lancet Oncol 2016; 17: 1672–1682.
90. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2018; 4: e173501.
91. Román-Jobacho A, Hernández-Miguel M, García-Anaya MJ et al. Oligometastatic non-small cell lung cancer: Current management. J Clin Transl Res 2021; 7: 311–319.
92. Park B, Yee C, Lee K-M. The Effect of Radiation on the Immune Response to Cancers. Int J Mol Sci 2014; 15: 927–943.
93. Bauml JM, Mick R, Ciunci C et al. Pembrolizumab After Completion of Locally Ablative Therapy for Oligometastatic Non–Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol 2019; 5: 1283.
94. Majem M, Cobo M, Isla D et al. PD-(L)1 Inhibitors as Monotherapy for the First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with High PD-L1 Expression: A Network Meta-Analysis. J Clin Med 2021; 10: 1365.

95. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1823–1833.
96. Reck M, Rodríguez–Abreu D, Robinson AG et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol 2019; 37: 537–546.
97. Mok TS., Wu Y-L, Kudaba I et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1–positive locally advanced/metastatic NSCLC. Ann Oncol 2019; 30: i38.
98. 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: 1328–1339.
99. 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: 592–604.
100. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 376: 2415–2426.
101. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 378: 2078–2092.
102. Nishio M, Barlesi F, West H et al. Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. J Thorac Oncol 2021; 16: 653–664.
103. 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: 924–937.
104. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 2018; 378: 2288–2301.
105. Reck M, Mok T, Socinski MA et al. 1293P IMpower150: Updated efficacy analysis in patients with EGFR mutations. Ann Oncol 2020; 31: S837–S838.
106. 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: 2040–2051.
107. 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: 1351–1360.
108. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2019; 381: 2020–2031.
109. Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Ciuleanu T-E et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial. J Thorac Oncol 2021. doi:10.1016/j.jtho.2021.09.010.
110. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol 2020; 6: 661.
111. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, 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: 198–211.
112. Pathak R, De Lima Lopes G, Yu H et al. Comparative efficacy of chemoimmunotherapy versus immunotherapy for advanced non–small cell lung cancer: A network meta-analysis of randomized trials. Cancer 2021; 127: 709–719.
113. Burdett S, Burdett S, Stephens R et al. 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: 4617–4625.

114. Group N-SCLCC. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010. doi:10.1002/14651858.CD007309.pub2.
115. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2002; 346: 92–98.
116. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 3543–3551.
117. de Castria TB, da Silva EM, Gois AF et al. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013. doi:10.1002/14651858.CD009256.pub2.
118. Park JO, Kim S-W, Ahn JS et al. Phase III Trial of Two Versus Four Additional Cycles in Patients Who Are Nonprogressive After Two Cycles of Platinum-Based Chemotherapy in Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 5233–5239.
119. Rossi A, Chiodini P, Sun J-M 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: 1254–1262.
120. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M et al. PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2013; 31: 2895–2902.
121. Zhou C, Wu Y-L, Chen G et al. BEYOND: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2015; 33: 2197–2204.
122. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2006; 355: 2542–2550.
123. Soria J-C, Mauguen A, Reck M et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2013; 24: 20–30.
124. Lima ABC, Macedo LT, Sasse AD. Addition of Bevacizumab to Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2011; 6: e22681.
125. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulias 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: 1836–1843.
126. Hanna N, Shepherd FA, Fossella F V. 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: 1589–1597.
127. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F et al. The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase III Studies. Oncologist 2009; 14: 253–263.
128. 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: 143–155.
129. Cortot AB, Audigier-Valette C, Molinier O et al. Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second- or third-line treatment in advanced non-squamous non–small-cell lung cancer: Results of the IFCT-1103 ULTIMATE study. Eur J Cancer 2020; 131: 27–36.
130. Brueckl WM, Reck M, Rittmeyer A et al. Efficacy of docetaxel plus ramucirumab as palliative second-line therapy following first-line chemotherapy plus immune-checkpoint-inhibitor combination treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) UICC stage IV. Transl Lung Cancer Res 2021; 10: 3093–3105.
131. Corral J, Majem M, Rodríguez-Abreu D et al. Efficacy of nintedanib and docetaxel in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with first-line chemotherapy and second-line immunotherapy in the nintedanib NPU program. Clin Transl Oncol 2019; 21:1270–1279.

132. 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: 255–265.
133. 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: 123–135.
134. 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: 1627–1639.
135. Herbst RS, Baas P, Kim D-W 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: 1540–1550.
136. Mosele F, Remon J, Mateo J et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2020 Nov; 31(11): 1491–1505.
137. Cufer T, Knez L. Update on systemic therapy of advanced non-small-cell lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2014; 14: 1189–1203.
138. Saito H, Fukuhara T, Furuya N et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 May; 20(5): 625–635.
139. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016; 17: 577–589.
140. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18: 1454–1466.
141. Mok TS, Cheng Y, Zhou X et al. Updated Overall Survival in a Randomized Study Comparing Dacomitinib with Gefitinib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. Drugs. 2021 Feb; 81(2): 257–266.
142. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non- Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018; 378: 113–125.
143. Ramalingam SS et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020; 382(1): 41–50.
144. Westover D, Zugazagoitia J, Cho BC, Lovly CM, Paz-Ares L. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. Ann Oncol. 2018 Jan 1; 29(suppl_1): i10–i19.
145. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2017; 376: 629–640.
146. Yang JC, Sequist LV, Geater SL, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. Lancet Oncol. 2015; 16(7): 830–8.
147. Cho JH, Lim SH, An HJ et al. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). J Clin Oncol. 2020; 38(5): 488–495.
148. Park K, Haura EB, Leighl NB et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. J Clin Oncol. 202; 39(30): 3391–3402.
149. Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM et al.Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With EGFR Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1/2 Open-label Nonrandomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 202; 7(12): e214761.
150. R. Cornelissen, S. Sun, M. Wollner et al. LBA46 Efficacy and safety of poziotinib in treatment-naïve NSCLC harboring HER2 exon 20 mutations: A multinational phase II study (ZENITH20-4).Ann Oncol, 2021; 32 (Suppl 5): S1324.

151. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2014; 371: 2167–2177.
152. 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: 917–929.
153. Cho BC, Kim DW, Bearz A, et al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, taken with a low-fat meal versus 750 mg in fasted state in patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). J Thorac Oncol. 2017; 12: 1357–1367.
154. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet. 2017; 390: 29–39.
155. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017; 377: 829–838.
156. Zhou C, Lu Y, Kim SW, et al. Primary results of ALESIA: A randomised, phase III, open-label study of alectinib vs crizotinib in Asian patients with treatment-naïve ALK+ advanced NSCLC. Ann Oncol. 2018; 29 (Suppl 9): 174.
157. Popat S, Tiseo M, Gettinger S, et al. ALTA-1L (ALK in lung cancer trial of Brigatinib in 1st Line): A randomized, phase 3 trial of brigatinib (BRG) versus crizotinib (CRZ) in tyrosine kinase inhibitor (TKI)– naive, advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)–positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol. 2016; 27 (Suppl 6): 1289TiP.
158. Nakagawa K, Hida T, Nokihara H, et al. Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2020; 139: 195–199.
159. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. J Thorac Oncol. 2021; 16(12): 2091–2108.
160. Yang Y, Zhou J, Zhou J, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of ensartinib in crizotinib-resistant, ALK-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2020; 8(1): 45–53.
161. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F et al. CROWN Trial Investigators. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2020; 383(21): 2018–2029.
162. Lin JJ, Riely GJ, Shaw AT. Targeting ALK: Precision Medicine Takes on Drug Resistance. Cancer Discov. 2017 Feb; 7(2): 137–155.
163. Shaw AT, Kim TM, Crino 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. Lancet Oncol. 2017; 18: 874–886.
164. Novello S, Mazieres J, Oh IJ et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib- pretreated anaplstic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. Ann Oncol 2018: 29: 1409–1416.
165. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol. 2017; 35: 2490–2498.
166. Besse B, Salomon BJ, Felip E et al. Lorlatinib in patients (pts) with previously treated ALK+ advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated efficacy and safety. J Clin Oncol 2019; 37: 1370–1379.
167. Skoulidis F, Li BT, Dy GK et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. N Engl J Med. 2021; 384(25): 2371–2381.
168. Janne PA, Rybkin II, Spira AI, et al. KRYSTAL-1: Activity and safety of adagrasib (MRTX849) in advanced/metastatic non-small-cell lung cancer harboring KRAS G12C mutation. Presented at: 32nd EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics; 2020 Oct 24-25. Abstract LBA3.

169. 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: 1121–1126.
170. Moro-Sibilot D, Faivre L, Zalcman G, et al. Crizotinib in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results of the ACSé phase II trial. J Clin Oncol. 2015; 33: (Suppl 15): 8065–8065.
171. Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1- Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2018; 36: 1405–1411.
172. Shaw AT, Solomon BJ. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015; 372: 683–684.
173. Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. J Clin Oncol. 2017; 35: 2613–2618.
174. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1–2 trials. Lancet Oncol. 2020; 21(2): 261–270.
175. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial. Lancet Oncol. 2019; 20(12): 1691–1701.
176. Cho BC, Doebele RC, Lin JJ, et al. Phase 1/2 TRIDENT-1 study of repotrectinib in patients with ROS1+ or NTRK+ advanced solid tumors. Presented at: 2020 World Conference on Lung Cancer Singapore; 2020 Jan 28-31. Abstract MA11.07.
177. Planchard D, Besse B, 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: 984–993.
178. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020; 383(9): 813–824.
179. Subbiah V, Gainor JF, Oxnard GR, et al. Intracranial Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancers on the LIBRETTO-001 Trial. Clin Cancer Res. 2021; 27(15): 4160–4167.
180. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. Lancet Oncol. 2021; 22(7): 959–969.
181. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. Lancet Oncol. 2020; 21(2): 271–282.
182. Hong DS, DuBois SG, Kummar S et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol. 2020; 21(4): 531–540.
183. Drilon A, Clark JW, Weiss J et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. Nat Med. 2020; 26: 47–51.
184. Wolf J, Garon EB, Groen HJM et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated, advanced NSCLC: Updated results from the GEOMETRY mono-1 study. J Clin Oncol. 2021; 39 (Suppl 15); 9020.
185. Le X, Sakai H, Felip E et al. Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC: Outcomes in Patient Subgroups from the VISION Study with Relevance for Clinical Practice. Clin Cancer Res. Epub 2021 Nov 17.
186. Lu S, Fang J, Li X et al. Once-daily savolitinib in Chinese patients with pulmonary sarcomatoid carcinomas and other non-small-cell lung cancers harbouring MET exon 14 skipping alterations: A multicentre, single-arm, open-label, phase 2 study. Lancet Respir Med. 2021; 9(10): 1154–1164.
187. Mosele F, Remon J, Mateo J et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2020 Nov; 31(11): 1491–1505.

188. Harada D, Takigawa N. Oligoprogression in Non-Small Cell Lung Cancer. Cancers (Basel). 2021 Nov 20;13(22):5823. in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2012; 7: 1807–1814.
189. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Ann Oncol. 2019; 30(8): 1321–1328.
190. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018; 378: 2288–2301.
191. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol. 2015;26(8):1547–1573.
192. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol. 2017; 28(10): 2340–2366.
193. Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier T et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. Ann Oncol 2004; 15: 419–426.
194. Bronte G, Rolfo C, Passiglia F et al. What can platinum offer yet in the treatment of PS2 NSCLC patients? A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol 2015; 95: 306–317.
195. Gridelli C, Perrone F, Gallo C et al. Chemotherapy for Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) Phase III Randomized Trial. JNCI J Natl Cancer Inst 2003; 95: 362–372.
196. Spigel D, Schwartzberg L, Waterhouse D et al. P3.02c-026 Is Nivolumab Safe and Effective in Elderly and PS2 Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)? Results of CheckMate 153. J Thorac Oncol 2017; 12: S1287–S1288.
197. Middleton G, Brock K, Summers Y et al. Pembrolizumab in performance status 2 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the PePS2 trial. Ann Oncol 2018; 29:viii497.
198. Tomasik B, Bieńkowski M, Braun M et al. Effectiveness and safety of immunotherapy in NSCLC patients with ECOG PS score ≥2 – Systematic review and meta-analysis. Lung Cancer 2021; 158: 97–106.
199. Inoue A, Kobayashi K, Usui K et al. First-Line Gefitinib for Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations Without Indication for Chemotherapy. J Clin Oncol 2009; 27: 1394–1400.
200. Santos FN, de Castria TB, Cruz MR et al. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. Cochrane Database Syst Rev 2015. doi:10.1002/14651858.CD010463.pub2.
201. Cancer TEL, Group VIS. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. Pneumologie 1999; 53.Available at https://watermark.silverchair.com/66.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAr0wggK5BgkqhkiG9w0BBwagggKqMIICpgIBADCCAp8GCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMJCIr-W0Msi-Ctu-7AgEQgIICcAzIS26c5-cnLP2izs7jEYogjHXXZOtNDRSrjJorfPQc9hIyEyRd.
202. Nosaki K, Saka H, Hosomi Y et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1–positive advanced non–small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies. Lung Cancer 2019; 135: 188–195.
203. Gomes F, Wong M, Battisti NML et al. Immunotherapy in older patients with non-small cell lung cancer: Young International Society of Geriatric Oncology position paper. Br J Cancer 2020; 123: 874–884.
204. 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: 1627–1639.
205. 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: 123–135.

206. 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: 255–265.
207. Extermann M, Hurria A. Comprehensive Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 1824–1831.
208. Temel JS, Greer JA, Admane S, et al. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: results of a randomized study of early palliative care. J Clin Oncol. 2011; 29: 2319–2326.
209. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016; 27: v1-v27.
210. Rodrigues G, Videtic GM, Sur R, et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. Pract Rad Oncol. 2011; 1: 60–71.
211. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative Radiotherapy for Bone Metastases: An ASTRO Evidence – Based Guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 79(4): 965–976.
212. Fairchild A, Harris K, Barnes E, et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review. J Clin Oncol. 2008; 26: 4001–4011.
213. Stevens R, Macbeth F, Toy E, et al. Palliative radiotherapy regimens for patients with thoracic symptoms from non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 1: Cd002143.
214. Ma JT, Zheng JH, Han CB, et al. Meta-analysis comparing higher and lower dose radiotherapy for palliation in locally advanced lung cancer. Cancer Sci. 2014; 105: 1015–1022.
215. Macbeth FR, Bolger JJ, Hopwood P, et al. Randomized trial of palliative two-fraction versus more intensive 13-fraction radiotherapy for patients with inoperable non-small cell lung cancer and good performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1996; 8: 167–175.
216. Janssen S, Kaesmann L, Schild SE, et al. Impact of the Radiation Dose and Completion of Palliative Radiotherapy on Survival in Patients Treated for Locally Advanced Lung Cancer. Anticancer Res. 2016; 36: 1825–1828.
217. Louie AV, Rodrigues G, Cheung P, et al. A review of palliative radiotherapy for lung cancer and lung metastases. J Radiat Oncol. 2012; 1: 221–226.
218. Falk SJ, Girling DJ, White RJ, et al. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial. BMJ. 2002; 325: 465.
219. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res. 2006; 12: 6243s-6249s.
220. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. Pract Radiat Oncol. 2017; 7: 4–12.
221. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. J Clin Oncol. 2007; 25: 1423–1436.
222. Fairchild A. Palliative radiotherapy for bone metastases from lung cancer: Evidence-based medicine? World J Clin Oncol. 2014; 5: 845–857.
223. Shi AA, Digumarthy SR, Temel JS, et al. Does initial staging or tumor histology better identify asymptomatic brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? J Thorac Oncol. 2006; 1:205–210.
224. Tsakonas G, De Petris L, Ekman S. Management of brain metastasized non-small cell lung cancer (NSCLC) - From local treatment to new systemic therapies. Cancer Treat Rev. 2017; 54: 122–131.
225. Stanic K, Zwitter M, Hitij NT, et al. Brain metastases in lung adenocarcinoma: impact of EGFR mutation status on incidence and survival. Radiol Oncol. 2014; 48: 173–183.
226. Debevc L. Pomen zamejitve bolezni in ocena sposobnosti bolnika za zdravljenje pljučnega raka. Zdrav Vestn; 2006: 75: 389–399.
227. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. Oncologist. 2007; 12: 884–898.

228. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 37: 745–751.
229. Villa S, Weber DC, Moretones C, et al. Validation of the new Graded Prognostic Assessment scale for brain metastases: a multicenter prospective study. Radiat Oncol. 2011; 6: 23.
230. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol. 2012; 30: 419–425.
231. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). JAMA Oncol. 2017; 3: 827–831.
232. Yamamoto M, Serizava T, Higuchi Y, et al. A multi-insitutional prospective observational studi of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901 study update): irradiation-related complications and long-term maintenance of mini-mental state examination scores. Int J radiat Oncol Biol Phys. 2017; 99(1): 31–40.
233. Qin H, Wang C, Jiang Y, et al. Patients with single brain metastasis from non-small cell lung cancer equally benefit from stereotactic radiosurgery and surgery: a systematic review. Med Sci Monit. 2015; 21: 144–152.
234. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952- 26001 study. J Clin Oncol. 2011; 29: 134–141.
235. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. Jama. 2006; 295: 2483–2491.
236. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. Jama. 1998; 280: 1485–1489.
237. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015; 91: 710–717.
238. Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. Pract radiat oncol. 2012; 2: 210–225.
239. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). Neuro Oncol. 2017; 19: 162–174.
240. Wood DE, Kazerooni E, Baum SL, et al. Lung cancer screening, version 1.2015: featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2015; 13: 23–34.
241. Lehrer EJ, Peterson J, Brown PD, et al. Treatment of brain metastases with stereotactic radiosurgery and immune checkpoint inhibitors: An international meta-analysis of individual patient data. Radiother Oncol. 2019; 130: 104–112
242. Magnuson WJ, Lester-CollNH, Wu AJ, et al. Management of Brain Metastases in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naïve Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Multi-Institutional Analysis. J Cli Oncol. 2017; 35(10): 1070–1077.[1]
243. Nieder C, Norum J, Dalhaug A, et al. Radiotherapy versus best supportive care in patients with brain metastases and adverse prognostic factors. Clin Exp Metastasis. 2013; 30: 723–729.
244. Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK. Clinical practice guideline on the optimal radiotherapeutic management of brain metastases. BMC cancer. 2005; 5: 34.
245. Rades D, Bohlen G, Dunst J, et al. Comparison of short-course versus long-course whole-brain radiotherapy in the treatment of brain metastases. Strahlenther On- kol. 2008; 184: 30–35.
246. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2016; 11: 300–11.

247. Micke P, Faldum A, Metz T, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer—what limits limited disease? Lung Cancer 2002; 37: 271–6.
248. Yang C-FJ, Chan DY, Speicher PJ, et al. Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. JCO 2016; 34:1057–64.
249. Ernani V, Ganti AK. Surgery for limited-stage small cell lung cancer: ready for prime-time? J Thorac Dis 2017; 9: 3576–8.
250. Shioyama Y, Onishi H, Takayama K, et al.; Japanese Radiological Society Multi-Institutional SBRT Study Group (JRS-SBRTSG). Clinical Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Stage I Small-Cell Lung Cancer: Analysis of a Subset of the Japanese Radiological Society Multi-Institutional SBRT Study Group Database. Technol Cancer Res Treat. 2018 Jan 1;17:1533033818783904.
251. Verma V, Simone CB 2nd, Allen PK, et al. Multi-Institutional Experience of Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Stage I Small Cell Lung Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 Feb 1; 97(2): 362–371.
252. Verma V, Simone CB 2nd, Allen PK, Lin SH. Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for T1-T2N0 Small Cell Carcinoma According to Addition of Chemotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: A Multicenter Analysis. Clin Lung Cancer. 2017 Nov; 18(6): 675-681.e1.
253. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. N Engl J Med. 1992; 327: 1618–1624.
254. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. J Clin Oncol. 2002; 20: 3054–3060.
255. 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: 4837–4845.
256. Videtic GM, Belderbos JS, Spring Kong FM, et al. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: small-cell lung cancer (SCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 72: 327–334.
257. Xia B, Chen GY, Cai XW, et al. Is involved-field radiotherapy based on CT safe for patients with limited-stage small-cell lung cancer? Radiother Oncol. 2012; 102: 258-262.
258. van Loon J, De Ruysscher D, Wanders R, et al. Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 77: 329–336.
259. Turrisi AT, 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N Engl J Med. 1999; 340: 265–271.
260. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 59: 943–951.
261. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. 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.
262. Gomes F, Faivre-Finn C, Mistry H, et al. Safety of G-CSF with concurrent chemo-radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer – secondary analysis of the randomised phase 3 CONVERT trial. Lung Cancer. 2021; 153: 165–170.
263. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irra- diation Overview Collaborative Group. N Engl J Med. 1999; 341: 476–484.
264. Arriagada R, Le Chevalier T, Riviere A, et al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. Ann Oncol. 2002; 13: 748–754.

265. Stanič K, Kovač V: Prophylactic cranial irradiation in patients with small-cell lung cancer: the experience at the Institute of Oncology Ljubljana. Radiol Oncol 2010; 44:180–186.
266. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2007; 357: 664–672.
267. Seto T, Takahashi T, Yamanaka T, et al. Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED- SCLC): Results of a Japanese randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2014; 32: 7503–7503.
268. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. Lancet Oncol. 2009; 10: 467–474.
269. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 81: 77–84.
270. 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: 78–84.
271. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The Lancet 2019; 394: 1929–39.
272. Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2220–9.
273. 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: 8–15.
274. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. Lung Cancer 2000; 30: 23–36.
275. Rossi A, Di Maio M, 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. JCO 2012; 30: 1692–8.
276. Sundstrøm S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. 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. JCO 2002; 20: 4665–72.
277. Pawel J v., Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. JCO 1999; 17: 658–67.
278. Postmus PE, Berendsen HH, van Zandwijk N, et al. Retreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. European Journal of Cancer and Clinical Oncology 1987; 23: 1409–11.
279. Baize N, Monnet I, Greillier L, et al. Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2020; 21: 1224–33.
280. Pawel J v., Jotte R, Spigel DR, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. JCO 2014; 32: 4012–9.
281. Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. The Lancet Oncology 2020; 21: 645–54.
282. Jazz Pharmaceuticals plc. Jazz Pharmaceuticals and PharmaMar Announce Results of ATLANTIS Phase 3 Study Evaluating Zepzelca™ in Combination with Doxorubicin for Patients with Small Cell Lung Cancer Following One Prior Platinum-containing Line | Jazz

Pharmaceuticals plc, 2022. (https://investor.jazzpharma.com/news-releases/news-release-details/jazz-pharmaceuticals-and-pharmamar-announce-results-atlantis/).
283. Ready N, Farago AF, Braud F de, et al. Third-Line Nivolumab Monotherapy in Recurrent SCLC: CheckMate 032. J Thorac Oncol 2019; 14: 237–44. (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316010/).
284. Ott PA, Elez E, Hiret S, et al. Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. JCO 2017; 35: 3823–9.
285. Bristol Myers Squibb - Bristol Myers Squibb Statement on Opdivo (nivolumab) Small Cell Lung Cancer U.S. Indication, 2022. (https://news.bms.com/news/details/2020/Bristol-Myers-Squibb-Statement-on-Opdivo-nivolumab-Small-Cell-Lung-Cancer-US-Indication/default.aspx).
286. Merck.com. Merck Provides Update on KEYTRUDA® (pembrolizumab) Indication in Metastatic Small Cell Lung Cancer in the US - Merck.com, 2022. (https://www.merck.com/news/merck-provides-update-on-keytruda-pembrolizumab-indication-in-metastatic-small-cell-lung-cancer-in-the-us/).
287. Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE, et al. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331☆. Ann Oncol 2021; 32: 631–41.
288. Pujol J-L, Greillier L, Audigier-Valette C, et al. A Randomized Non-Comparative Phase II Study of Anti-Programmed Cell Death-Ligand 1 Atezolizumab or Chemotherapy as Second-Line Therapy in Patients With Small Cell Lung Cancer: Results From the IFCT-1603 Trial. J Thorac Oncol 2019; 14: 903–13.
289. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. The Lancet Oncology 2016; 17: 883–95.
290. Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, et al. Tumor Mutational Burden and Efficacy of Nivolumab Monotherapy and in Combination with Ipilimumab in Small-Cell Lung Cancer. Cancer Cell 2018; 33: 853-861.e4.
291. OncologyPRO. Preliminary efficacy of durvalumab plus tremelimumab in platinum-refractory/resistant ED-SCLC from Arm A of the Phase II BALTIC study | OncologyPRO, 2022. (https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2018-congress/Preliminary-efficacy-of-durvalumab-plus-tremelimumab-in-platinum-refractory-resistant-ED-SCLC-from-Arm-A-of-the-Phase-II-BALTIC-study).
292. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. J Clin Oncol. 1999; 17: 2092–2099.
293. Yee D, Butts C, Reiman A, et al. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. Radiother Oncol. 2012; 102: 234 –238.
294. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2015; 385: 36–42.
295. Slotman BJ, van Tinteren H. Which patients with extensive stage small-cell lung cancer should and should not receive thoracic radiotherapy? Transl Lung Cancer Res. 2015; 4: 292–294.
296. Stanic K, Vrankar M, But-Hadzic J. Consolidation radiotherapy for patients with extended disease small cell lung cancer in a single tertiary institution: impact of dose and perspectives in the era of immunotherapy, Radiol Oncol 2020; 54(3): 353–363.
297. Son CH, Jimenez R, Niemierko A, et al. Outcomes after whole brain reirradiation in patients with brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 82: e167–172.
298. Sadikov E, Bezjak A, Yi QL, et al. Value of whole brain re-irradiation for brain metastases-single centre experience. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2007; 19: 532–538.
299. Wegner RE, Olson AC, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases from small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 81: e21–27.
300. Hui D, De La Cruz M, Mori M, et al. Concepts and definitions for “supportive care,” “best supportive care,” “palliative care,” and “hospice care” in the published literature, dictionaries, and textbooks. Support Care Cancer. 2013; 21: 659–685.
301. Radbruch, L, Payne, S, Bercovitch M, et al. White paper on standards and norms for hospice

and palliative care in Europe part 1–recommendations from the European Association for Palliative Care. Eur J Palliat Care. 2009; 16: 278–289.
302. Radbruch L, Payne S, Bercovitch M, et al. White paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe part 2–recommendations from the European Association for Palliative Care. Eur J Palliat Care. 2010; 17: 22–33.
303. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010; 363(8): 733–42.
304. Temel JS, Greer JA, El-Jawahri A et al. Effects of early integrated palliative care in patients with lung and GI cancer: a randomized clinical trial. J Clin Oncol. 2017; 35: 834–841.
305. Schrijvers D, Cherny NI on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines on palliative care: advanced care planning. Ann Oncol. 2014; 25 (suppl_3): iii138-iii142.
306. Gaertner J, Frechen S, Sladek M, et. Palliative care consultation service and palliative care unit: why do we need both? Oncologist. 2012; 17(3): 428–435.
307. Ost DE, Ernst A, Grosu HB, et al. Therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction: success rates and impact on dyspnea and quality of life. Chest. 2015; 147: 1282–1298.
308. Razi SS, Lebovics RS, Schwartz G, et al. Timely airway stenting improves survival in patients with malignant central airway obstruction. Ann Thorac Surg. 2010; 90: 1088–1093.
309. Guibert N, Mazieres J, Marquette CH, et al. Integration of interventional bronchoscopy in the management of lung cancer. Eur Respir Rev. 2015; 24: 378–391.
310. Murgu SD, Egressy K, Laxmanan B, et al. Central Airway Obstruction: Benign Strictures, Tracheobronchomalacia, and Malignancy-related Obstruction. Chest. 2016; 150: 426–441.
311. Herth FJ, Eberhardt R. Airway stent: what is new and what should be discarded. Curr Opin Pulm Med. 2016; 22: 252–256.
312. Grabczak EM, Krenke R, Zielinska-Krawczyk M, et al. Pleural manometry in patients with pleural diseases - the usefulness in clinical practice. Respir Med. 2018; 145: 230–236.
313. Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2016:CD010529.
314. Bertolaccini L, Viti A, Paiano S, et al. Indwelling Pleural Catheters: A Clinical Option in Trapped Lung. Thorac Surg Clin. 2017; 27: 47–55.
315. Cordovilla R, Bollo de Miguel E, Nunez Ares A, et al. Diagnosis and Treatment of Hemoptysis. Arch Bronconeumol. 2016; 52: 368–377.
316. Panda A, Bhalla AS, Goyal A. Bronchial artery embolization in hemoptysis: a systematic review. Diagn Interv Radiol. 2017; 23: 307–317.
317. Sakr L, Dutau H. Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. Respiration. 2010; 80: 38–58.

IV. SLEDENJE

1. SPLOŠNA PRIPOROČILA

Bolnike s pljučnim rakom je po radikalnem zdravljenju treba skrbno spremljati, da lahko dovolj zgodaj odkrijemo in zdravimo morebitne z zdravljenjem povezane zaplete, ponovitev rakave bolezni ali pojav novega primarnega pljučnega raka in s tem izboljšamo bolnikovo kakovost življenja in preživetje.[1] Za odkrivanje in zdravljenje morebitnih zgodnjih zapletov v sledenju priporočamo v 6 tednih po zdravljenju pregled pri kirurgu ali radioterapevtu. Poznejše spremljanje zaradi zaznave ponovitve ali pojava novega pljučnega raka se lahko izvaja pri specialistu, ki je bolnika zdravil (kirurg ali radioterapevt), v sodelovanju s pulmologom, ki bo lahko obvladal tudi pogosto pridružene pljučne in druge bolezni.

Bolniki po resekciji pljuč zaradi NDPR stadija I–II imajo 20-odstotno tveganje za ponovitev osnovne maligne bolezni in 7-odstotno tveganje za pojavnost druge primarne maligne bolezni.[2] Tveganje za ponovitev je prva 4 leta 6–10 % na bolnika/leto, po tem obdobju upade na 2 %. Nasprotno, tveganje za pojav drugega primarnega raka s časom ne upada in v povprečju znaša 3–6 % letno.[3] Tveganje je celo do desetkrat višje, kot je bilo za pojav prvega malignega obolenja pri dolgoletnih kadilcih.[4]

Spremljanje naj vključuje klinično (anamneza, vključno z beleženjem kakovosti življenja, telesni pregled) in radiološko spremljanje vsakih 3–6 mesecev prvi dve leti, zatem enkrat letno.[5, 3, 6] CT je priporočen vsaj enkrat letno, od tretjega leta dalje nizkodozni. Pri bolnikih z večjim tveganjem za ponovitev bolezni (loko-regionalno napredovala bolezen) se individualno odločamo za pogostejše preglede in CT-preiskave v prvem letu. Intenzivnost spremljanja individualno prilagodimo tudi glede na bolnikovo sposobnost za dodatno zdravljenje. Nove slikovno sumljive lezije je treba potrditi cito/histološko (CT in ^{18}F-FDG PET CT nista dovolj specifična).[5] Vse bolnike je treba spodbujati k opustitvi kajenja cigaret, ker kajenje poslabšuje možnosti ugodnega izhoda.

Bolnike z zgodnjim ploščatoceličnim rakom centralnih bronhov, ki smo jih zdravili z lokalno bronhoskopsko terapijo (elektrokavter, fotodinamična terapija), spremljamo bronhoskopsko enkrat mesečno prve 3 mesece, zatem vsake 3 mesece prvo leto in vsakih 6 mesecev 5 let.

Bolnike po SBRT se sledi v ambulanti vsake tri mesece po ustaljenem postopku. Zaradi posebnosti SBRT-postopka pa je treba opraviti CT pljuč in testiranje pljučne funkcije po 3 in 9 mesecih, nato pa enkrat letno. Slike CT mora pregledati in oceniti radiolog, ki se posebej ukvarja z diagnostiko v prsnem košu in pozna radiološke

značilnosti posledic SBRT. Pri utemeljenem sumu na recidiv se dodatno opravi še 18F-FDG PET CT oz. v dogovoru z radiologom še preiskava MR.

2. RADIOLOŠKA PRIPOROČILA SLEDENJA

2.1. Ocena učinka terapije

Pri bolnikih na sistemski protitumorski terapiji za oceno učinka terapije uporabljamo ^{18}F-FDG PET CT, CT-preiskavo prsnega koša in abdomna po i. v. aplikaciji KS ali UZ-preiskavo abdomna in RTG p. c.

2.1.1. Ocena s preiskavo PET CT

Pri oceni učinka terapije s ^{18}F-FDG PET CT uporabljamo merila EORTC za metabolični odgovor na terapijo pri solidnih tumorjih. Ta opredeljujejo:

1. *metabolični progres bolezni* – kot povečanje vrednosti SUV za več kot 25 % v vsaj eni leziji ali nove lezije ali povečanje velikosti kopičenja za vsaj 20 % največjega premera;
2. *metabolično stabilno bolezen* – kot povečanje SUV za manj kot 25 % ali zmanjšanje SUV za manj kot 15 %;
3. *delen metabolični odgovor* – kot zmanjšanje SUV za vsaj 15 % po enem ciklusu KT ali zmanjšanje SUV za več kot 25 % po več ciklusih;
4. *kompleten metabolični odgovor* – brez patološkega kopičenja FDG.

Kot posledica onkološkega zdravljenja lahko pride do: 1. *vnetja* in s tem zvišanega kopičenja označene glukoze kot posledica povečane perfuzije, kopičenja FDG v vnetnicah in nastajajoči fibrozi; 2. do *metaboličnega »stunning fenomena« po kemoterapiji*, z zmanjšanim prehodom in kopičenjem FDG v celicah, kar je najizrazitejše neposredno po kemoterapiji, in 3. zvišanega kopičenja označene FDG v kostnem mozgu in vranici, kot posledica uporabe rastnih faktorjev.
Tem posledicam so prilagojena tudi priporočila o tem, kdaj je najprimernejši trenutek za ^{18}F-FDG PET CT-preiskavo za oceno zdravljenja: 1. za oceno odgovora *med kemoterapijo* – najmanj 14 dni po začetku 2. ciklusa; 2. *med neoadjuvantno kemoterapijo* – 2–3 tedne po 2. ciklusu; 3. *po neoadjuvantni kemoterapiji* – vsaj 14 dni po zadnji terapiji; 4. za *ugotavljanje morebitnega ostanka bolezni* po kemoterapiji – 3–6 tednov po zadnjem ciklusu; 5. vsaj 3–6 mesecev *po obsevanju* in 6. 2–3 tedne *po dolgodelujočih rastnih faktorjih*.

2.1.2. Ocena z merili RECIST 1.1.

Za oceno učinka terapije pri CT-preiskavi uporabljamo kriterije RECIST 1.1 in morfološke kriterije pri kavitiranih lezijah pri zdravljenju s tarčnimi zdravili ter iRECIST pri zdravljenju z ZINT.

Kriteriji RECIST so standardizirana ocena učinka terapije za solidne tumorje (Tabela 6). Temelji na konceptu tarčnih in netarčnih lezij, gre za kombinacijo kvalitativne in kvantitativne ocene.

Tarčne lezije

- Merljive lezije ≥ 10 mm
- 5 lezij, maks. 2 na organ
- Bezgavke > 15 mm

Netarčne lezije

- Nemerljive lezije in ostale (sledimo kvalitativno)
- Lezije < 20 mm na RTG p. c., lezije < 10 mm na CT
- Bezgavke 10–14 mm
- Lezije v skeletu
- Predhodno obsevane lezije
- Ascites, plevralni izliv, cistične lezije, vnetni karcinom dojke, karcinoza mening

Nove lezije

Interpretacija učinka terapije:

Popolni odgovor (CR) –> izginotje vseh tarčnih in netarčnih lezij. Vse patološke bezgavke (merljive in nemerljive) morajo biti < 10 mm po krajši osi.

Delni odgovor (PR) –> zmanjšanje vsote premerov vseh tarčnih lezij za vsaj 30 % v primerjavi z izhodiščno vsoto premerov.

Progres bolezni (PD) –> povečanje vsote premerov tarčnih lezij za vsaj 20 % in upoštevanje absolutnega povečanja vsote premerov za najmanj 5 mm. Vsaka nova lezija.

Stabilna bolezen (SD) –> Nič od zgoraj naštetega.

Pri kavitiranih lezijah moramo upoštevati le vitalni rob lezij (od celotne lezije odštejemo premer kavitacije). Ostali kriteriji in interpretacija ocene učinka terapije so enaki kot pri kriterijih RECIST 1.1.

Tabela 6. Ocena učinka zdravljenja s kriteriji RECIST

Tarčne Lezije	Netarčne lezije	Nove lezije	Celokupni odgovor
CR	CR	Ne	CR
CR	SD (niti-CR/niti-PD)	Ne	PR
PR	CR ali SD	Ne	PR
SD	CR ali SD	Ne	SD
PD	Ni pomembno	Da ali ne	PD
Ni pomembno	PD	Da ali ne	PD
Ni pomembno	Ni pomembno	Da	PD

CR – popolni odgovor; PD – napredovanje bolezni; PR – delni odgovor; SD – stabilna bolezen

2.1.3. Ocena z merili iRECIST

Pri zdravljenju bolnikov z ZINT uporabimo merila iRECIST za oceno učinka terapije.

Definicija tarčnih, netarčnih lezij je enaka kot pri kriterijih RECIST 1.1. Vsaka nova lezija pri zdravljenju z ZINT ne pomeni nujno progresa bolezni, ampak nove lezije opišemo ločeno. Vsak prvi progres bolezni po kriterijih iRECIST ocenimo kot nepotrjen progres (iUPD, angl. *Unconfirmed Progression Disease*). Če je bolnik klinično stabilen, ponovimo CT-preiskavo čez 4–8 tednov in ocenimo učinek v primerjavi z izhodiščno preiskavo, in če so izpolnjeni kriteriji za progres bolezni, to označimo kot potrjen progres bolezni (iCPD, angl. *Confirmed Progression Disease*). V ostalem je interpretacija učinka terapije enaka kriterijem RECIST, dodamo le predpono »i« (iPR, iSD, iCR, iUPD, iCPD).

2.2. Priporočila za sledenje naključno odkritih solidnih ali subsolidnih nodulov v pljučih

Za ustrezno obravnavo na CT-preiskavi prsnega koša naključno odkritih nodularnih lezij v pljučih se ravnamo po zadnjih priporočilih Fleischnerjevega društva (leto 2017) (Tabela 7).[7] Priporočila veljajo za naključno odkrite nodule pri imunsko nekompromitiranih bolnikih, starejših od 35 let, ki nimajo znanega ali suspektnega oddaljenega malignoma ali kliničnih znakov okužbe. Pri delno solidnih nodulih je treba ločeno navesti povprečno vrednost tako velikosti celotnega nodula kot velikosti solidnega dela (Tabela 8). Sledenje nodulov, ki imajo tipičen videz fibrozne spremembe ali intrapulmonalne bezgavke, kljub doseženemu velikostnemu kriteriju s CT-preiskavo ni potrebno.
Dejavniki tveganja, da naključno odkriti nodul predstavlja malignom, so opredeljeni kot: anamnestični podatek o kajenju, anamnestični podatek o izpostavljenosti azbestu, radiju ali uranu, družinska anamneza pljučnega raka, starost, ženski spol, nepravilni robovi nodula, lokacija nodula v zgornjih režnjih,

številčnost nodulov, prisotnost emfizema ali intersticijske pljučne fibroze.

Tabela 7. Solidni nekalcinirani noduli

VELIKOST	SLEDENJE		
< 6 mm (< 100 mm^3)	Solitarni	nizko tveganje	brez sledenja
		visoko tveganje	ev. CT čez 12 m
	Multipli	nizko tveganje	brez sledenja
		visoko tveganje	ev. CT čez 12 m
6–8 mm (100–250 mm^3)	Solitarni	nizko tveganje	CT čez 6–12 m, ev. še čez 18–24 m
		visoko tveganje	CT čez 6–12 m in čez 18–24 m
	Multipli	nizko tveganje	CT čez 3–6 m, ev. še čez 18–24 m
		visoko tveganje	CT čez 3–6 m in čez 18–24 m
> 8 mm (> 250 mm^3)	Solitarni	vsi	CT čez 3 m ali ^{18}F-FDG PET CT ali biopsija
	Multipli	nizko tveganje	CT čez 3–6 m, ev. še čez 18–24 m
		visoko tveganje	CT čez 3–6 m in čez 18–24 m

m – meseci

Tabela 8. Delno solidni noduli

STRUKTURA NODULA	SLEDENJE	
Nodul gostote mlečnega stekla	< 6 mm	CT-sledenje ni indicirano
	6 mm ali več	CT čez 6–12 mesecev, pri vztrajanju nodula CT čez 3 in čez 5 let
Delno solidni nodu	< 6 mm	CT sledenje ni indicirano
	6 mm ali več	CT čez 3–6 mesecev, pri vztrajanju nodula CT vsako leto nadaljnjih 5 let
Multipli noduli	< 6 mm	CT čez 3–6 mesecev, pri odsotnosti dinamike CT čez 2 in 4 leta
	6 mm ali več	CT čez 3–6 mesecev nato ev. opredelitev najbolj suspektnega nodula

2.3. Presejanje

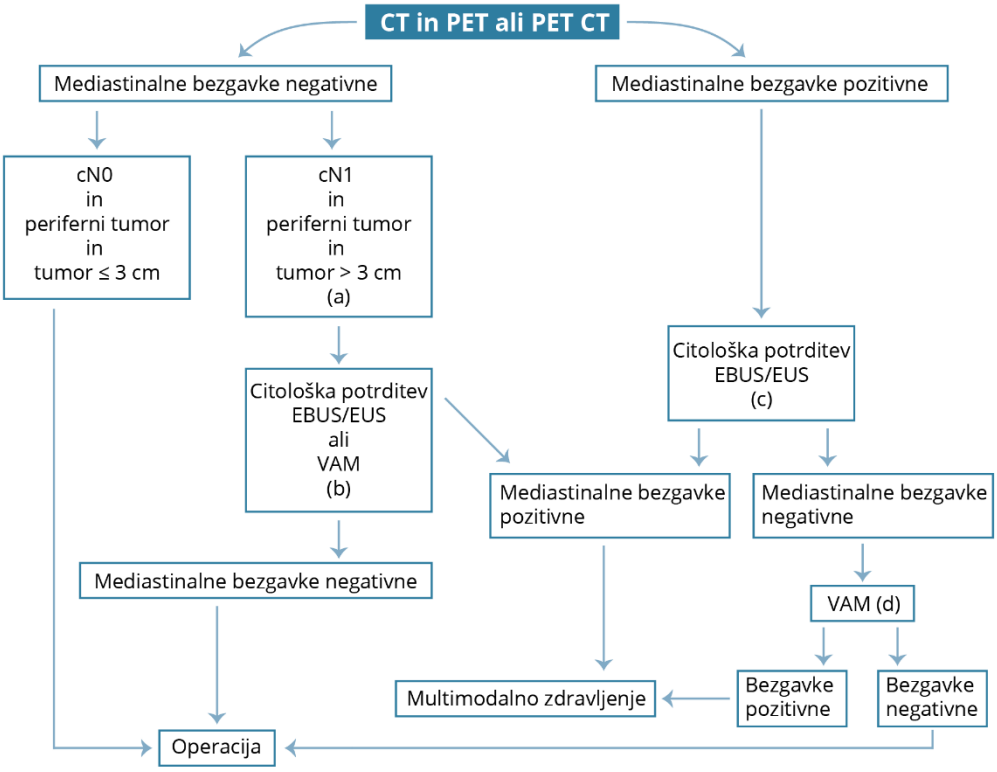
Podatki zanesljivo kažejo, da je presejanje eden od najpomembnejših ukrepov za znižanje umrljivosti za pljučnim rakom pri kadilcih.[8, 9] Priporočen je presejalni program kot del opredeljenega nacionalnega programa za obvladovanje raka, da bi se izognili nekontroliranemu priložnostnemu presejanju.

Literatura

1. Chen YY, Huang TW, Chang H, et al. Optimal delivery of follow-up care following pulmonary lobectomy for lung cancer. Lung Cancer (Auckl). 2016; 7: 29–34.
2. Mollberg NM, Ferguson MK. Postoperative surveillance for non-small cell lung cancer resected with curative intent: developing a patient-centered approach. Ann Thorac Surg. 2013; 95: 1112–1121.
3. Lou F, Huang J, Sima CS, et al. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013; 145: 75–81; discussion 81–72.
4. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011; 365: 395–409.
5. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017; 28: iv1–iv21.
6. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, et al. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013; 143: e437S–e454S.
7. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. Radiology. 2017; 284: 228–243.
8. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011; 365: 395–409.
9. Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. Thorax. 2017; 72: 48–56.

IV. ALGORITMI

Algoritem 1. Diagnostika lokoregionalnih bezgavk pri bolnikih z NDPR



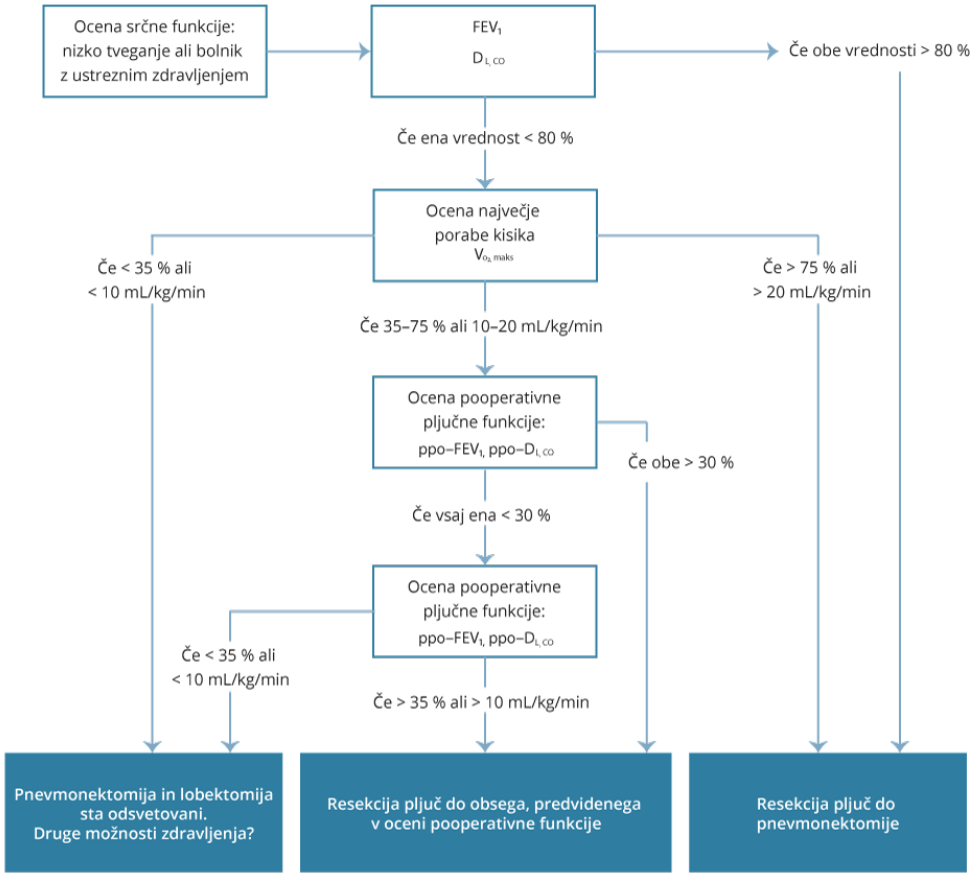
a) pri tumorjih > 3 cm (predvsem pri adenokarcinomih z visoko metabolno aktivnostjo) je potrebna invazivna diagnostika

b) odvisno od lokalnega strokovnega znanja, da se upoštevajo minimalne zahteve za določitev stadija

c) endoskopske tehnike so minimalno invazivne in so prva izbira, če je možnost za EBUS/EUS tankoigelno aspiracijo

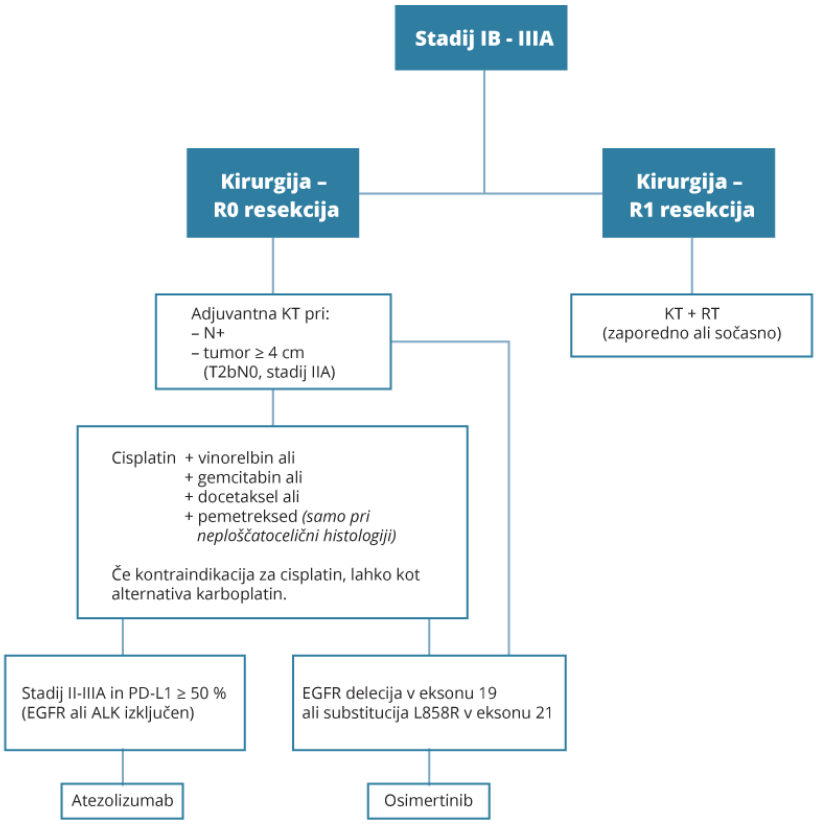
d) zaradi visoke prognostične napovedne vrednosti po ^{18}F-FDG PET CT-pozitivnih ali po CT-povečanih mediastinalnih bezgavk pri negativnem izvidu z EBUS/EUS se priporoča videoasistirana mediastinoskopija (VAM)

Algoritem 2. Ocena kardiorespiratorne rezerve pred resekcijo pri bolnikih s pljučnim tumorjem

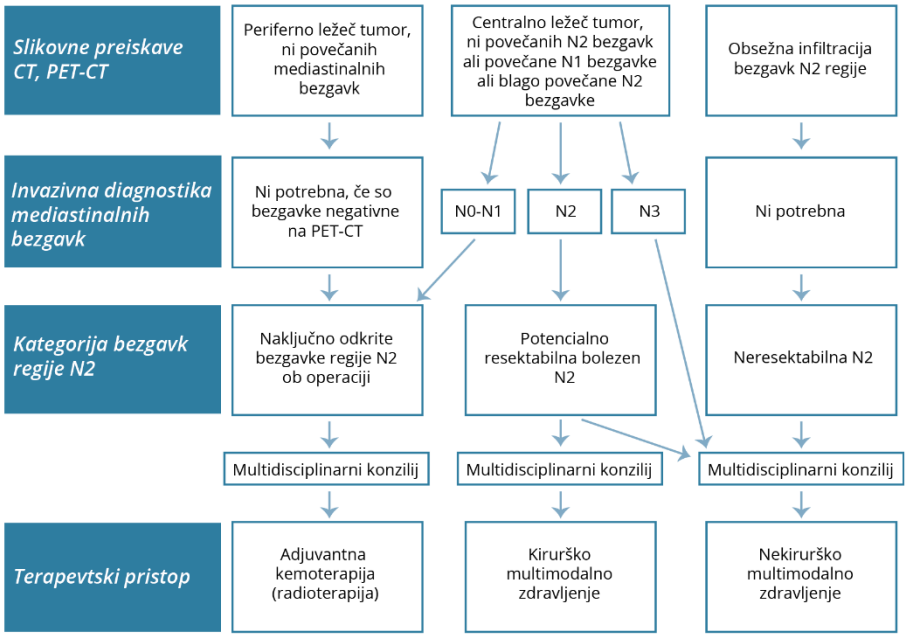


ppo: predvidena pooperativna vrednost; FEV_1: količina izdihanega zraka v prvi sekundi; $D_{L,CO}$: difuzijska kapaciteta pljuč za CO; $V_{O_2,maks}$: največja poraba kisika

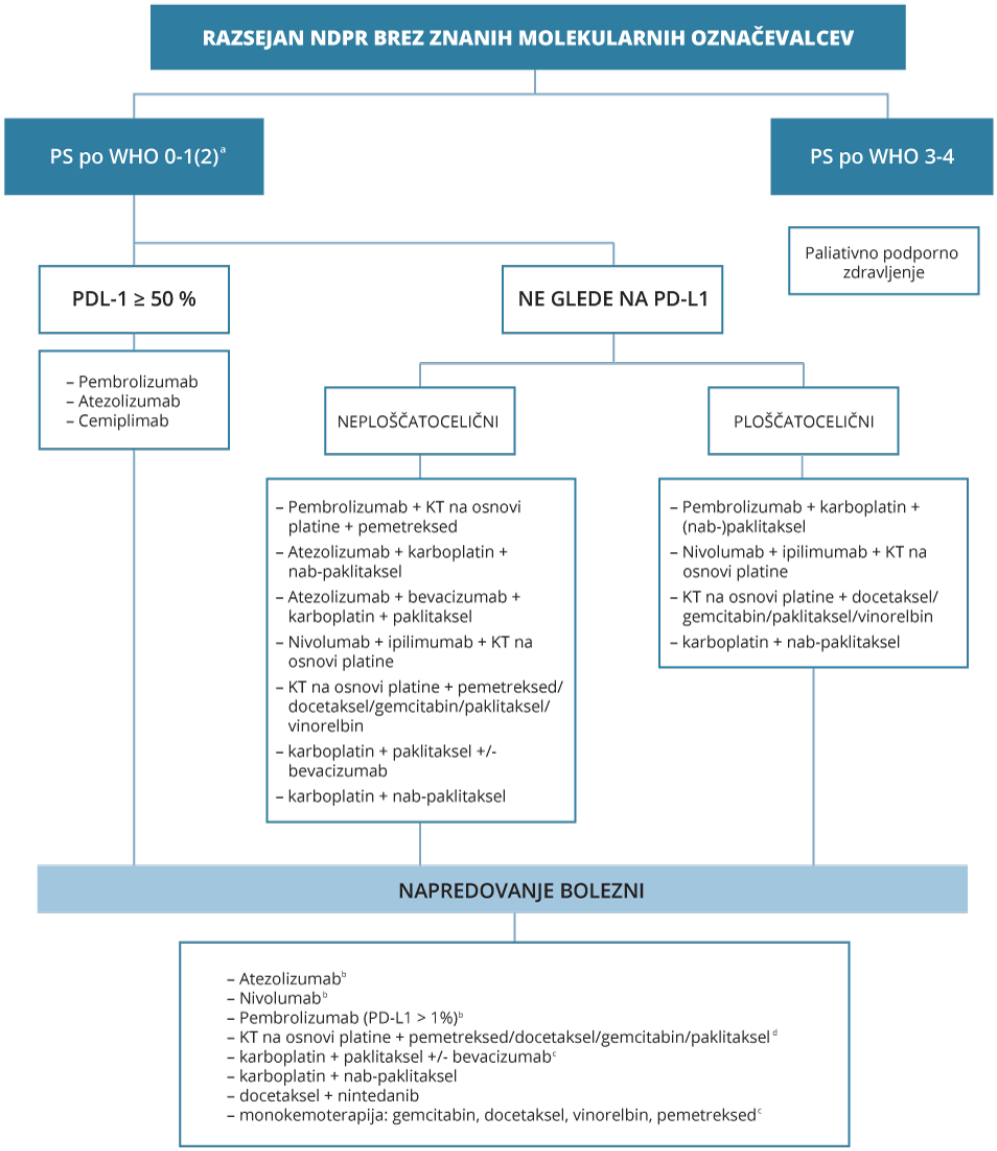
Algoritem 3. Obravnava bolnikov z lokalno omejenim NDPR



Algoritem 4. Obravnava bolnikov z lokalno napredovalim NDPR



Algoritem 5. Sistemsko zdravljenje razsejanega NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev



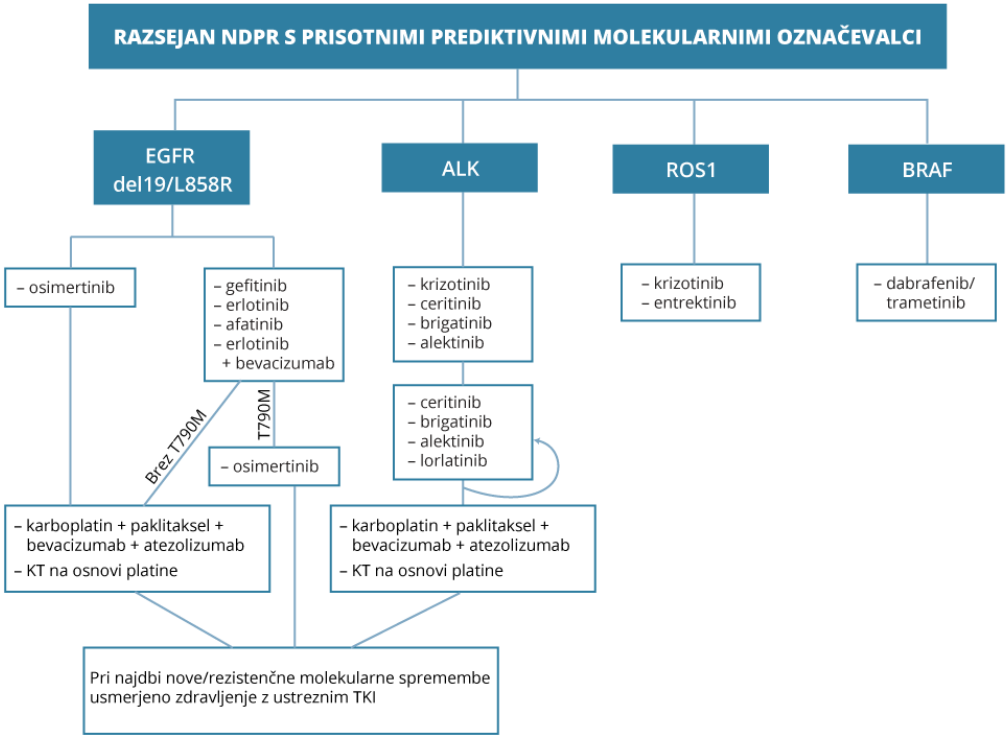
a) Bolniki s PS po WHO 2 niso bili vključeni v klinične raziskave. V odsotnosti kontraindikacij je treba skrbno pretehtati, ali je bolnik s PS po WHO 2 potencialni kandidat za navedene (predvsem kombinirane) sistemske terapije

b) Če bolnik v prvem redu zdravljenja ni prejel ZINT

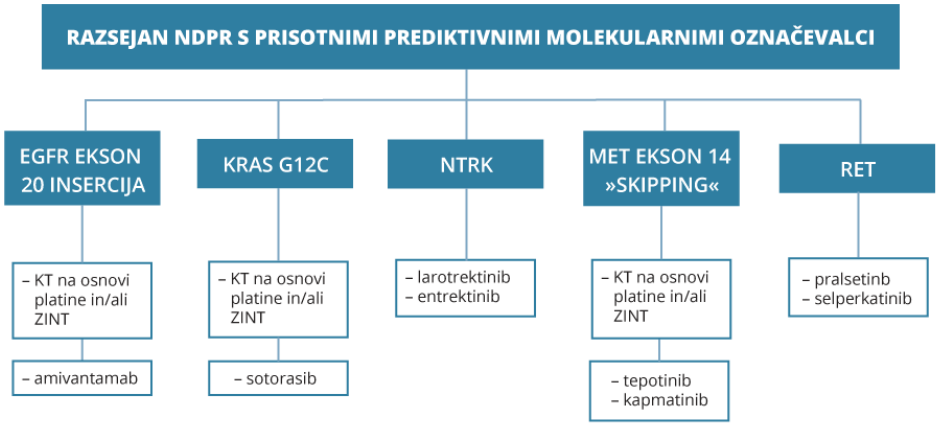
c) Samo za neploščatocelični NDPR

d) Če splošno stanje zmogljivosti to dopušča in če bolnik v prvem redu zdravljenja ni prejel KT na osnovi platine

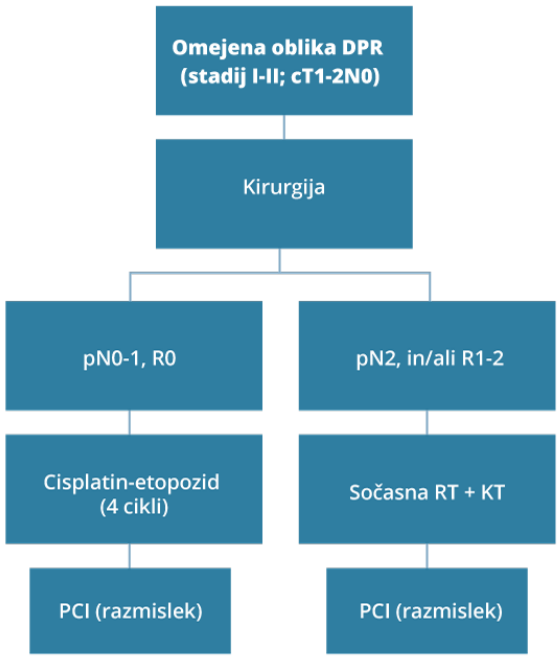
Algoritem 6a. Sistemsko zdravljenje razsejanega NDPR s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi označevalci



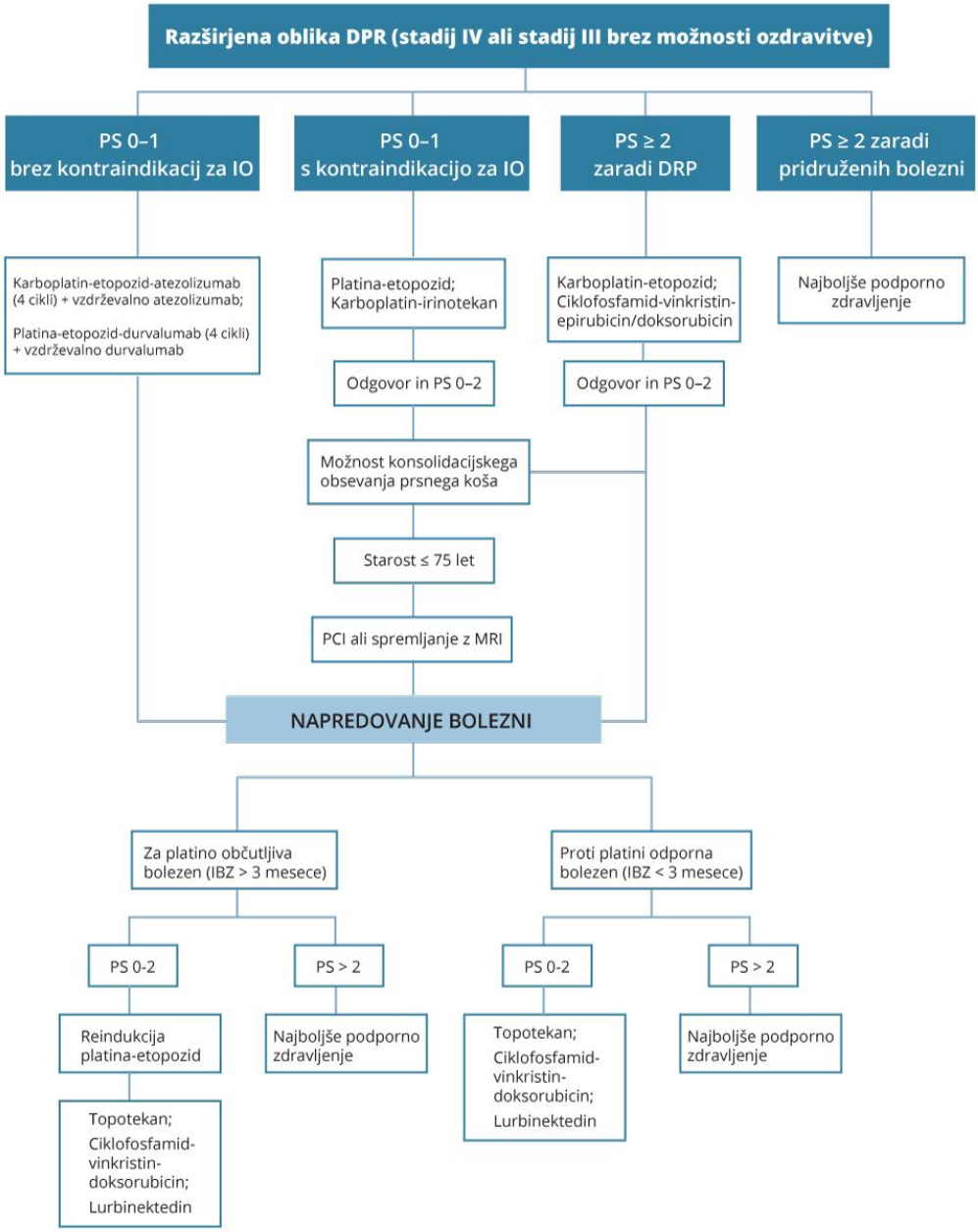
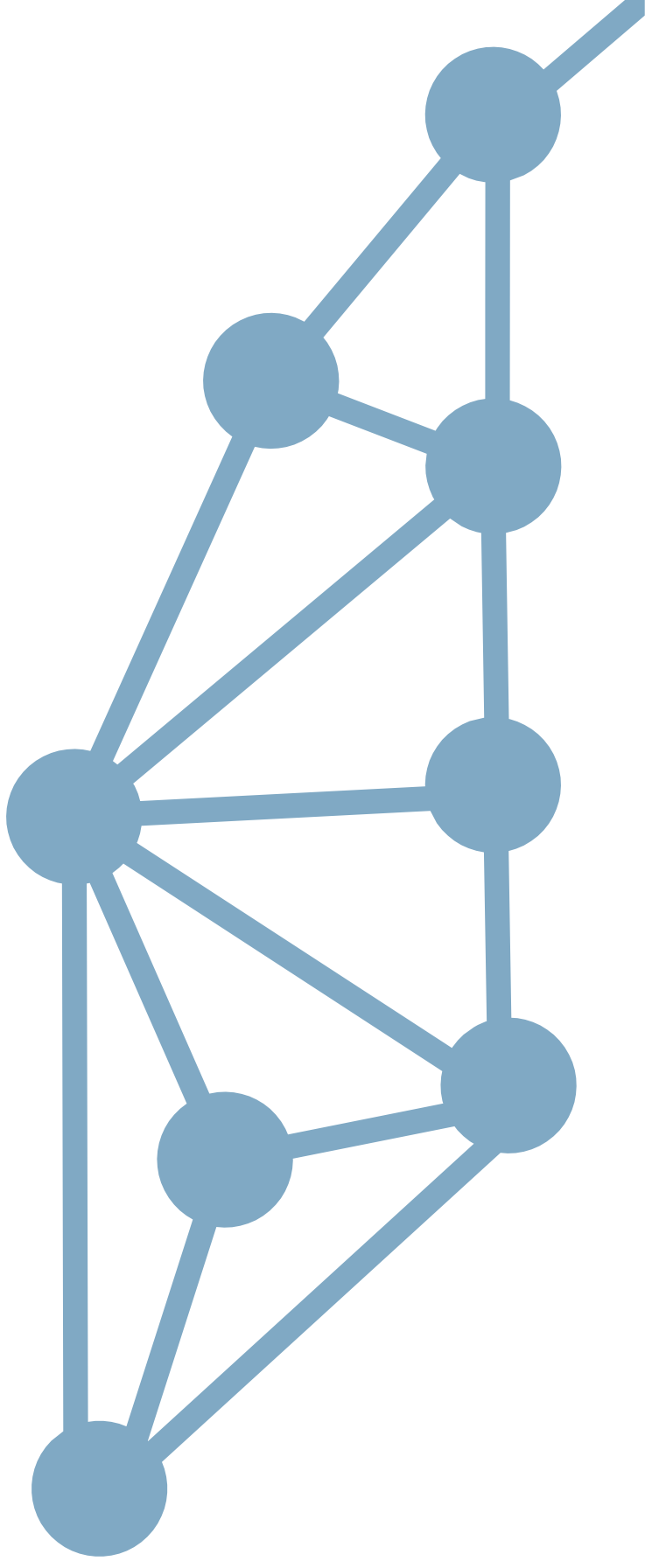
Algoritem 6b. Sistemsko zdravljenje razsejanega NDPR s prisotnimi prediktivnimi molekularnimi označevalci



Algoritem 7. Zdravljenje omejene oblike DPR



Algoritem 8. Sistemsko zdravljenje razširjenega DPR



IBZ: interval brez zdravljenja