

Anna Wrona, Jacek Jassem

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Nowa klasyfikacja TNM w raku płuca

The new TNM classification in lung cancer

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Jacek Jassem
 Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
 Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
 ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
 Tel.: +48 (58) 349 22 70
 Faks: +48 (58) 349 22 10
 email: jjassem@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

W pracy omówiono nową klasyfikację TNM w raku płuca oraz przedstawiono jej historię. Siódme wydanie klasyfikacji TNM raka płuca zostało opublikowane na początku 2009 roku przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (UICC) i Amerykański Wspólny Komitet Raka (AJCC). Wprowadzone zmiany opierają się na wynikach analiz danych zgromadzonych w ramach międzynarodowego projektu zrealizowanego przez Międzynarodowe Towarzystwo do Badań nad Rakiem Płuca (IASLC). Do bazy danych włączono 81 495 chorych z całego świata (68 463 z rozpoznaniem raka niedrobnokomórkowego i 13 032 — raka drobno-komórkowego) leczonych różnymi metodami w latach 1990–2000. Zebrane dane poddano zewnętrznej i wewnętrznej walidacji.

Wielkość guza uznano za czynnik rokowniczy: guzy T1 podzielono na podkategorie T1a (≤ 2 cm) i T1b (> 2 cm – ≤ 3 cm), guzy T2 na T2a (> 3 cm – ≤ 5 cm) i T2b (> 5 cm – ≤ 7 cm), a guzy > 7 cm włączono do kategorii T3. Obecność dodatkowych guzków nowotworowych w tym samym płacie co guz pierwotny zakwalifikowano do cechy T3, a w innym płacie, ale po tej samej stronie — do T4. Nie dokonano zmian w klasyfikacji cechy N. Cechę M1 podzielono na podkategorie M1a (dodatkowe guzki nowotworowe w drugim płucu, rozsiew opłucnowy) oraz M1b (przerzuty odległe). Duże guzy T2 (T2bN0M0) przesunięto ze stopnia IB do stopnia IIA, małe guzy T2 (T2aN1M0) — z IIB do IIA, a T4N0-N1M0 — ze stopnia IIIB do IIIA. W odniesieniu do drobno-komórkowego raka płuca zalecono stosowanie klasyfikacji TNM zamiast dotychczasowego podziału na postać ograniczoną i rozsianą.

Słowa kluczowe: rak płuca, klasyfikacja zaawansowania, TNM, IASLC, UICC, AJCC

ABSTRACT

This paper presents the new TNM classification in lung cancer and its history. Seventh edition of tumor, node, metastasis (TNM) classification in lung cancer has been published by the International Union Against Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC) at the beginning of 2009. The changes were based upon the results of the international project of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). The database included 81.495 patients from the entire world (68.463 with non-small cell lung cancer and 13.032 with small cell lung cancer) treated with various modalities between 1990 and 2000. The collected data were validated internally and externally.

The tumor size was considered of prognostic relevance: T1 tumors were subdivided into T1a (≤ 2 cm) and T1b (> 2 cm – ≤ 3 cm), T2 tumors into T2a (> 3 cm – ≤ 5 cm) and T2b (> 5 cm – ≤ 7 cm), and T2 tumors > 7 cm were reclassified as T3. Tumors with the additional nodules in the same lobe as the primary tumor were classified as T3, those with additional nodules in another ipsilateral lobe — as T4. There were no changes in N category. In the M category, M1 was subclassified into M1a (contralateral lung nodules and pleural dissemination) and M1b (distant metastasis). Large T2 tumors (T2bN0M0) were upstaged from

IB to IIA, small T2 tumors (T2aN1M0) were downstaged from the IIB to IIA and T4N0-N1M0 — from IIIB to IIIA. The TNM classification was also recommended for small cell lung cancer instead of previously used categories of limited and extensive disease.

Key words: lung cancer, tumor, node, metastasis classification, staging system, IASLC, UICC, AJCC

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 6: 250–260

Wprowadzenie

Długo oczekiwane przez środowisko onkologów siódme wydanie klasyfikacji TNM raka płuca zostało opublikowane na początku 2009 roku przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (UICC, *International Union Against Cancer*) i Amerykański Wspólny Komitet Raka (AJCC, *American Joint Committee on Cancer*). Wprowadzone w tej edycji zmiany opierają się na wynikach analiz bazy danych chorych zgromadzonych w ramach międzynarodowego projektu, zrealizowanego przez Międzynarodowe Towarzystwo do Badań nad Rakiem Płuca (IASLC, *Association for the Study of Lung Cancer*) [1]. W niniejszej pracy omówiono najważniejsze zmiany wprowadzone w klasyfikacji TNM w raku płuca oraz przedstawiono jej historię.

Podstawy systemu TNM

W praktyce onkologicznej kluczowe znaczenie ma dokładne określenie zasięgu choroby nowotworowej — jej stopnia zaawansowania klinicznego i/lub histopatologicznego w celu:

- właściwego zaplanowania leczenia — wyboru najbardziej skutecznej metody;
- oszacowania rokowania;
- oceny wyników leczenia;
- usprawnienia wymiany informacji i doświadczeń pomiędzy poszczególnymi ośrodkami;
- zastosowania w badaniach naukowych.

System TNM opiera się na charakterystyce trzech składowych:

- cechy T — oceniającej zasięg guza pierwotnego uwzględniający jego wielkość i stosunek do otaczających struktur;
- cechy N — oceniającej zajęcie regionalnych węzłów chłonnych;
- cechy M — oceniającej obecność przerzutów odległych.

Istnieją cztery rodzaje klasyfikacji TNM używane na różnych etapach rozpoznania i leczenia:

- kliniczna (cTNM, *clinical TNM*), tworzona przed rozpoczęciem leczenia na podstawie informacji uzyskanych w badaniu fizykalnym, badaniach obrazowych [w przypadku raka płuca przede wszystkim

tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) i pozytywnej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*)], endoskopowych (bronchoskopii, wewnątrzoskrzelowej ultrasonografii (EBUS, *endobronchial ultrasound*), biopsji (w tym mediastinoskopii i zabiegów pod kontrolą wideoendoskopii), a także chirurgicznych zabiegów zwiadowczych oraz badania wysięku opłucnowego i osierdziowego;

- śródoperacyjna (sTNM, *surgical TNM*) — na podstawie klasyfikacji klinicznej i oceny w trakcie zabiegu operacyjnego;
- patologiczna (pTNM, *pathological TNM*) — oparta na danych zebranych przed rozpoczęciem leczenia, uzupełnionych lub zmodyfikowanych o informacje z zabiegu operacyjnego i badania histopatologicznego, dostarczająca najbardziej dokładnych danych do oceny rokowania;
- w momencie nawrotu (rTNM, *recurrent cancer TNM*).

Po dokonaniu oceny cech T, N i M i/lub pT, pN i pM przyporządkowuje się przypadki poszczególnych nowotworów do stopnia zaawansowania. Jeśli pojawiają się wątpliwości w ocenie kategorii T, N lub M, zwykle się przyjmować tę odzwierciedlającą mniejszą rozległość choroby.

Historia systemu TNM w raku płuca

Początki międzynarodowej klasyfikacji nowotworów złośliwych, której podstawą jest anatomiczny zasięg choroby, sięgają początku XX wieku. System TNM tworzyły liczne organizacje, między innymi Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), UICC oraz AJCC. Pierwszą opartą na TNM klasyfikację nowotworów zaproponował na przełomie lat 1943–1954 prof. Pierre Denoix, chirurg-onkolog z Instytutu Gustave-Roussy w Paryżu. Początkowo znalazła ona zastosowanie w ocenie stopnia zaawansowania raka piersi i raka krtani, a z czasem zaczęto ją stosować także w innych lokalizacjach narządowych.

Pierwsza wersja systemu TNM w raku płuca pochodzi z 1968 roku i została opublikowana przez UICC. W ramach cechy T wyróżniono wówczas pięć kategorii:

- T0 — brak dowodów obecności guza pierwotnego;

- T1 — guzy obejmujące oskrzele główne segmentowe lub segment jednego z płatów płuca;
- T2 — guzy ograniczone do oskrzela płatowego lub jednego płata;
- T3 — guz obejmujący oskrzele główne lub więcej niż jeden płat płuca;
- T4 — guzy rozciągające się poza granice płuca.

Cechę N opisywano jako Nx, N0 lub N1 (ta ostatnia odpowiadała powiększonym węzłom chłonnym w obrębie klatki piersiowej, potwierdzonym klinicznie, radiologicznie lub endoskopowo). Węzły wewnątrzpiersiowe podzielono na wnekowe oraz obwodowe, nie wyodrębniając węzłów śródpiersia jako oddzielnej grupy.

W obrębie kategorii M1 wyodrębniono:

- M1a — obecność nowotworowego wysięku opłucnowego;
- M1b — wyczuwalne palpacyjnie patologiczne węzły szyjne;
- M1c — obecność przerzutów odległych.

W 1973 roku stworzono nowy system klinicznego zaawansowania raka płuca, który zawierał większość nadal obowiązujących kryteriów cechy T, w tym:

- punkt odcięcia dla średnicy guza ustalony dla wartości 3 cm;
- zajęcie przez nowotwór opłucnej śródpiersiowej, opłucnej ściennej, ściany klatki piersiowej, przepony, śródpiersia;

Tabela 1. Klasyfikacja TNM raka płuca

Table 1. TNM classification in lung cancer

Cecha T	
TX	Obecność komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, ale bez cech guza w badaniach radiologicznych klatki piersiowej i bronchoskopii
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 3 cm
T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 2 cm
T1b	Guz o największym wymiarze $> 2-3$ cm
T2	Zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, naciekanie opłucnej płuca, towarzysząca niedodma niezajmująca całego płuca
T2a	Guz o największym wymiarze $> 3-5$ cm
T2b	Guz o największym wymiarze $> 5-7$ cm
T3	Guz > 7 cm naciekający jedno miejsce z wymienionych: ścianę klatki piersiowej, przeponę, osierdzie, opłucną śródpiersiową lub guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, lecz bez jej zajęcia lub guz z towarzyszącą niedodmą całego płuca lub zmiany satelitarne w obrębie tego samego płata co ognisko pierwotne
T4	Guz naciekający śródpiersie, serce, wielkie naczynia, ostrogę główną, tchawicę, przetyk, kręgi, zmiany satelitarne po tej samej stronie, ale w innych płatach niż ognisko pierwotne
Cecha N	
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnekowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wneki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
Cecha M	
M1	Przerzuty odległe
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płacie, rozsiew guzkowy lub wysięk w opłucnej lub osierdziu
M1b	Obecność przerzutów do odległych narządów

- bronchoskopowe kryteria cechy T;
- zasięg niedodmy lub zapalenia płuc związanych z nowotworem.

W porównaniu z systemem TNM wprowadzonym 5 lat wcześniej przez UICC pominięto kategorię T4, utworzono natomiast nową kategorię N2, określającą obecność przerzutów w węzłach śródpiersiowych. Nowotworowy wysięk opłucnowy przekwalifikowano z cechy M1 do T3. Po raz pierwszy wprowadzono wówczas koncepcję określania stadiów klinicznych grupujących przypadki nowotworów płuca z określonymi cechami T, N i M, a charakteryzujących się zbliżonym rokowaniem i medianą czasu przeżycia. Osiemnaście możliwych kombinacji cech T, N i M przydzielono do jednego z trzech możliwych stopni zaawansowania klinicznego:

- I stopień — T1N0M0, T2N0M0, T1N1M0;
- II stopień — T2N1M0;
- III stopień — pozostałe przypadki.

Na podstawie tych danych w 1975 roku powstała druga edycja klasyfikacji TNM nowotworów złośliwych sygnowana przez UICC, a w 1977 roku AJCC wydało pierwszy *Podręcznik zaawansowania klinicznego nowotworów złośliwych*.

W trzeciej, pochodzącej z 1978 roku klasyfikacji, podzielono stadium I na Ia i Ib, a cechę M1 zakwalifikowano jako stadium IV. Nowością była także możliwość określania zasięgu nowotworu na podstawie danych histopatologicznych uzyskanych po przeprowadzonym zabiegu operacyjnym — pTNM oraz ocena choroby nowotworowej w momencie nawrotu — rTNM [1].

W 1986 roku dr Clinton Mountain przedstawił *Nowy międzynarodowy system zaawansowania raka płuca*, który UICC przyjęło w 1987 roku, a AJCC w 1988 roku. Do cechy T1 włączono wówczas guzy szerzące się powierzchownie, których naciekanie ogranicza się do ściany oskrzela, niezależnie od ich lokalizacji. W nowej klasyfikacji obecność wysięku opłucnowego niezawierającego komórek nowotworowych w badaniu cytologicznym nie miała wpływu na cechę T. W obrębie cechy T3 znalazły się zmiany o „ograniczonym zasięgu pozapłucnym” (m.in. naciekające opłucną śródpiersiową i osierdzie), które potencjalnie kwalifikowały się do radykalnej resekcji. Do kategorii T4 zaliczono nieoperacyjne przypadki nowotworów płuca naciekające wielkie naczynia, serce, tchawicę, przełyk, trzony kręgow i ostrogę główną lub te z towarzyszącym nowotworowym wysiękiem opłucnowym. Wyodrębniono dodatkową cechę N3, do której zaliczono przypadki przerzutów w węzłach śródpiersia lub wnęki po przeciwnej stronie, przerzutów do węzłów pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po przeciwnej stronie. Przypadki nowotworów opisywane cechami T1N1M0 przesunięto z I do II stopnia zaawansowania klinicznego, natomiast stopień III podzielono

na IIIA, do którego zaliczono przypadki T3 i N2 oraz IIIB, obejmujący cechy T4 i N3. Prawdopodobieństwo przeżycia w poszczególnych stopniach zaawansowania wyraźnie się różniło, nie przeprowadzono jednak walidacji tych wyników.

W 1992 roku AJCC opublikował czwartą edycję systemu TNM, w której nie wprowadzono żadnych zmian w odniesieniu do raka płuca.

W kolejnej, piątej klasyfikacji z 1997 roku wyróżniono stopień IA — T1N0M0 oraz IB — T2N0M0. Przypadki T1N1M0 przydzielono do stopnia IIA, a T2N1M0 i T3N0M0 — do IIB. Po raz pierwszy dokonano klasyfikacji guzków satelitarnych towarzyszących guzowi pierwotnemu; te występujące w obrębie tego samego płata płuca co guz pierwotny zaliczono do cechy T4, a te w innych płatach — do cechy M1.

Edycje trzecia, czwarta i piąta klasyfikacji zaawansowania raka płuca opierały się na bazie danych dr. Mountaina, do której w ciągu 20 lat włączono jedynie 5319 chorych leczonych w jednym ośrodku. W tym czasie nastąpił także znaczący postęp w klinicznej ocenie stopnia zaawansowania nowotworu, związany głównie z upowszechnieniem obrazowania za pomocą tomografii komputerowej. Baza ta obejmowała głównie chorych na raka płuca leczonych chirurgicznie, zatem jej przydatność w odniesieniu do chorych leczonych innymi metodami była niewielka. W tej sytuacji zaistniała potrzeba zaprojektowania nowej, uniwersalnej i reprezentatywnej bazy danych, umożliwiającej wprowadzanie kolejnych zmian w klasyfikacji zaawansowania raka płuca. Realizację tego projektu podjęło IASLC przy wsparciu UICC oraz AJCC [2]. Zaplanowano włączenie do bazy danych chorych z całego świata leczonych różnymi metodami w latach 1990–2000, co miało zapewnić co najmniej 5-letni okres obserwacji. Ze względu na podjęcie tej inicjatywy UICC i AJCC nie wprowadziły zmian w szóstej edycji klasyfikacji zaawansowania raka płuca opublikowanej w 2002 roku. Ostatecznie w bazie danych zgromadzono dane 81 495 chorych pochodzących z ponad 20 państw Azji, Australii, Europy i Ameryki Północnej — 68 463 z rozpoznaniem raka niedrobnokomórkowego (NDRP) i 13 032 — drobnokomórkowego (DRP). Najwięcej chorych pochodziło z Europy (58%) oraz Stanów Zjednoczonych (21%). Należy tu podkreślić znaczący wkład dwóch polskich ośrodków: Akademii Medycznej w Gdańsku (obecnie Gdański Uniwersytet Medyczny) i Instytutu Gruźlicy w Warszawie. Największą grupę stanowili chorzy leczeni wyłącznie chirurgicznie (41%), a następnie otrzymujący wyłącznie chemioterapię (23%), poddani skojarzonej chemioradioterapii (12%) lub wyłącznie radioterapii (11%), poddani zabiegowi operacyjnemu z uzupełniającą radioterapią (5%) lub chemioterapią (4%) oraz leczeni wszystkimi trzema metodami w skojarzeniu (3%) [2]. Baza projektu była prowadzona, ak-

Tabela 2. Stacje węzłowe w raku płuca

Table 2. Nodal stations in lung cancer

Stacja węzłowa	Grupa węzłowa	Definicja
1 (lewa/prawa)	Szyjne dolne, nadobojczykowe, okolicy wcięcia mostka	Górna granica: dolny brzeg chrząstki pierścieniowatej. Dolna granica: obojczyki obustronnie, a w linii środkowej — górny brzeg rękkości mostka. Granica między stacją 1 i 2 — środek tchawicy
2 (lewa/prawa)	Górne okołotchawicze	2R: górna granica — szczyt płuca, a w linii środkowej rękkość mostka, dolna granica — skrzyżowanie żyły ramienno-głowowej z tchawicą. 2L: górna granica — szczyt płuca, a w linii środkowej rękkość mostka, dolna granica — górny brzeg łuku aorty. Dla stacji 2 i 4 podział na stronę prawą i lewą przebiega wzdłuż lewej granicy ściany tchawicy
3	Przynaczyniowe i zatchawicze	3a: przynaczyniowe Po prawej: górna granica: szczyt klatki piersiowej, dolna granica: poziom ostrogi głównej, przednia granica: tylna powierzchnia mostka, tylna granica: przednia powierzchnia żyły głównej górnej. Po lewej: górna granica: szczyt klatki piersiowej, dolna granica: poziom ostrogi głównej, przednia granica: tylna powierzchnia mostka, tylna granica: lewa tętnica szyjna. 3p: zatchawicze: Górna granica: szczyt klatki piersiowej, dolna granica: ostroga główna
4 (lewa/prawa)	Dolne okołotchawicze	4R: prawe węzły okołotchawicze i przytchawicze Górna granica: skrzyżowanie żyły ramienno-głowowej z tchawicą, dolna granica: dolny brzeg żyły nieparzystej. 4L: węzły leżące po lewej stronie tchawicy, przyśrodkowo do więzadła tętniczego. Górna granica: górny brzeg łuku aorty, dolna granica: górny brzeg tętnicy płucnej lewej
5	Okienka aortalno-płucnego	Podaaortalne węzły chłonne bocznie od więzadła tętniczego. Górna granica: dolna granica łuku aorty, dolna granica: górny brzeg tętnicy płucnej lewej
6	Okoloaortalne	Węzły chłonne położone bocznie i wzdłuż przedniej ściany aorty zstępującej i łuku aorty. Górna granica: linia styczna do górnego brzegu łuku aorty, dolna granica: dolny brzeg łuku aorty
7	Podostrogowe	Górna granica: ostroga główna tchawicy, dolna granica: górny brzeg oskrzela płatowego do płata dolnego lewego, dolny brzeg oskrzela pośredniego po stronie prawej
8 (lewa/prawa)	Okoloprzełykowe (poniżej ostrogi głównej)	Węzły leżące wzdłuż ściany przełyku, z wyłączeniem węzłów podostrogowych. Górna granica: górny brzeg oskrzela płatowego do płata dolnego lewego, dolny brzeg oskrzela pośredniego po stronie prawej, dolna granica: przepona
9 (lewa/prawa)	Węzły więzadła płucnego	Węzły leżące w obrębie więzadła płucnego Górna granica: żyła płucna dolna, dolna granica: przepona
10 (lewa/prawa)	Węzły wnękowe	Węzły leżące wzdłuż oskrzeli głównych oraz naczyń wnękowych
11	Węzły wewnątrzpłatowe	Węzły wzdłuż punktów odejścia oskrzeli płatowych
12	Węzły płatowe	Węzły wzdłuż oskrzeli płatowych
13	Węzły segmentowe	Węzły wzdłuż oskrzeli segmentowych
14	Węzły subsegmentowe	Węzły wzdłuż oskrzeli subsegmentowych

tualizowana i analizowana przez *Cancer Research and Biostatistics* (CRAB). Postęp prac przedstawiano na łamach *Journal of Thoracic Oncology*, oficjalnego czasopisma IASLC. Istotną kwestią było przeprowadzenie walidacji zebranych danych, czego zabrakło w poprzednich edycjach klasyfikacji. Walidację tę przeprowadzono wewnętrznie, z uwzględnieniem regionu geograficznego i typu bazy danych. Walidacja zewnętrzna obejmowała testowanie nowych propozycji w porównaniu z bazą *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) dla danego okresu.

Nowe zalecenia dotyczące określania cech T, N i M oraz stopni klinicznego zaawansowania raka płuca przedstawiono UICC w grudniu 2006 roku, a AJCC — w czerwcu 2007 roku. Komitet IASLC zaproponował dodatkowo:

- zastosowanie klasyfikacji TNM w ocenie stopnia klinicznego zaawansowania DRP i rakowiaka oskrzela;
- ujęcie w cTNM i pTNM dodatkowych, niezależnych czynników rokowniczych;
- koncepcję stref tak zwanych „map węzłowych”, stanowiących kompromis pomiędzy dotychczas obowiązującymi stacjami węzłowymi Naruke oraz Mountain i Dresslera;
- precyzyjną definicję naciekania opłucnej płucnej, charakteryzowanej jako cecha T2a.

Siódma edycja klasyfikacji stopnia zaawansowania raka płuca jest unikatowa — oparta na międzynarodowych danych klinicznych, obejmująca chorych leczonych wszystkimi dostępnymi obecnie metodami oraz poddana wewnętrznej i zewnętrznej walidacji. Jej ograniczeniem pozostaje jednak retrospektywny charakter zbierania danych.

Siódma edycja klasyfikacji TNM raka płuca

Cecha T

Prawdopodobieństwo przeżycia w odniesieniu do wielkości guza oceniono w grupie 7335 chorych poddanych doszczętej resekcji (R0) z powodu raka płuca (pT1-2N0M0). Kategoryzacja uwzględniająca rozmiar guza wykazała, że optymalnymi punktami odcięcia dla chorych z zaawansowaniem pT1N0M0R0 była wartość 2 cm, a dla pT2N0M0R0 — 5 cm oraz 7 cm. Te nowe punkty odcięcia, w połączeniu z obowiązującą wartością graniczną 3 cm różnicującą guzy T1 od T2, pozwoliły na wyodrębnienie 5 grup rokowniczych o różnych wielkościach guza, istotnie różniących się prawdopodobieństwem przeżycia. Pięcioletnie przeżycia dla poszczególnych kategorii wynosiły odpowiednio: pT1 ≤ 2 cm — 77%, pT1 2–3 cm — 71%, pT2

3–5 cm — 58%, pT2 5–7 cm — 49% i pT2 > 7 cm — 35% [3]. Te różnice potwierdzono w grupie chorych z cT1N0 i cT2N0 oraz cT1N+ i cT2N+, z wyjątkiem dwóch najmniejszych przedziałów średnicy guza (cT1 ≤ 2 cm i 2–3), w których były one nieznamiennie [3]. Odsetek 5-letniego przeżycia był zbliżony w guzach T2 o największych wymiarach (> 7 cm) i w guzach T3, z wyjątkiem chorych z cechą pN0 poddanych doszczętej resekcji, dla których był on nawet lepszy niż dla tych z cechą pT2 > 7 cm (odpowiednio 41% i 35%) [3]. Ponadto porównano przeżycia w grupach chorych z cechą pT3 i pT4 charakteryzujących się obecnością dodatkowych guzków w tym samym płacie co guz pierwotny, guzów pT4 spełniających inne kryteria, pM1 z dodatkowymi guzkami zlokalizowanymi w innych płatach po stronie guza pierwotnego i pT4 z rozsiewem do opłucnej. Pięcioletnie przeżycia w tych grupach wynosiły odpowiednio 31%, 28%, 22%, 22% i 11% [3]. Rokowanie u chorych z cechą pT3 oraz chorych z cechą pT4 obejmującą guzki satelitarne w tym samym płacie płuca było zbliżone. Podobnie u chorych z cechą pT4 określoną według innych kryteriów i w grupie zaliczanej do pM1 na podstawie obecności guzków satelitarnych w innych płatach tego samego płuca co guz pierwotny. Najgorsze rokowanie występowało u chorych z potwierdzonym rozsiewem do opłucnej: odsetek 5-letnich przeżyć wynosił w tej grupie 2% w porównaniu z 14% u chorych z cechą T4 określoną na podstawie innych kryteriów [3].

Ze względu na te wyniki IASLC zaleciło podział guzów należących do kategorii T1 i T2 na podstawie ich wielkości: przesunięcie dużych guzów T2 i tych cechujących się rozsiewem do opłucnej do wyższego stopnia zaawansowania klinicznego (*upstaging*) oraz obniżenie stopnia zaawansowania (*downstaging*) przypadków T4 i M1a z dodatkowymi guzkami w tym samym płacie co ognisko pierwotne lub w innym płacie tego samego płuca [3].

Cecha N

Spośród 68 463 chorych na NDRP u 38 265 określono cechę cN, a u 28 371 poddanych zabiegowi operacyjnemu — cechę pN. Odsetki 5-letniego przeżycia dla cN0, cN1, cN2 i cN3 wynosiły odpowiednio 50%, 39%, 31% i 21% [4], a dla pN0, pN1, pN2 i pN3 — odpowiednio 56%, 38%, 22% i 6% i różnice te były znamienne [4].

Zajęcie poszczególnych stacji węzłowych w obrębie pN1 i pN2 wiązało się z podobnym rokowaniem, co stanowiło przesłankę do połączenia tradycyjnych stacji węzłowych w „strefy węzłowe”:

- strefa nadobojczykowa — do której zaliczono węzły stacji 1;

- strefa górna (węzły śródpiersiowe górne): 2R, 2L, 3a, 3p, 4R, 4L;
- strefa przednia (węzły aortalne): 5, 6;
- strefa podostrogowa (węzły śródpiersiowe dolne): 7;
- strefa dolna (węzły śródpiersiowe dolne): 8, 9;
- strefa wnękowo/międzypłatowa: 10, 11;
- strefa obwodowa: 12, 13, 14.

Według tego podziału zajęcie stacji węzłowych 10–14 po stronie guza klasyfikuje się jako N1. Ograniczone do stacji linii środkowej oraz leżących po stronie zmiany pierwotnej przerzuty w węzłach śródpiersiowych (stacje 2–9) zaliczono do cechy N2, a zajęcie węzłów po stronie guza pierwotnego i po stronie przeciwnej w obrębie stacji 1 oraz zajęcie stacji 2, 4–6 i 8–14 po stronie przeciwnej — do N3. Stwierdzenie obecności przerzutów w węzłach chłonnych należących do poszczególnych stacji wymaga zastosowania inwazyjnych metod diagnostycznych lub torakotomii. Określanie stref węzłów chłonnych wydaje się być metodą prostszą i bardziej uniwersalną, pozwalającą na kliniczne określenie cechy N, gdy nie przeprowadzono chirurgicznej weryfikacji węzłów.

Różnice w przeżyciu wśród chorych z zajęciem poszczególnych stref były nieznamienne [4]. Nie stwierdzono także znamienych różnic pod względem średniego przeżycia chorych z zajęciem różnych stref w obrębie cechy N2 [4].

Analiza liczby zajętych przez nowotwór stref węzłowych pozwoliła wyodrębnić trzy zróżnicowane pod względem rokowania grupy: zajęcie pojedynczego węzła strefy N1 (48% 5-letnich przeżyć), zajęcie licznych węzłów w strefie N1 lub zajęcie pojedynczego węzła w strefie N2 (odpowiednio 35% i 34%), zajęcie licznych węzłów chłonnych w strefie N2 (20%) [4]. Powyższe wyniki nie mogły być jednak poddane walidacji z uwzględnieniem obszaru geograficznego, ponieważ większość chorych z ocenioną cechą N pochodziło z Azji, a liczba chorych, u których określono cechę T, była niewielka. W rezultacie nie wprowadzono żadnych zmian w klasyfikacji zajęcia regionalnych węzłów chłonnych.

Cecha M

Analizę cechy M przeprowadzono w grupie 6596 chorych, w tym u 1106 z dodatkowymi guzkami nowotworowymi w innym płacie tego samego płuca, u 771 z rozsiewem do opłucnej, u 369 z guzkami nowotworowymi w przeciwległym płucu oraz u 4350 z przerzutami do odległych narządów. Pięcioletnie przeżycia wystąpiły odpowiednio u: 16%, 6%, 3% i 1% [5]. Uwzględniając te różnice, rozsiew choroby podzielono na wewnątrzplatkowy (M1a) i odległy (M1b) [5]. Wyсіk opłucnowy i osierdziowy klasyfikowane są obecnie jako cecha M1a. Obecność w jamie opłucnej lub w worku

osierdziowym płynu niezawierającego komórek nowotworowych ani domieszki krwi i niebędącego wysiękiem nie jest jednak uwzględniana jako element oceny stopnia zaawansowania i chorego powinno zaliczyć się do kategorii M0. Ogniska nowotworu w opłucnej ściennej i śródpiersiowej po stronie guza pierwotnego niebędące efektem jego naciekania przez ciągłość należą do kategorii M1a.

Dodatkowe uwagi i wyjaśnienia

Cecha T

1. Rzadkie guzy szerzące się powierzchownie, niezależnie od wymiarów i stosunku nacieku do głównego oskrzela i naciekające jedynie ścianę oskrzela zalicza się do kategorii T1a.
2. Zajęcie opłucnej (T2) określono jako przekraczanie jej blaszki sprężystej.
3. Guz nowotworowy bezpośrednio naciekający sąsiedni płat płuca jest klasyfikowany jako T2, chyba że istnieją inne kryteria włączenia do wyższej kategorii T.
4. Porażenie fałdu głosowego wynikające z zajęcia nerwu krtaniowego wstecznego, zamknięcie lub zwężenie światła żyły głównej górnej, tchawicy lub przełyku mogą wiązać się zarówno z bezpośrednim naciekaniem tych struktur przez nowotwór (i wtedy zalicza się je do cechy T4), lub — jeśli guz jest położony obwodowo — z zajęciem okolicznych węzłów chłonnych (cecha N2).
5. Do wielkich naczyń, których naciekanie przez nowotwór kwalifikuje do kategorii T4, należą aorta, żyła główna górna, żyła główna dolna, pień płucny, przebiegające wewnątrzosierdziowo odcinki lewej i prawej tętnicy płucnej oraz górnej i dolnej żyły płucnej. Naciekanie odcinków naczyń przebiegających bardziej obwodowo nie kwalifikuje do T4.
6. Guz Pancoasta przebiegający z naciekaniem trzonów kręgow, kanału kręgowego, naczyń podobojczykowych lub splotu ramiennego klasyfikowany jest jako T4. Jeśli żadne z tych kryteriów nie jest spełnione, guz Pancoasta zalicza się do kategorii T3.
7. Klasyfikacja dodatkowych guzków nowotworowych w obrębie płuca towarzyszących zmianie pierwotnej zależy od ich cech histologicznych. W większości przypadków guzki te mają charakter przerzutów o budowie histologicznej identycznej z ogniskiem pierwotnym. Jeśli guzki satelitarne zlokalizowane są w tym samym płacie co guz pierwotny, zalicza się je do kategorii T3, jeśli w innym płacie, ale po stronie guza — do T4, a w przeciwległym płucu — do M1a. Jeśli zmiany stwierdzone synchronicznie w płucu mają różne cechy histologiczne, należy je

traktować jako niezależne nowotwory pierwotne i dokonać ich oddzielnej klasyfikacji zaawansowania klinicznego.

8. Naciekanie tkanki tłuszczowej śródpiersia określane jest jako T4, z wyjątkiem sytuacji, gdy zajęta jest wyłącznie okolica wnęki, co zalicza się do cechy T2a lub T2b, w zależności od wymiarów nacieku.

Cecha N

1. Do regionalnych węzłów chłonnych w raku płuca zalicza się węzły wewnątrzpiersiowe zlokalizowane pod mięśniem pochyłym oraz węzły nadobojczykowe.
2. Wprowadzono nowe definicje opisujące zajęcie regionalnych węzłów chłonnych w raku płuca (tab. 3), wydzielając 14 stacji węzłowych i grupując je w tak zwane strefy.
3. Zajęcie węzła przez ciągłość traktuje się jako przerzut do węzła chłonnego.

Cecha pN

Nie istnieją żadne wytyczne oparte na dowodach odnośnie liczby regionalnych węzłów chłonnych, które powinny zostać usunięte podczas zabiegu dla wiarygodnej oceny ich zajęcia. Zwykle przyjmuje się jednak za konieczne usunięcie lub przynajmniej wykonanie biopsji

węzłów stacji 2R, 4R, 7, 10R i 11R dla raków płuca zlokalizowanych po prawej stronie oraz stacji 5, 6, 7, 10L i 11L dla lewostronnych raków. W przypadku nowotworu płata dolnego powinna być także zweryfikowana stacja węzłowa 9. UICC zaleca usunięcie przynajmniej 6 węzłów chłonnych/stacji węzłowych (3 śródpiersiowych, włączając podostrogowe, oraz 3 śródplucnych) [1].

Podział na stopnie zaawansowania klinicznego

Zmiany w obrębie kategorii T i M w siódmej edycji TNM raka płuca pociągnęły za sobą modyfikacje podziału na stopnie zaawansowania klinicznego. Zaproponowano przesunięcie dużych guzów T2 (T2bN0M0) ze stopnia IB do IIA. Małe guzy T2 (T2aN1M0) przesunięto ze stopnia IIB do IIA, a raki T4N0M0 lub T4N1M0 — ze stopnia IIIB do IIIA [7]. Odsetek 5-letnich przeżyć dla nowych stopni zaawansowania klinicznego wynosił: IA — 50%, IB — 47%, IIA — 36%, IIB — 26%, IIIA — 19%, IIIB — 7% i IV — 2% [7].

Drobnokomórkowy rak płuca

Spośród 13 032 chorych na DRP włączonych do bazy IASLC, 8088 sklasyfikowano według TNM, u 3215 cho-

Tabela 3. Stopnie klinicznego zaawansowania raka płuca

Table 3. Clinical staging of lung cancer

Stopień		Cecha	
Rak ukryty	Tx	N0	M0
Stopień 0	Tis	N0	M0
Stopień IA	T1a,b	N0	M0
Stopień IB	T2a	N0	M0
Stopień IIA	T2b	N0	M0
	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stopień IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stopień IIIA	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stopień IIIB	T4	N2	M0
	Każde T	N3	M0
Stopień IV	Każde T	Każde N	M1

rych określono cTNM, u 128 pTNM, u 215 cTNM i pTNM, zaś klinicznie cechę M1 oceniono u 4530 chorych. Ze względu na zbyt małą liczebność grupy chorych z ocenionym stopniem pTNM nie analizowano tej cechy. Wykazano, że czas przeżycia chorych z cT1 był dłuższy w porównaniu z chorymi z cechą T2, T3 i T4 (przeżycia 5-letnie odpowiednio 29%, 15%, 11% i 10%). Odsetki 5-letnich przeżyć w populacjach N0, N1, N2 i N3 wyniosły odpowiednio 24%, 20%, 12% i 9% [8]. Na podstawie tych danych wyodrębniono trzy grupy rokownicze w ramach kategorii N: N0–N1, N2 i N3. Rokowanie u chorych z obecnością wysięku opłucnowego było gorsze niż u chorych z postacią ograniczoną do jednej połowy klatki piersiowej (LD, *limited disease*), ale lepsze niż u chorych z potwierdzoną chorobą rozległą (ED, *extensive disease*). Nowe stopnie zaawansowania klinicznego dla DRP, podobnie jak w NDRP, różnią się istotnie pod względem rokowania. Wskaźniki 5-letniego przeżycia w IA wynoszą: 38%, w IB — 21%, IIA — 38%, IIB — 18%, IIIA — 13%, IIIB — 9% i w stopniu IV — 1% [8].

Na podstawie tych wyników zalecono stosowanie klasyfikacji TNM i systemu zaawansowania klinicznego choroby w DRP jako lepiej wyróżniających grupy rokownicze w porównaniu z dychotomicznym podziałem tego nowotworu LD i ED [8].

Klasyfikacja V

W raku płuca często dochodzi do zajęcia naczyń krwionośnych. Z tego względu zasadne wydaje się wprowadzenie klasyfikacji V oceniającej tę cechę.

- VX — nie można ocenić naciekania naczyń;
- V0 — nie stwierdza się naciekania naczyń;
- V1 — mikroskopowe naciekanie naczyń;
- V2 — makroskopowe naciekanie naczyń.

Izolowane komórki guza

Izolowane komórki guza (ITC, *isolated tumor cells*) stanowią podkategorię cechy N0. Są to pojedyncze komórki nowotworowe lub ich gniazda wykrywane w rutynowych barwieniach histologicznych, a także metodami immunohistochemicznymi i molekularnymi (cytometria przepływowa i analiza DNA), nieprzekraczające średnicy 0,2 mm w największym wymiarze. Powstała oddzielna klasyfikacja definiująca obecność izolowanych komórek nowotworowych w węzłach chłonnych:

- pN0(i–) — nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych w badaniu histopatologicznym, wyniki badań immunohistochemicznych na obecność ITC są ujemne;

- pN0(i+) — nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych w badaniu histopatologicznym, potwierdzenie obecności ITC w badaniach immunohistochemicznych;
- pN0(mol–) — nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych w badaniu histopatologicznym, wyniki badań molekularnych w kierunku ITC są ujemne;
- pN0(mol+) — nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych w badaniu histopatologicznym, wyniki badań molekularnych w kierunku ITC są dodatnie.

Ocena doszczętności resekcji

Miejscową doszczętność onkologiczną resekcji nowotworu oznacza się za pomocą symboli R. R0 oznacza operację doszczętną, R1 — niedoszczętność mikroskopową resekcji, zaś R2 — niedoszczętność makroskopową, co dotyczyć może zarówno obecności nowotworu w marginesie chirurgicznym, przekraczania przez nacieki torebki usuniętego węzła chłonnego lub dodatniego wyniku cytologicznego badania wysięku opłucnowego lub osierdziowego. Do kategorii R1(is) zalicza się przypadki o spełnionych kryteriach resekcji R0, ale z potwierdzonym rakiem *in situ* w marginesie chirurgicznym. W kategorii R1(cy+) spełnione są warunki doszczętności resekcji, ale w badaniu cytologicznym popłuczyn opłucnowych obecne są komórki nowotworowe. Zaproponowano także nową kategorię R0(un), obejmującą guzy usunięte doszczętnie w ocenie mikro- i makroskopowej na podstawie analizy materiału pobranego w czasie zabiegu, przy mniejszej niż zalecana liczbie zbadanych regionalnych węzłów/stacji węzłowych.

Ostatnia metaanaliza potwierdziła rokownicze znaczenie badania cytologicznego popłuczyn opłucnowych pobranych w czasie torakotomii. Chorzy z dodatnim wynikiem są więc kandydatami do pooperacyjnej chemioterapii, a badanie cytologiczne popłuczyn opłucnowych powinno stanowić rutynowy element śródoperacyjnej oceny zaawansowania raka płuca i oceny radykalności resekcji.

Propozycje nowych kategorii TNM

W siódmej edycji systemu TNM raka płuca zajęcie opłucnej klasyfikuje się jako pT2. Japońskie Towarzystwo Raka Płuca zaproponowało wyodrębnienie cechy PL w celu bardziej szczegółowej oceny naciekania opłucnej płucnej przez nowotwór [10]:

- PL0 — guz ograniczony do mięszu płucnego lub powierzchownie naciekający tkankę łączną opłucnej poniżej warstwy sprężystej;

- PL1 — guz przekraczający warstwę sprężystą opłucnej;
- PL2 — guz dochodzący do powierzchni opłucnej;
- PL3 — guz naciekający opłucną ścienną.

Siódma edycja TNM nie uwzględnia kategorii PL0; PL1 i PL2 grupuje w T2, zaś PL3 zalicza do zajęcia opłucnej ściennej — T3.

Sugerowano także rokownicze znaczenie głębokości naciekania ściany klatki piersiowej u chorych poddanych resekcji płuca i podział kategorii pT3 na:

- pT3a, jeśli inwazja nowotworu ogranicza się do opłucnej ściennej (PL3);
- pT3b, w przypadku, gdy nowotwór nacieka powięź wewnątrzpiersiową;
- pT3c, jeżeli nacieki nowotworu obejmuje żebro lub tkanki miękkie.

Potwierdzenie obecności towarzyszącego nowotworowi płuca *lymphangitis carcinomatosa* w badaniach obrazowych jest zwykle przeciwskazaniem do leczenia operacyjnego. Nie jest więc wówczas możliwe zastosowanie klasyfikacji cechy L oceniającej naciekanie naczyń limfatycznych w histopatologicznym badaniu materiału pooperacyjnego. Wykazano, że *lymphangitis* oceniony na podstawie badania radiologicznego ma znaczenie rokownicze [1]. Na podstawie analizy danych zaproponowano użycie kategorii cLy:

- cLy0 — *lymphangitis carcinomatosa* nie występuje w obrazie radiologicznym;
- cLy1 — obecność *lymphangitis* w pobliżu guza pierwotnego;
- cLy2 — *lymphangitis* oddalone od guza pierwotnego, ale niewykraczające poza granice płata płuca pierwotnie zajętego przez nowotwór;
- cLy3 — *lymphangitis* w obrębie innego płata płuca po stronie guza;
- cLy4 — *lymphangitis* obejmujące drugie płuco.

W odniesieniu do oceny zajęcia regionalnych węzłów chłonnych wysunięto propozycję podziału poszczególnych kategorii cechy N na trzy podkategorie różniące się rokowaniem:

- N1a — zajęcie pojedynczego węzła strefy N1;
- N1b — zajęcie więcej niż jednego węzła strefy N1;
- N2a — zajęcie pojedynczego węzła strefy N2;
- N2b — zajęcie więcej niż jednego węzła strefy N2.

Ocena przydatności tej modyfikacji w praktyce klinicznej i ewentualne ujęcie jej w kolejnej edycji systemu TNM wymaga jednak dalszych prospektywnych analiz.

Podsumowanie

Do najważniejszych zmian wprowadzonych przez siódmą edycję systemu TNM w raku płuca należą:

1. Podzielenie kategorii T1 na T1a i T1b z punktem odcięcia 2 cm średnicy guza i podobnie — T2 na T2a i T2b dla wartości 5 cm. Guzy > 7 cm zaliczono do kategorii T3.
2. Zaliczenie obecności dodatkowych guzków nowotworowych w tym samym płacie co guz pierwotny do cechy T3, w innym płacie, ale po tej samej stronie — do T4, a w drugim płucu — do M1a.
3. Przeniesienie rozsiewu lub wysięku opłucnowego/osierdziowego z kategorii T4 do M1a.
4. Określenie przerzutów odległych jako cechy M1b.
5. Potwierdzenie użyteczności klasyfikacji TNM w DRP.
6. Wprowadzenie pojęcia stref węzłowych, szczególnie przydatnego do oceny masywnego zajęcia węzłów, przekraczającego granice stacji węzłowych.
7. Uściślenie zakresu naciekania opłucnej śródpiersiowej.
8. Przesunięcie mniejszych guzów T2 (> 3–5 cm), czyli T2a ze stopnia IIB do IIA.
9. Umieszczenie większych guzów T2 (> 5–7 cm), czyli T2b w obrębie stopnia IIA, IIB lub IIIB w zależności od stanu regionalnych węzłów chłonnych, zamiast jak dotychczas IIA. Zmiana stopnia zaawansowania guzów T3 (> 7 cm) N0M0 z IB na IIB, a T3N1M0 z IIB na IIIA.
10. Przesunięcie przypadków z obecnością guzków satelitarnych w tym samym płacie co guz pierwotny, określane teraz jako T3, ze stopnia IIIB, jeśli obecna jest cecha N1 lub N2 — do stopnia IIIA, a jeśli N0 — do IIB.
11. Przekwalifikowanie przypadków z obecnością guzków satelitarnych w innych płatach płuca po stronie guza pierwotnego (obecnie cecha T4) ze stopnia IV do IIIB, jeśli obecna jest cecha N2 lub N3, oraz do IIIA w przypadku N0 lub N1.
12. Zaliczenie guzów T4N0M0 i T4N1M0 do stopnia IIIA, a nie jak poprzednio do IIIB.
13. Przesunięcie przypadków nowotworu z potwierdzonym rozsiewem/wysiękiem do opłucnej lub osierdzia (obecnie M1a) — z IIIB do IV.

Siódma edycja klasyfikacji zaawansowania raka płuca zdecydowanie bardziej niż poprzednie podkreśla rokownicze znaczenie wielkości guza. Ponadto zakwalifikowanie dodatkowych guzków nowotworowych w tym samym płacie co ognisko pierwotne lub innych płatach tego samego płuca do nowych kategorii pozwala lepiej różnicować poszczególne grupy rokownicze. Temu samemu celowi służy inna kwalifikacja rozsiewu do opłucnej i podział choroby rozsianej na dwie grupy.

Niektóre z tych zmian mogą mieć także wpływ na wybór strategii leczenia poszczególnych stadiów zaawansowania raka płuca. Dotyczy to na przykład ewentualnej celowości pooperacyjnej chemioterapii u chorych po radykalnej resekcji z dużymi guzami i cechą

N(-), których według nowej klasyfikacji przesunięto ze stopnia IB do IIA i IIB [12, 13]. Innym przykładem jest możliwość ewentualnej interwencji chirurgicznej jako składowej leczenia skojarzonego w przypadkach nowotworów, które w najnowszej klasyfikacji przesunięto ze stopnia IV lub IIIB do IIIA lub IIB. W każdym z tych przypadków kliniczna przydatność wprowadzonych zmian wymaga jednak potwierdzenia w dobrze zaplanowanych badaniach klinicznych.

Siódma edycja klasyfikacji zaawansowania raka płuca powstała na podstawie największej w historii bazy danych chorych na raka płuca leczonych w ośrodkach na całym świecie przy użyciu wszystkich dostępnych metod, a zebrane dane poddano walidacji. Niekwestionowanym ograniczeniem przeprowadzonego projektu jest jednak retrospektywny charakter zbierania informacji. Niewystarczające okazało się także geograficzne zróżnicowanie populacji chorych, a przeważającą grupę stanowili ponownie chorzy leczeni chirurgicznie. Ponadto dane nie były pierwotnie zbierane pod kątem analizy TNM, stąd kontrola jakości tego procesu może budzić wątpliwości. IASLC, świadome tych ograniczeń, zaplanowało realizację kolejnego projektu, który zakłada prospektywne gromadzenie danych, które staną się podstawą kolejnych edycji klasyfikacji TNM [14].

Piśmiennictwo

1. Goldstraw P., International Association For The Study of Lung Cancer Staging Manual In Thoracic Oncology. Orange Park, Editorial Rx Press 2009.
2. Goldstraw P., Crowley J.J., IASLC International Staging Project. The International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Project on Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2006; 1: 281–286.
3. Rami-Porta R., Ball D., Crowley J.J. i wsp. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 593–602.
4. Rusch V.R., Crowley J.J., Giroux D.J. i wsp. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 603–612.
5. Postmus P.E., Brambilla E., Chansky K. i wsp. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 686–693.
6. Groome P.A., Bolejack V., Crowley J.J. i wsp. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 694–705.
7. Goldstraw P., Crowley J.J., Chansky K. i wsp. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 706–714.
8. Shepherd F.A., Crowley J.J., Van Houtte P. i wsp. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the clinical staging of small-cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 1067–1077.
9. Vallieres E., Shepherd F.A., Crowley J.J. i wsp. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathological staging of small-cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 1067–1077.
10. Travis W.D., Brambilla E., Rami-Porta R. i wsp. Visceral Pleura Invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposals for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3: 1384–1390.
11. Rusch V., Samura H., Watanabe H. i wsp. The IASLC Lung Cancer Staging Project: a proposal for a new international node map in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4: 568–577.
12. Pignon J.P., Tribodet H., Scagliotti G.V. i wsp. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3352–3359.
13. Strauss G.M., Herndon J.E., Maddaus M.A. i wsp. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and the North Central Cancer Treatment Group Study groups. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5043–5051.
14. Giroux D.J., Rami-Porta R., Chansky K., Crowley J.J. i wsp. The IASLC Lung Cancer Staging Project: data elements for the prospective project. *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4: 679–683.