

# Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia

Cancer of the lung, pleura and mediastinum

**Redakcja:**

**Maciej Krzakowski, Jacek Jassem**

**Zespół autorski:**

**Maciej Krzakowski<sup>1</sup>, Jacek Jassem<sup>2</sup>, Adam Antczak<sup>3</sup>, Joanna Chorostowska-Wynimko<sup>4</sup>, Rafał Dziadziuszko<sup>2</sup>, Maciej Głogowski<sup>1</sup>, Tomasz Grodzki<sup>5</sup>, Dariusz Kowalski<sup>1</sup>, Włodzimierz Olszewski<sup>6</sup>, Tadeusz Orłowski<sup>7</sup>, Witold Rzyman<sup>8</sup>**

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup>Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>4</sup>Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

<sup>5</sup>Oddział Kliniczny Chirurgii Klatki Piersiowej, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie

<sup>6</sup>Zakład Patomorfologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>7</sup>Klinika Chirurgii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

<sup>8</sup>Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Gdański Uniwersytet Medyczny

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Słowa kluczowe:** rak płuca, międzybłoniak opłucnej, nowotwory śródpiersia

**Key words:** lung cancer, pleural mesothelioma, mediastinal neoplasms

## Spis treści

<b>Rak płuca .....</b>	<b>22</b>
Epidemiologia i etiologia oraz profilaktyka.....	22
Patomorfologia i biologia molekularna.....	23
Diagnostyka .....	25
Badanie podmiotowe .....	25
Badanie przedmiotowe .....	25
Ocena stanu sprawności.....	26
Badania obrazowe .....	26
Badania endoskopowe .....	27
Badania laboratoryjne.....	28
Ocena patomorfologiczna i molekularna.....	29
Ocena zaawansowania .....	30
Ocena wydolności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego.....	31
Leczenie .....	34
Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniach I–II oraz IIIA (chorzy potencjalnie operacyjni) ...	34
Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniach IIIA (chorzy nieoperacyjni) oraz IIIB.....	36
Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniu IV .....	38
Drobnokomórkowy rak płuca — leczenie pierwotne .....	43
Drobnokomórkowy raka płuca — leczenie chorych z nawrotem .....	44
Obserwacja po leczeniu .....	44
<b>Złośliwy międzybłoniak opłucnej.....</b>	<b>45</b>
Charakterystyka epidemiologiczna i patomorfologiczna.....	45
Diagnostyka .....	45

Badanie podmiotowe .....	45
Badanie przedmiotowe .....	45
Badania obrazowe .....	45
Diagnostyka patomorfologiczna .....	45
Ocena zaawansowania .....	46
Leczenie .....	46
Obserwacja po leczeniu .....	47
<b>Złośliwe nowotwory śródpiersia .....</b>	<b>47</b>
Charakterystyka epidemiologiczna .....	47
Pierwotne nowotwory grasicy .....	48
Diagnostyka .....	48
Leczenie .....	48
Obserwacja po leczeniu .....	50
Inne nowotwory śródpiersia .....	50
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>50</b>

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

#### 1. Jakość naukowych dowodów

*I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją*

*II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)*

*III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych*

*IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów*

#### 2. Kategorie rekomendacji

*A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce*

*B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce*

*C — Wskazania określone indywidualnie*

## Rak płuca

### Epidemiologia i etiologia oraz profilaktyka

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych [1]. Stanowi — odpowiednio u mężczyzn i kobiet — około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach — około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną około 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w ostatnich latach — odpowiednio około 16 000 i 7500 zgonów rocznie). Większa liczba zgonów w stosunku do liczby zachorowań wskazuje na braki w rejestrowaniu zachorowań na raka płuca. Zachorowalność i umieralność na raka płuca zmniejszają się w ostatnich latach u mężczyzn i jednocześnie zwiększają się u kobiet. Około 13,5% chorych na raka płuca w Polsce przeżywa 5 lat od rozpoznania.

Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy w największym stopniu od narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego (czynne i bierne palenie) oraz — w mniejszym stopniu — od niektórych fizycznych i chemicznych czynników środowiskowych (np. radon, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe) i genetycznych (przede wszystkim polimorfizmy genów uczestniczących w unieczynianiu szkodliwych składników dymu tytoniowego i zaburzenia genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA).

Dotychczasowe próby profilaktyki farmakologicznej raka płuca oraz zmniejszenia umieralności w wyniku stosowania badań przesiewowych z użyciem konwencjonalnej rentgenografii (RTG) i badania cytologicznego płwociny okazały się nieskuteczne. Większą wartość jako badanie przesiewowe ma niskodawkowa tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej. Wyniki badania

NLST (*National Lung Screening Trial*) wykazały zmniejszenie o około 20% umieralności związanej z rakiem płuca u osób z grupy wysokiego ryzyka zachorowania (wiek 55–74 lata i powyżej 30 paczolat w wywiadzie) poddanych niskodawkowej TK klatki piersiowej w porównaniu z grupą kontrolną (badanie RTG) [2]. Wyniki badania stały się podstawą do opracowania w niektórych krajach programów wczesnego wykrywania raka płuca w grupach o najwyższym ryzyku. W latach 2017 i 2018 opublikowano zalecenia europejskie [3, 4] i polskie [5] dotyczące wykonywania badań przesiewowych, których jednak dotychczas w Europie nie wprowadzono (głównie z powodu trudności w udowodnieniu ich efektywności). Badania przesiewowe osób z grupy największego ryzyka zachorowania są natomiast finansowane od 2016 roku w Stanach Zjednoczonych. Ostatnio przedstawiono — jedynie w postaci doniesienia zjazdowego — wyniki badania NELSON, które — po dziesięcioletniej obserwacji — wykazały zmniejszenie umieralności z powodu raka płuca (kobiety — 39%, mężczyźni — 26%) u osób z grupy ryzyka poddanych niskodawkowej TK (kryteria kwalifikowania podobne do badania NLST) [6].

Badania przesiewowe muszą być powiązane z — mającą zasadnicze znaczenie — profilaktyką pierwotną (całkowita eliminacja narażenia na dym tytoniowy). Powinny również uwzględniać ocenę występowania rozedmy i ryzyka sercowo-naczyniowego przez określenie uwapnienia w naczyniach wieńcowych [3–5]. Uzasadnione jest prowadzenie pilotażowych programów wczesnego wykrywania w celu zwiększenia możliwości stosowania doszczętnego leczenia (szczególnie w regionach o niskiej wykrywalności raka płuca w stadium wczesnego zaawansowania). Programy wczesnego wykrywania raka płuca powinny realizować wysokospecjalistyczne ośrodki dysponujące wszystkimi możliwościami rozpoznawania i leczenia tego nowotworu oraz odpowiednim doświadczeniem.

### Rekomendacje

- W celu zmniejszenia zagrożeń związanych z rakiem płuca należy wyeliminować narażenie na działanie składników dymu tytoniowego (palenie czynne i bierne) (I, A).
- W regionach o niskiej wykrywalności wczesnego raka płuca uzasadnione jest prowadzenie pilotażowych programów wczesnego wykrywania z wykorzystaniem niskodawkowej tomografii komputerowej w celu zwiększenia możliwości stosowania radykalnego leczenia (III, B).

### Patomorfologia i biologia molekularna

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej rozpoznawane są 4 typy histologiczne:

- rak gruczołowy (45% — wzrost częstości w ostatnim okresie);
- rak płaskonabłonkowy (30%);
- rak drobnokomórkowy (15%);
- rak wielkokomórkowy (10%).

Inne typy histologiczne stanowią mniej niż 1% wszystkich rozpoznań pierwotnych nowotworów płuca.

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

Obowiązująca od 2015 roku klasyfikacja nabłonkowych nowotworów płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [7] (tab. 1) wprowadziła — w porównaniu z poprzednią wersją z 2011 roku — zmiany, spośród których największe znaczenie mają:

- nowy podział raków gruczołowych i płaskonabłonkowych;
- konieczność wykorzystywania w diagnostyce patomorfologicznej badań immunohistochemicznych (IHC) oraz genetycznych w celu indywidualizacji leczenia;
- zalecenie rozpoznawania raka wielkokomórkowego wyłącznie w materiale pooperacyjnym;
- połączenie w jednej grupie raków z cechami aktywności neuroendokrynnej.

Badania IHC należy wykonywać z wykorzystaniem panelu typowego dla różnicowania raka gruczołowego (TTF1, *thyroid transcription factor*) i płaskonabłonkowego (p40 lub p63).

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwość i względna promieniowrażliwość) [8]. Stanowi to uzasadnienie dla stosowanego w praktyce podziału na DRP i niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP).

W przypadku niejednoznacznego obrazu histologicznego i braku możliwości określenia typu NDRP na podstawie morfologii nowotworu, badań IHC i wskaźników neuroendokrynności, można rozpoznać raka nieokreślonego (NOS, *not otherwise specified*), który jednak nie powinien stanowić więcej niż 10% wszystkich rozpoznań NDRP. Odsetek rozpoznań NOS można zmniejszyć

Tabela 1. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia z 2015 roku [7]

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

dzięki większej dostępności materiału tkankowego, co pozwala ustalić pełne rozpoznanie histologiczne [7].

Niejednoznaczny obraz histologiczny i stwierdzenie w badaniu IHC ekspresji markerów różnicowania gruczołowego uzasadniają rozpoznanie NDRP odpowiadającego rakowi gruczołowemu (*non-small-cell lung cancer — favour adenocarcinoma*), a w sytuacji stwierdzenia immunofenotypu raka płaskonabłonkowego dopuszcza się rozpoznanie NDRP odpowiadającego rakowi płaskonabłonkowemu (*non-small-cell lung cancer — favour squamous-cell carcinoma*) [7].

Klasyfikację histologiczną NDRP uzupełnia podział według zróżnicowania (złośliwość histologiczna), który wyróżnia 4 stopnie (G, *grade*): GX — brak możliwości określenia zróżnicowania, G1 — zróżnicowanie wysokie,

G2 — zróżnicowanie umiarkowane, G3 — zróżnicowanie niskie, G4 — rak niezróżnicowany. Stopień złośliwości histologicznej ma jednak ograniczone znaczenie w wyborze metody leczenia [7].

U chorych na zaawansowanego raka innego niż płaskonabłonkowy niezbędne jest przeprowadzenie oceny genów *EGFR* i *ALK* oraz *ROS1* w celu wykrycia mutacji w genie *EGFR* i translokacji w genach *ALK* i *ROS1* [9–11]. Obecność tych zaburzeń jest czynnikiem predykcyjnym dla leczenia ukierunkowanego inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (w Polsce obecnie — afatynib, erlotynib, gefitynib i ozymertynib) oraz ALK lub ROS1 (w Polsce obecnie — kryzotynib refundowany w rakach płuca z translokacją *ALK*). Należy pamiętać, że mutacje *EGFR* i *KRAS* oraz

translokacje *ALK* i *ROS1* prawie zawsze wykluczają się wzajemnie [12].

Ocenę genów można wykonać z wykorzystaniem materiału tkankowego lub — w przypadku potwierdzenia dostatecznej liczby komórek w preparacie — badania cytologicznego (preferowany jest materiał cytologiczny zatopiony w bloku parafinowym). Jeżeli planowane jest zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej, należy przeprowadzić ocenę ekspresji białka PD-L1 (*programmed death ligand 1*) w materiale tkankowym lub — w razie jego braku — w materiale cytologicznym [9].

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

### Rekomendacje

- Bez względu na warunki rozpoczęcia leczenia jest ustalenie rozpoznania patomorfologicznego raka płuca na podstawie badania materiału tkankowego lub komórkowego (IV, A).
- Rozpoznanie patomorfologiczne raka płuca powinno uwzględniać zasady i kryteria obecnie obowiązującej klasyfikacji WHO (III, A).
- Rozpoznanie patomorfologiczne powinno być uzupełnione wynikami badań immunohistochemicznych oraz — według wskazań — badań genetycznych (I, A).
- Ocenę genetyczno-molekularną można przeprowadzić na podstawie badania materiału tkankowego lub — w przypadku obecności dostatecznej liczby komórek nowotworu w preparacie — badania cytologicznego (II, B).
- Rozpoznanie nieokreślonego raka niedrobnokomórkowego płuca można postawić tylko w sytuacji braku możliwości uzyskania odpowiedniego materiału do badania (IV, A).

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

### Diagnostyka

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

### Badanie podmiotowe

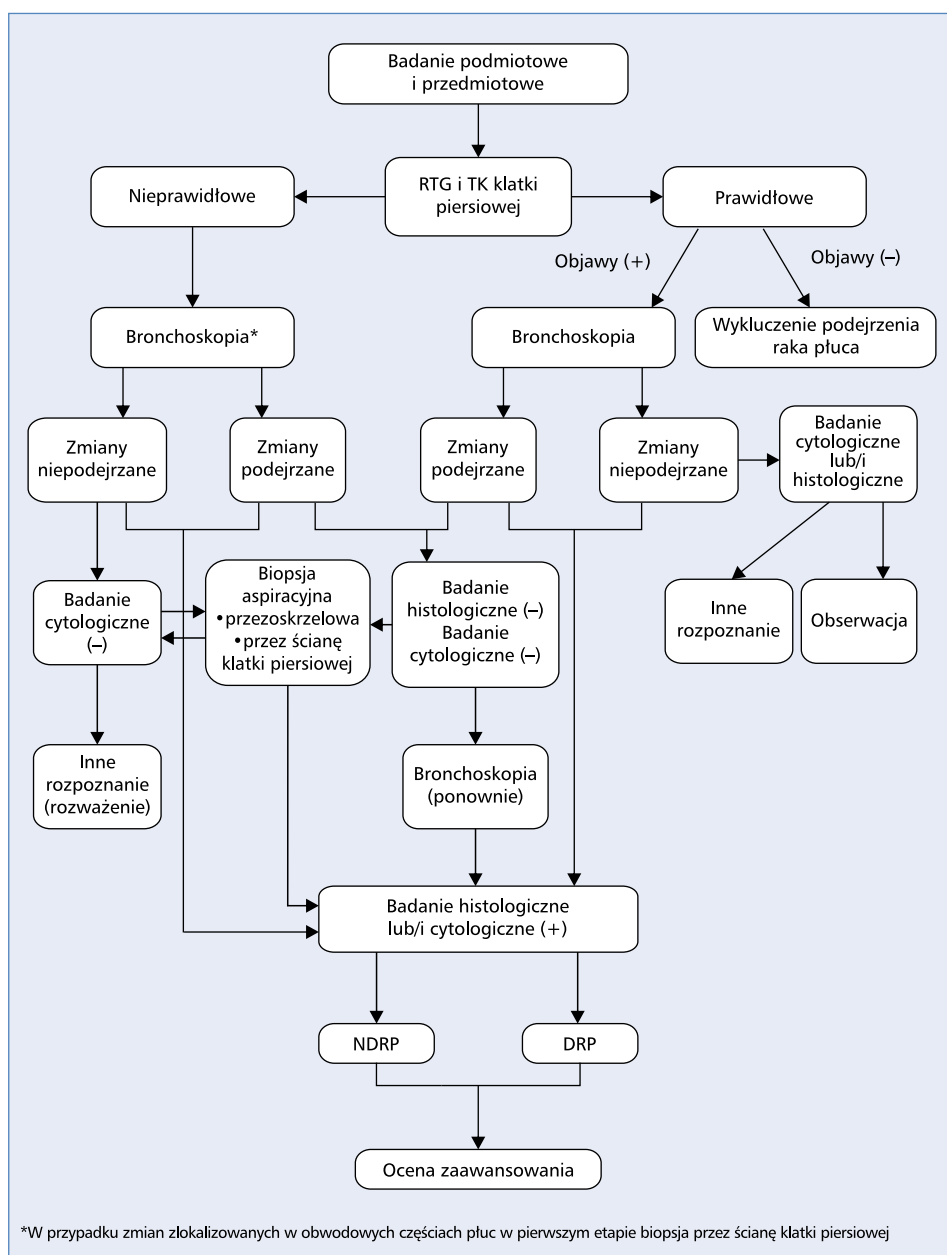
Rak płuca należy do nowotworów, w których objawy występują zwykle późno. W przypadku podejrzenia raka płuca badanie podmiotowe składa się z wywiadu w kierunku objawów (tab. 2) oraz dokładnej oceny czynnego i biernego narażenia na dym tytoniowy, rodzinnego występowania nowotworów i ekspozycji na działanie szkodliwych czynników środowiskowych.

### Badanie przedmiotowe

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

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

- objawy związane ze zwężeniem lub zamknięciem światła oskrzela (asymetria drżenia piersiowego, odgłos opukowego lub szmeru płucznego oraz osłabienie szmeru płucznego, stłumienie odgłosu opukowego), zlokalizowane (ogniskowe) świsty nad zajęтым oskrzelem, szmer oskrzelowy w nieprawidłowej lokalizacji;
- powiększenie obwodowych węzłów chłonnych (zwłaszcza nadobojczykowych);
- objawy obecności płynu w jamie opłucnej (stłumienie odgłosu opukowego, osłabienie szmeru płucznego);
- objawy obecności płynu w worku osierdziowym i naciekania mięśnia sercowego (powiększenie sylwetki serca, osłabienie tonów serca, poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, refluks wątrobowo-żylny, niska amplituda ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca);
- objawy zespołu żyły głównej górnej (obrzęk twarzy, nasiloną duszność, powiększenie obwodu szyi, obrzęk kończyn górnych, poszerzenie żył szyjnych i na ścianie klatki piersiowej, zasinienie skóry twarzy i błon śluzowych);
- powiększenie wątroby;



Rycina 1. Zasady postępowania diagnostycznego w raku płuca. RTG — rentgenografia; TK — tomografia komputerowa; NDRP — niedrobnokomórkowy rak płuca; DRP — drobnokomórkowy rak płuca

- bolesność uciskową układu kostnego i ściany klatki piersiowej;
- objawy paranowotworowe;
- objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego;
- masę ciała w odniesieniu do wartości należnej.

#### Ocena stanu sprawności

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

#### Badania obrazowe

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

- cienia okrągłego (zmiana całkowicie lita, zmiana częściowo lita lub obraz tzw. mlecznej szyby);
- zmiany zarysu wnęki;
- zaburzeń powietrzności (asymetria, niedodma);
- zmiany naciekowej;
- wysięku w jamie opłucnej.

Tabela 2. Objawy raka płuca

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

Prawidłowy wynik konwencjonalnego badania RTG nie wyklucza nowotworu umiejscowionego w okolicach o ograniczonej dostępności (np. szczyt płuca lub śródpiersie) lub obecności małej zmiany wewnątrzoskrzelowej. W związku z tym, u wszystkich chorych z podejrzanymi objawami należy wykonać badanie TK klatki piersiowej z użyciem podanego dożylnie środka cieniującego (badanie powinno dodatkowo obejmować górną część jamy brzusznej z nadnerczami). W szczególnych sytuacjach wykonuje się także badanie rezonansu magnetycznego (MR) klatki piersiowej, które może określić stan okolicznych struktur (np. szczyt płuca, ściana klatki piersiowej, przepona lub duże naczynia).

W przypadku obecności w miąższu płucnym pojedynczego guzka o nieokreślonym charakterze i średnicy do 3 cm wskazane jest postępowanie proponowane przez *Fleischner Society* [13] (ryc. 2), którego zasadniczymi elementami są określenie możliwości resekcji oraz prawdopodobieństwa złośliwego charakteru zmiany (np. obecność zmian o charakterze obrazu mlecznej szyby lub mikrozapnień o rozmieszczeniu niesymetrycznym, a szczególnie brzeżnym — tzw. wieniec promienisty). Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) w połączeniu z TK (PET-TK) umożliwia różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych oraz określenie wskazań do wykonania innych badań lub dalszej obserwacji.

Badanie PET-TK jest pomocne w ocenie zasięgu nowotworu przed planowanym leczeniem chirurgicznym oraz radykalnym napromienianiem (największa dokładność diagnostyczna w ocenie stanu układu chłonnego śródpiersia i wykrywaniu przerzutów odległych) [14, 15] i powinno być wykonywane u wszystkich chorych kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego oraz radykalnej radioterapii (RT) lub radiochemioterapii (RCHT). Czynnikiem różnicującym nowotworowy charakter zmian w badaniu PET-TK jest standaryzowana wartość wychwytu (SUV, *standardised uptake value*), która za-

leży od wielu zmiennych (np. parametrów aparatury). Z tego powodu określenie ostatecznych wniosków wyłącznie na podstawie SUV nie zawsze jest możliwe. Wskazane jest, by każdy zakład przeprowadził analizy zgodności wyników badania PET-TK i patomorfologicznych raportów pooperacyjnych dotyczących stanu węzłów chłonnych. Ze względu na możliwość uzyskania wyników nieprawdziwie dodatnich lub nieprawdziwie ujemnych, wyniki badania PET-TK powinny być traktowane z ostrożnością [15].

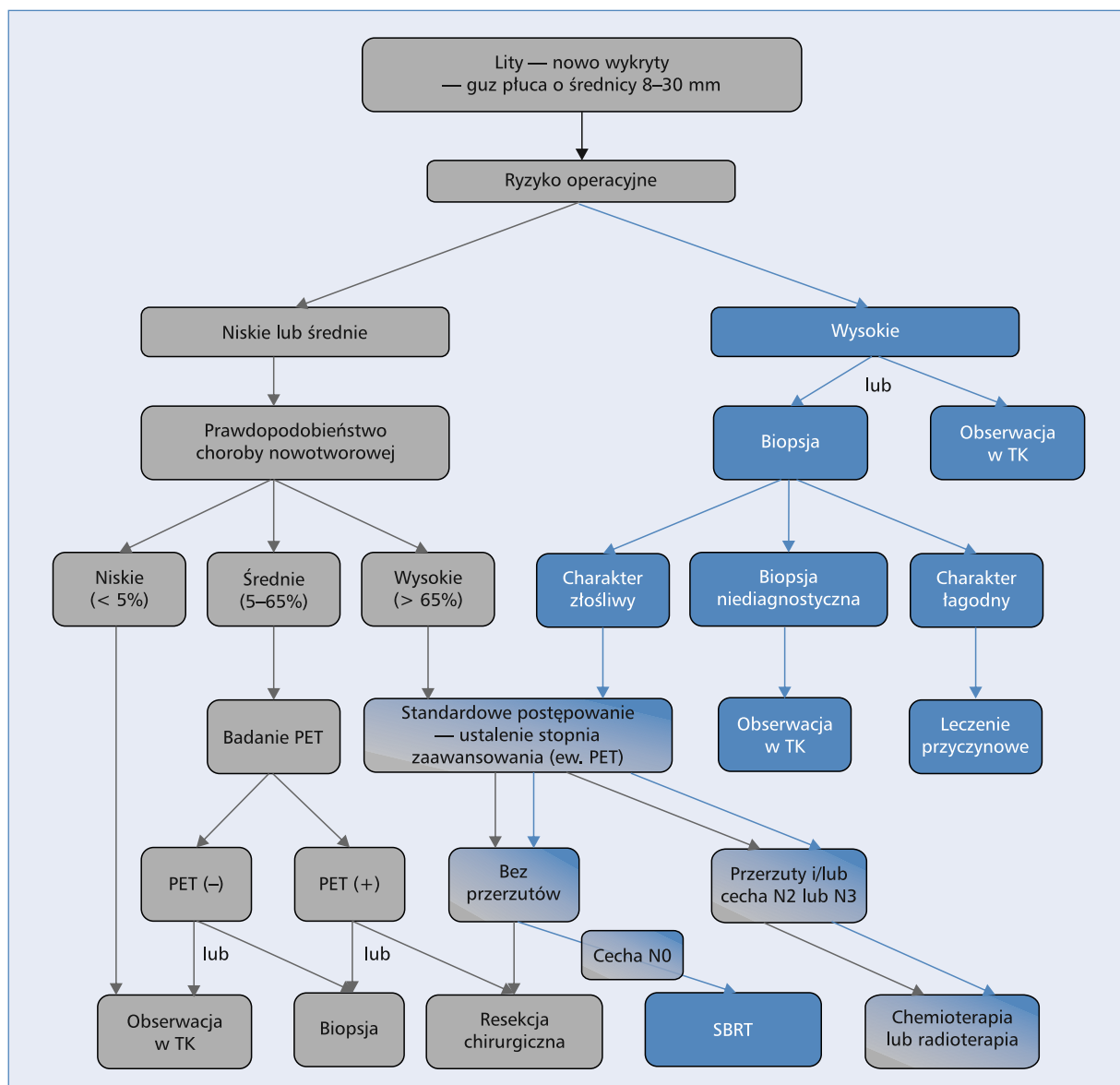
Wyniki nieprawdziwie dodatnie (zwłaszcza w zakresie węzłów chłonnych) mogą towarzyszyć chorobom współistniejącym przebiegającym z reakcją zapalną (np. sarkoidoza, gruźlica lub pylica płuc), natomiast nieprawdziwie ujemne mogą w szczególności dotyczyć raków gruczołowych. W przypadku stwierdzenia dodatniego lub wątpliwego wyniku badania PET-TK konieczna jest mikroskopowa weryfikacja stanu węzłów chłonnych za pomocą ultrasonograficznej bronchofiberoskopii śródoskrzelowej (EBUS, *endobronchial ultrasonography*), śródprzełykowej (EUS, *esophageal ultrasonography*) lub mediastinoskopii [15].

Badania obrazowe mózgu (najlepiej MR) wykonuje się przed planowanym leczeniem radykalnym (chorzy w stopniach II i III przed resekcją miąższu płucnego oraz chorzy w stopniu III przed skojarzoną radykalną RCHT; pozostali chorzy — jedynie w przypadku obecności podejrzanых objawów). Ocena stanu układu kostnego (scyntygrafia lub RTG) jest wskazana u chorych z objawami sugerującymi przerzuty [15].

#### Badania endoskopowe

Badanie bronchofiberoskopowe jest wskazane u osób z podejrzeniem raka płuca, ponieważ:

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



**Rycina 2.** Wytyczne postępowania w przypadku wykrycia w badaniu TK litego guzka płuca o średnicy 8–30 mm [13]. PET — pozytonowa tomografia emisyjna; TK — tomografia komputerowa; SBRT (*stereotactic body radiation therapy*) — radioterapia stereotaktyczna

Wartość diagnostyczna bronchofiberoskopii jest istotnie mniejsza w diagnostyce zmian obwodowych. W przypadku zmian centralnych, podczas biopsji śródoskrzelowej należy pobrać przynajmniej 5 wycinków. Zaleca się jednoczesne wykonanie biopsji, wymazu szczoteczkowego i pobranie popłuczyn oskrzelowych, co pozwala uzyskać czułość oceny cyto- i histologicznej w granicach 80% [16].

Przezoskrzelowa biopsja igłowa — obecnie wykonywana podczas zabiegów EBUS lub EUS — służy przede wszystkim ustaleniu rozpoznania i ocenie stopnia zaawansowania (czułość w przypadku NDRP — 60–80%). Wykonuje się ją przy użyciu długich ( $\geq 13$  cm) igieł

cytologicznych (zwykle 20–22 G) lub histologicznych (np. 19 G). Zalecane jest pobranie przynajmniej dwóch próbek z każdej lokalizacji [17].

#### Badania laboratoryjne

W ramach wstępnej diagnostyki konieczne jest wykonanie badania morfologii krwi z rozmazem i wskaźników układu krzepnięcia, badań biochemicznych (stężenie w surowicy glukozy, kreatyniny, mocznika, sodu, potasu, wapnia, bilirubiny oraz aktywność transaminaz, fosfatazy zasadowej i LDH) i badania ogólnego moczu. Inne badania wykonuje się w zależności od indywidualnych



wskazań. W ramach wstępnej diagnostyki, monitorowania przebiegu leczenia i dalszej obserwacji nie zaleca się oceny markerów surowiczych, np. stężenia antygenu rakowo-płodowego (CEA, *carcinoembryonic antigen*) lub fragmentów cytokeratyny 19 (CYFRA 21-1) [15].

### Ocena patomorfologiczna i molekularna

Cele badania patomorfologicznego w diagnostyce raka płuca obejmują ustalenie typu i podtypu histologicznego oraz zasięgu nowotworu, różnicowanie zmian pierwotnych i wtórnych, określenie stanu tzw. marginesów chirurgicznych oraz wykrycie zaburzeń genetycznych o istotnym znaczeniu dla wyboru leczenia systemowego [7].

Podstawowe badania w ramach patomorfologicznej diagnostyki raka płuca obejmują:

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

Ocena patomorfologiczna powinna uwzględniać określenie cech neuroendokrynności na podstawie obrazu mikroskopowego, a także wykonanie badań IHC. Badanie IHC jest niezbędne w celu określenia typu i podtypu histologicznego raka płuca oraz pozwala różnicować pierwotne raki płuca i przerzuty nowotworów o innych umiejscowieniach, co w praktyce dotyczy w największym stopniu raków gruczołowych.

Należy dążyć do wykonywania badania histologicznego (np. w przypadku biopsji przez ścianę klatki piersiowej — użycie grubej igły), ponieważ uzyskanie materiału tkankowego pozwala często dokładniej określić typ i podtyp nowotworu oraz ułatwia rozszerzenie zakresu badań molekularnych (szczególne znaczenie w przypadku wyboru leczenia systemowego poprzedzającego leczenie miejscowe oraz u chorych, którzy nie kwalifikują się do resekcji mięszu płucnego). Dobry jakościowo i prawidłowo zabezpieczony materiał cytologiczny umożliwi również wiarygodne ustalenie typu i podtypu nowotworu oraz wykonanie badań molekularnych [7, 9].

Jeżeli nie można uzyskać materiału do badania patomorfologicznego za pomocą wymienionych wcześniej metod podstawowych, zastosowanie mogą mieć:

- biopsja węzłów chłonnych śródpiersia z użyciem EBUS lub EUS;
- cytologiczne badanie płwociny (badanie o niskiej czułości i stosowane wyłącznie, gdy nie można wykonać bronchoskopii lub biopsji przez ścianę klatki piersiowej);
- badanie cytologiczne wysięku opłucnowego i/lub biopsja opłucnej;
- biopsja obwodowych węzłów chłonnych;
- mediastinoskopia;

- mediastinotomia;
- bronchofiberoskopia fluorescencyjna z biopsją;
- kriobiopsja;
- torakoskopia;
- biopsja ogniska przerzutowego;
- torakotomia (po wyczerpaniu wszystkich innych możliwości) [7, 15].

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

Współczesna diagnostyka raka płuca obejmuje również badania molekularne. Ocenę biomarkerów można przeprowadzić w materiale tkankowym i cytologicznym (np. w aspiracie uzyskanym za pomocą biopsji cienkoigłowej przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela). Niezbędne jest potwierdzenie dostatecznej liczby komórek w badanym preparacie, a w przypadku materiału cytologicznego wskazane jest „zatopienie” materiału cytologicznego w bloku parafinowym [9, 10]. Alternatywą dla badania molekularnego z użyciem materiału tkankowego lub cytologicznego jest wykorzystanie do oceny obecnego w osoczu krwi wolnego DNA (cfDNA, *circulating free DNA*), tzw. biopsja płynna [9].

Podczas kwalifikowania do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i nieokreślonego NDRP należy ocenić w dostępnym materiale obecność istotnych klinicznie pierwotnych mutacji genu *EGFR* (aktywujących i odpowiadających za oporność), które *de novo* występują u odpowiednio 10–15% i 1% chorych. Ocenę genu *EGFR* w zakresie eksonów 18.–21. należy przeprowadzać z wykorzystaniem metody o wysokiej czułości i swoistości (najlepiej za pomocą testu certyfikowanego do diagnostyki klinicznej). W przypadku niepowodzenia leczenia inhibitorami EGFR I lub II generacji wskazane jest ponowne pobranie materiału biologicznego w celu oceny obecności mutacji T790M w genie *EGFR* (mutacja oporności na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR). Ocena stanu genu *KRAS* nie jest konieczna, ponieważ jego stan nie wpływa na wybór metody leczenia systemowego [10].

U chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka lub nieokreślonego NDRP bez obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* należy przeprowadzić ocenę genów *ALK* i *ROS1* w celu wykrycia rearanżacji, które występują — odpowiednio — u 3–5% i 1% chorych. Obecność rearanżacji w obu genach należy potwierdzić metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*). Wskazane jest jednak wstępne wyselekcjonowanie chorych na podstawie oceny ekspresji białek fuzyjnych ALK i ROS1 metodą IHC. Obecność

rearanżacji genu *ALK* lub *ROS1* jest wskazaniem do zastosowania krzyzotybinu lub innych inhibitorów kinazy tyrozynowej *ALK* [11]. Obecnie do praktyki wprowadza się metodę sekwencjonowania nowej generacji (NGS, *new generation sequencing*), która umożliwia jednoczesną ocenę stanu wielu genów i skraca czas wykonania badań molekularnych. Złożoność i trudności interpretacyjne powodują, że badanie NGS powinno być wykonywane jedynie w laboratoriach o udokumentowanym doświadczeniu w tym zakresie.

Optymalna i zalecana jest równoczesna ocena istotnych klinicznie biomarkerów wykonana na podstawie jednego skierowania lekarskiego [10].

W przypadku opracowania innych leków ukierunkowanych molekularnie i objęcia ich refundacją, zakres badań należy rozszerzyć (np. mutacje w genach *BRAF*, *ERBB2* — *HER2* i *MET*). Wysoką wiarygodność diagnostyki patomorfologicznej z zastosowaniem IHC oraz diagnostyki metodami biologii molekularnej mogą zapewnić wyłącznie laboratoria o odpowiednio udokumentowanym doświadczeniu, posiadające aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla wszystkich testów, regularnie poddawane okresowej zewnętrznej kontroli jakości oraz zapewniające kompleksowość i jednoczesowość wykonania procedur analitycznych.

### Rekomendacje

- U każdego chorego z podejrzeniem raka płuca należy przeprowadzić badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania obrazowe klatki piersiowej (konwencjonalna rentgenografia i tomografia komputerowa; w uzasadnionych sytuacjach — badanie magnetycznego rezonansu) oraz bronchofiberoskopię (IV, A).
- U każdego chorego kwalifikowanego do resekcji mięszu płucnego lub radio(chemio)terapii z radykalną intencją należy wykonać badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (II, A).
- U chorych w stopniu II i III przed planowaną resekcją mięszu płucnego oraz w stopniu III przed radykalną radio(chemio)terapią wykonuje się badanie obrazowe mózgu (II, B).
- Wykonanie innych badań (w tym pozytonowej tomografii emisyjnej) powinno być uzależnione od sytuacji klinicznej i założenia planowanego leczenia (IV, A).
- W ramach diagnostyki raka płuca nie zaleca się wykonywania badań stężenia markerów surowiczych (II, A).
- W przypadku obecności w mięszu płuca pojedynczego guzka o nieokreślonym charakterze i średnicy do 3 cm należy określić prawdopodobieństwo jego złośliwości i możliwość resekcji z wykorzystaniem badania pozytonowej tomografii emisyjnej (IV, A).
- Podstawowymi badaniami wykonywanymi w celu uzyskania materiału do określenia rozpoznania patomorfologicznego i charakterystyki molekularnej raka płuca są bronchoskopia i biopsja przez ścianę klatki piersiowej, oskrzela lub przelyku (IV, A).

- Wynik badania patomorfologicznego w raku płuca powinien obejmować ustalenie typu i podtypu histologicznego nowotworu, a w przypadku badania pooperacyjnego powinien zawierać rozpoznanie raka płuca (typ i podtyp histologiczny oraz stopień złośliwości), określenie stanu węzłów chłonnych, a także naczyń krwionośnych i chłonnych, ocenę stanu marginesów chirurgicznych i zaawansowania nowotworu według obowiązującej klasyfikacji patomorfologicznej zaawansowania (IV, A).
- Rozpoznanie patomorfologiczne raka płuca powinno być uzupełnione wynikami badań immunohistochemicznych oraz — w przypadku chorych na zaawansowanego raka płuca — badań genetycznych (obecnie — stan genów *EGFR* i *ALK*) w celu wykrycia zaburzeń określających rodzaj leczenia systemowego (I, A).
- W przypadku niepowodzenia leczenia inhibitorami *EGFR* I lub II generacji wskazane jest ponowne pobranie materiału biologicznego w celu oceny obecności wtórnej mutacji T790M w genie *EGFR* (I, A).
- W kwalifikacji chorych na zaawansowanego raka płuca do immunoterapii za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych należy określić ekspresję białka PD-L1 (II, B).
- Rozpoznanie nieokreślonego raka niedrobnokomórkowego płuca można postawić tylko w sytuacji, kiedy nie ma możliwości uzyskania odpowiedniego materiału do badania (IV, A).

### Ocena zaawansowania

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

W ocenie zaawansowania DRP obowiązywała dotychczas uproszczona klasyfikacja, która wyróżniała stadium choroby ograniczonej (LD, *limited disease*) lub rozległej (ED, *extensive disease*). Pojęciem choroby ograniczonej określano nowotwór, który nie przekraczał jednej połowy klatki piersiowej, niezależnie od zajęcia przerzutami węzłowych węzłów chłonnych po stronie zmiany, oraz węzłów śródpiersiowych i nadobojczykowych po obu stronach, nie wykluczając obecności wysięku nowotworowego w jamie opłucnej po stronie

Tabela 3. Badania wykonywane w ramach oceny zaawansowania raka płuca

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

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

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

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

guza. Obecność ognisk nowotworu poza wymienionym obszarem oznaczała rozpoznanie stadium choroby rozległej. Obecnie w DRP — podobnie jak w NDRP — zaleca się stosowanie klasyfikacji TNM [18, 19].

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

U chorych na raka płuca poddanych wycięciu mięszu płucnego i węzłów chłonnych ostateczny stopień zaawansowania określa się na podstawie badania patomorfologicznego materiału operacyjnego. Określony w ten sposób „patologiczny” stopień zaawansowania (pTNM) jest dokładniejszy i odzwierciedla rokowanie chorych lepiej niż stopień określony klinicznie (cTNM) [18].

#### Rekomendacje

- Ocenę zaawansowania niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca należy prowadzić z wykorzystaniem zasad i kryteriów obowiązującej klasyfikacji TNM (IV, A).
- W przypadku obecności dwóch zmian podejrzanych o pierwotny nowotwór należy prowadzić ich oddzielną ocenę (III, A).

— U chorych na raka płuca z cechami zajęcia śródpiersiowych węzłów chłonnych w badaniach obrazowych, podczas kwalifikowania do ewentualnej resekcji mięszu płucnego należy uzyskać patomorfologiczne potwierdzenie charakteru podejrzanych zmian (IV, B).

— U chorych przed planowanym leczeniem o radykalnym założeniu wskazane jest — o ile to możliwe — uzyskanie patomorfologicznego potwierdzenia obecności nowotworu w wykrytych w badaniach obrazowych pojedynczych podejrzanych zmianach w innych narządach (IV, A).

— U chorych na raka płuca poddanych wycięciu mięszu płucnego i węzłów chłonnych ostateczny stopień zaawansowania określa się na podstawie badania patomorfologicznego materiału operacyjnego (IV, A).

#### Ocena wydolności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego

Przed planowanym leczeniem chirurgicznym oraz radykalną RT lub RCHT należy przeprowadzić ocenę wydolności oddechowej i sercowo-naczyniowej, obejmującą

Tabela 4. Klasyfikacja TNM w raku płuca (UICC, 2016) [19]

Cecha	Charakterystyka
T	
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych
T1a(mi)	Rak gruczołowy minimalnie inwazyjny — pojedynczy guz — rak gruczołowy $\leq 3$ cm, o przeważającym lepidycznym typie wzrostu, z komponentem inwazyjnym $\leq 5$ mm w największym wymiarze
T1a	Guz o największym wymiarze 1 cm (również rzadko występujący guz pierwotny szerzący się powierzchownie, każdego wymiaru, którego składowa inwazyjna jest ograniczona do ściany oskrzela, nawet jeśli występuje w oskrzeli głównym)
T1b	Guz o największym wymiarze przekraczającym 1 cm, ale nie większym niż 2 cm
T1c	Guz o największym wymiarze przekraczającym 2 cm, ale nie większym niż 3 cm
T2	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm lub guz z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: — zajęcie oskrzela głównego bez zajęcia ostrogi głównej — naciekanie opłucnej trzewnej — towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki, obejmujące zarówno część, jak i całe płuco
T2a	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 4 cm
T2b	Guz o średnicy większej niż 4 cm, ale nie większej niż 5 cm
T3	Guz o średnicy większej niż 5 cm, ale nie większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: — ściana klatki piersiowej (w tym guz górnego otworu klatki piersiowej) — nerw przeponowy — osierdzie ścienne lub Guz ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca
T4	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: — śródpiersie — przepona — serce — wielkie naczynia — tchawica — nerw krtaniowy wsteczny — przełyk — kręgi — ostroga główna lub Guz każdej wielkości ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca
N	
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzpłucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
M	
MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej/osierdzia lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia
M1b	Obecność pojedynczego przerzutu odległego w jednym narządzie
M1c	Mnogie przerzuty w jednym narządzie lub przerzuty w różnych narządach

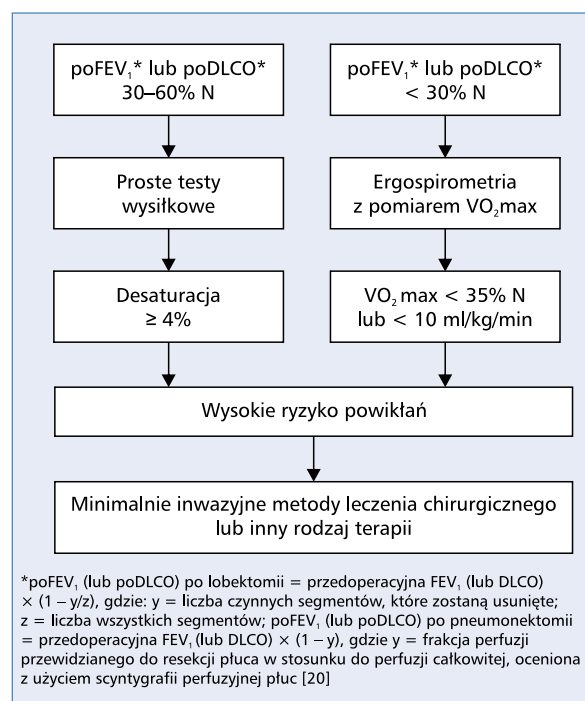
Tabela 5. Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC, 2016) [19]

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

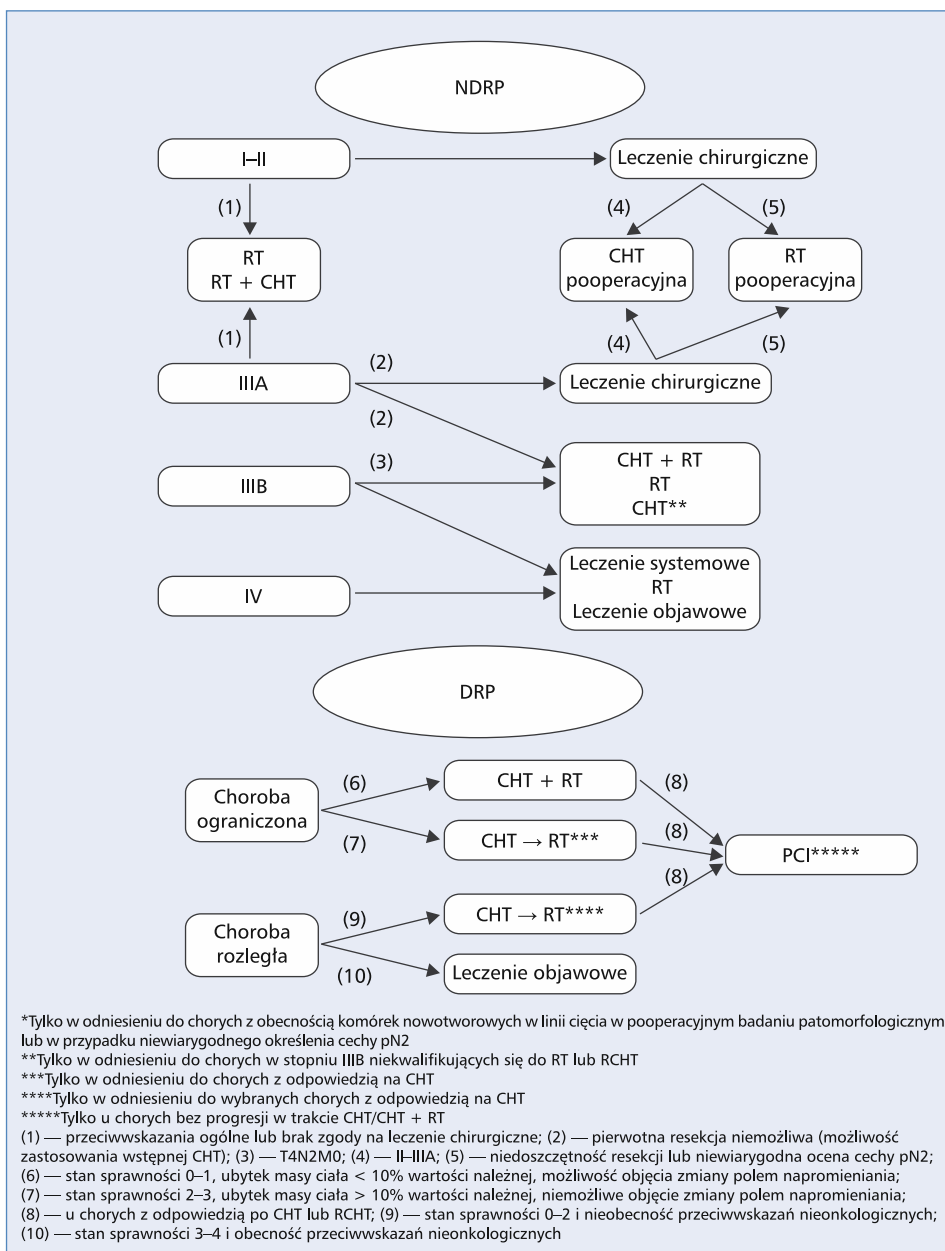
badanie gazometrii (optymalnie — krwi tętniczej lub arterializowanej krwi włosniczkowej), badanie spirometryczne i pletyzmografię płuc. Badania obejmują również określenie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej ( $FEV_1$ , *forced expiratory volume — 1<sup>st</sup> second*), pojemności życiowej (VC, *vital capacity*), maksymalnej wentylacji (MVV, *maximum voluntary ventilation*) oraz zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO, *diffusing lung carbon monoxide*), próby wysiłkowej (test 6-minutowego marszu i test „drugiego piętra”) oraz elektrokardiografię i echokardiografię (w uzasadnionych sytuacjach — elektrokardiografia wysiłkowa i koronarografia). Przed zakwalifikowaniem do leczenia chirurgicznego należy obliczyć oczekiwane pooperacyjne wartości  $FEV_1$  (po $FEV_1$ ) i DLCO (poDLCO) w celu oceny ryzyka powikłań okołoperacyjnych oraz płucno-sercowych [19]. Chorzy z wynikami oznaczeń po $FEV_1$  i poDLCO wyższymi niż 60% wartości należnej, przy braku współwystępujących poważnych chorób przewlekłych, mogą być kwalifikowani do zabiegu operacyjnego bez dodatkowych badań wysiłkowych. Sposób postępowania u chorych z wartościami po $FEV_1$  lub poDLCO wynoszącymi maksymalnie 60% wartości należnej przedstawiono na rycinie 3 [20].

### Rekomendacje

— U chorych na raka płuca przed planowanym leczeniem doszczętnym konieczna jest ocena wydolności układów sercowo-naczyniowego i oddechowego (III, A).



**Rycina 3.** Sposób postępowania u chorych z wartościami po $FEV_1$  lub poDLCO wynoszącymi maksymalnie 60% wartości należnej przy kwalifikowaniu do leczenia chirurgicznego. po $FEV_1$  — oczekiwana pooperacyjna natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; poDLCO — oczekiwana pooperacyjna zdolność dyfuzyjna dla tlenu węgla



**Rycina 4.** Zasady leczenia pierwotnych chorych na raka płuca. NDRP — niedrobnokomórkowy rak płuca; DRP — drobnokomórkowy rak płuca; RT — radioterapia; CHT — chemioterapia; CHT + RT — radiochemioterapia; PCI (*prophylactic cranial irradiation*) — elektywne napromienianie mózgowia u chorych z odpowiedzią po RCHT lub CHT

— U wszystkich chorych na raka płuca przed podjęciem decyzji o leczeniu należy uwzględnić współwystępowanie innych poważnych chorób (III, A).

**Leczenie**

Leczenie chorych na raka płuca (ogólne zasady — ryc. 4) powinno być zaplanowane przez wielospecjalistyczny zespół (torakochirurg, specjalista radioterapii, onkolog kliniczny, pneumonolog, radiodiagnosta i patomorfolog) i prowadzone w ośrodkach z pełną dostępnością do obowiązujących współcześnie metod diagnostyki,

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

**Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniach I–II oraz IIIA (chorzy potencjalnie operacyjni)**

**Leczenie chirurgiczne**

U chorych na NDRP w stopniach I i II oraz u wybranych chorych w stopniu IIIA (bez cechy N2;

w przypadku cechy N1 przed zakwalifikowaniem do resekcji konieczne jest wykluczenie cechy N2 za pomocą EBUS/EUS lub mediastinoskopii) leczeniem z wyboru jest doszczętna resekcja mięszu płucnego [21]. U chorych w stopniu IIIA z obecnością cechy N2 wyniki pierwotnego leczenia chirurgicznego są złe — resekcję mięszu płucnego można rozważać jedynie u wybranych chorych, pod warunkiem zastosowania wstępnej chemioterapii (CHT) i uzyskania całkowitej odpowiedzi w obrębie węzłów chłonnych, potwierdzonej w badaniu PET-TK i mediastinoskopii [22, 23].

Lobektomia jest metodą z wyboru u chorych, którzy kwalifikują się do resekcji. Pneumonektomię wykonuje się wyłącznie w sytuacji, gdy lobektomia nie zapewnia doszczętności wycięcia. Obu rodzajom resekcji rutynowo towarzyszy usunięcie węzłów chłonnych wnęki po stronie zmiany i węzłów śródpiersia [21, 24]. Materiał pooperacyjny powinien zawierać przynajmniej 6 węzłów chłonnych z grup N1 (3 węzły) i N2 (3 węzły; zawsze węzły poniżej rozwidlenia tchawicy — numer 7). Wpływ rozległości limfadenektomii na wyniki leczenia chirurgicznego nie został ostatecznie ustalony, ale bardziej rozległe wycięcie układu chłonnego pozwala na pełniejsze określenie pooperacyjnego zaawansowania nowotworu i ułatwia kwalifikowanie do leczenia uzupełniającego [21–23]. U chorych w I stopniu i niektórych w II stopniu zaawansowania zalecaną metodą leczenia jest lobektomia wideotorakoskopowa [24–26]. Resekcja bardziej ograniczona niż lobektomia ma uzasadnienie jedynie u chorych z istotnym ograniczeniem rezerw oddechowych.

Jeżeli wykonanie resekcji nie jest możliwe z powodu istotnych przeciwwskazań medycznych lub niewyrażenia zgody przez chorego, należy rozważyć zastosowanie radykalnej RT lub RCHT z użyciem nowoczesnych technik planowania na podstawie PET-TK (modulacja intensywności dawki, uwzględnienie ruchomości oddechowej, napromienianie na podstawie bieżącego obrazowania) w dawce 60–66 Gy (dawki frakcyjne 2,0 Gy).

Leczenie to można zastosować u chorych w dobrym stanie sprawności i bez istotnego ograniczenia wydolności oddechowo-krażeniowej. U chorych z obwodowym guzem o niewielkich wymiarach (T1 lub T2) i bez przerzutów w węzłach chłonnych wykrytych w badaniach obrazowych (PET-TK), którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego z powodu ograniczonej wydolności układu oddechowego i/lub sercowo-naczyniowego, postępowaniem z wyboru jest stereotaktyczna RT, która pozwala uzyskać odsetek miejscowych wyleczeń zbliżony do wyników leczenia chirurgicznego. Rola stereotaktycznej RT w guzach zlokalizowanych przywzrostkowo jest nadal przedmiotem badań [27].

Wartość metod ablastycznych (termoablacja, krioablacja) u chorych z ograniczeniem wydolności oddechowo-krażeniowej wymaga potwierdzenia w badaniach prospektywnych i ich rutynowe stosowanie jest nieuzasadnione.

### **Pooperacyjna radioterapia**

Wyniki metaanalizy badań z losowym doбором chorych wykazały, że u chorych z cechą pN0 i pN1 pooperacyjna RT może pogorszyć wyniki leczenia, a u chorych w stopniu pIIIA zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotów miejscowych i w niewielkim stopniu wydłuża czas całkowitego przeżycia [28]. Głównymi ograniczeniami wspomnianej metaanalizy są suboptymalne techniki RT stosowane we wcześniejszych badaniach klinicznych oraz nieodpowiedni dobór chorych. Wyniki kolejnej metaanalizy badań z losowym doбором chorych sugerują korzystny wpływ nowoczesnej pooperacyjnej RT w odniesieniu do kontroli miejscowej i czasu przeżycia w stopniu zaawansowania pIII [29, 30], co jednak nadal wymaga potwierdzenia w badaniach prospektywnych.

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

### **Pooperacyjna chemioterapia**

Wyniki metaanalizy badań z losowym doбором chorych wskazują, że zastosowanie pooperacyjnej CHT poprawia pięcioletnie przeżycie o około 5% [31]. Znamienne korzyści z zastosowania uzupełniającej CHT dotyczą wyłącznie chorych w stopniu II i IIIA (w tym również chorych poddanych pooperacyjnej RT), nie są natomiast związane z płcią i wiekiem chorych oraz histologicznym typem nowotworu. U chorych w I stopniu uzupełniająca CHT nie poprawia rokowania.

Pooperacyjna CHT powinna obejmować 3–4 cykle schematu złożonego z cisplatyny w dawce 80–100 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. w skojarzeniu z winorelbiną w dawce 25–30 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1. i 8. (częstotliwość co 3 tygodnie), którego skuteczność jest najlepiej udokumentowana [31]. Pooperacyjną CHT można stosować jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, z pełną rekonwalescencją po operacji oraz bez istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań medycznych. Ryzyko działań niepożądanych podczas pooperacyjnej CHT jest wyższe u chorych powyżej 70. roku życia oraz poddanych pneumonektomii. W przypadku współwystępujących wskazań do pooperacyjnej RT można ją rozpocząć równocześnie z CHT. Przydatność oceny molekularnych czynników rokowniczych i predykcyjnych w kwalifikowaniu do pooperacyjnej CHT nie została dotychczas udowodniona [10].

### Leczenie przedoperacyjne

W dotychczasowych badaniach przedoperacyjną CHT stosowano głównie u wybranych chorych w stopniu zaawansowania IIIA z cechą pN2, przy czym optymalna strategia leczenia nie została ostatecznie określona. W metaanalizie wyników badań z randomizacją, obejmującej 2385 chorych w stopniach zaawansowania IB–IIIA, stwierdzono zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 13%, co odpowiada bezwzględnej różnicy w przeżyciach pięcioletnich wynoszącej 5% (różnica znamienne) na korzyść przedoperacyjnej CHT w porównaniu z leczeniem wyłącznie chirurgicznym [32].

Przedoperacyjną CHT można rozważać u chorych w stopniu zaawansowania pIIIA, u których istnieje możliwość przeprowadzenia lobektomii (wykonanie pneumonektomii nie wydłuża przeżycia w porównaniu z leczeniem zachowawczym), zawsze na podstawie decyzji wielodyscyplinarnego zespołu, po wiarygodnym określeniu stanu węzłów chłonnych śródpiersia (badania obrazowe i inwazyjne — cecha pN2). Leczenie obejmuje 2–3 cykle CHT z zastosowaniem schematu złożonego z cisplatyny w połączeniu z winorelbina, gemcytabiną, paklitaksemem, docetakselem lub pemetrekselem. Konieczne jest staranne monitorowanie odpowiedzi i tolerancji. Leczenie chirurgiczne można przeprowadzić po ustąpieniu objawów toksyczności hematologicznej, po około trzytygodniowej przerwie od podania ostatniego cyklu CHT. Warunkiem kwalifikowania do resekcji jest uzyskanie potwierdzonej histologicznie całkowitej odpowiedzi w węzłach chłonnych śródpiersia [32].

Przedoperacyjna RCHT nie poprawia wyników, z wyjątkiem chorych z rozpoznaniem raka górnego otworu klatki piersiowej (tzw. guz Pancoasta), u których równoczesne zastosowanie CHT (2 cykle schematu zawierającego cisplatynę w połączeniu z drugim lekiem) oraz RT (dawka 50–60 Gy) w większości przypadków umożliwia wykonanie doszczętnej resekcji. Zabieg chirurgiczny należy przeprowadzić po upływie 4–6 tygodni od zakończenia RCHT [33].

### Rekomendacje

- Resekcja mięszu płucnego z usunięciem węzłów chłonnych wneki i śródpiersia jest postępowaniem z wyboru u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach I–II i IIIA z cechą N1 (I, A).
- Preferowaną metodą resekcji mięszu płucnego jest lobektomia. Pneumonektomię można wykonać wyłącznie w sytuacji, kiedy lobektomia nie zapewnia doszczętności resekcji (II, A).
- U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu I i u części chorych w stopniu II zalecaną metodą jest lobektomia wideotorakoskopowa (I, A).
- U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca położonego obwodowo z cechą T1 lub T2 i bez przerzutów w węzłach chłonnych, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego z powodu niewydol-

ności oddechowej lub krążeniowej, postępowaniem z wyboru jest radioterapia stereotaktyczna (II, A).

- W przypadku chorych w stopniach I–IIIA, którzy nie kwalifikują się do resekcji oraz radioterapii stereotaktycznej, należy stosować radykalną radioterapię lub radiochemioterapię (II, A).
- Pooperacyjna radioterapia uzupełniająca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą pN0 i N1 nie jest uzasadniona (I, A) z wyjątkiem chorych po niedoszczętnej resekcji (III, B).
- Rola pooperacyjnej radioterapii u chorych z cechą pN2 nie jest jednoznacznie określona (II, C).
- Pooperacyjną radioterapię należy rozpocząć w ciągu 6 tygodni od operacji; można ją rozpocząć równocześnie z chemioterapią (III, B).
- Pooperacyjna chemioterapia (cisplatyna i winorelbina — 3–4 cykle) u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jest zalecana w przypadku stopnia zaawansowania pII i pIII (I, A).
- Przedoperacyjną chemioterapię (schematy zawierające 2 leki; w tym cisplatyna) można zastosować u wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA z cechą pN2 (I, B).
- Warunkiem kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą N2 do leczenia chirurgicznego jest uzyskanie całkowitej odpowiedzi na chemioterapię, które zostało potwierdzone w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej i mediastinoskopii (II, B).
- U chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca o umiejscowieniu w górnym otworze klatki piersiowej, kwalifikujących się potencjalnie do leczenia operacyjnego, należy zastosować przedoperacyjną radioterapię lub radiochemioterapię (II, A).

### Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniach IIIA (chorzy nieoperacyjni) oraz IIIB

Chorzy z rozpoznaniem NDRP w stopniu zaawansowania IIIA, u których nie można wykonać doszczętnej resekcji z powodu zaawansowania nowotworu lub z innych przyczyn, powinni otrzymać RT lub RCHT według zasad obowiązujących w stopniu IIIB. Pierwotne leczenie chirurgiczne — według zasad postępowania u chorych w stopniach II–IIIA — można rozważać u wybranych chorych w stopniach T4N0 lub T4N1, natomiast chorzy w stopniach T1–3N3 i T4N2–N3 nie kwalifikują się do resekcji i w tej grupie metodą z wyboru jest RT lub RCHT [33–35]. Wspomniane różnice w postępowaniu uzasadniają prowadzenie pełnej diagnostyki w celu oceny stanu węzłów chłonnych grup N2 i N3. Obecność płynu w jamie opłucnej lub osierdziu (potwierdzona badaniem cytologicznym materiału uzyskanego z pomocą punkcji lub torakoskopii) kwalifikuje obecnie nowotwór do stopnia M1 i stanowi wskazanie do leczenia według zasad obowiązujących w chorobie uogólnionej.



Wyniki metaanalizy badań z losowym doбором chorych wskazują, że skojarzenie RT z CHT jest skuteczniejsze w porównaniu z wyłączną RT, a równoczesna RCHT ma większą wartość niż sekwencyjne stosowanie obu metod, jednak kosztem większego ryzyka ostrego zapalenia przelyku (w mniejszym stopniu pneumotoksyczności i mielotoksyczności) [34, 36, 37]. Jednoczesną RCHT można stosować w wyspecjalizowanych ośrodkach posiadających możliwości leczenia powikłań. Radiochemioterapię — szczególnie równoczesną — można zastosować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności, bez znacznego (powyżej 10% wartości należnej) ubytku masy ciała, z ograniczoną masą nowotworu i odpowiednią wydolnością oddechową [34, 36, 37]. U części chorych, którzy nie kwalifikują się do jednoczesnej RCHT (np. z powodu zbyt rozległego nowotworu), można rozważyć zastosowanie 2–4 cykli CHT poprzedzających RT, przy czym konieczne jest monitorowanie odpowiedzi na wstępne leczenie systemowe. U wybranych chorych w wieku powyżej 70 lat w bardzo dobrym stanie sprawności, z prawidłową wydolnością krążeniowo-oddechową oraz bez poważnych chorób współwystępujących, można zastosować sekwencyjną CHT i RT [38]. Napromienianie należy rozpocząć w ciągu 2–3 tygodni od zakończenia CHT (dłuższy odstęp zmniejsza efekt wstępnej CHT). W przypadku wystąpienia progresji w trakcie CHT należy ją zakończyć i niezwłocznie rozpocząć radykalną RT.

Stosowanie CHT przed lub po równoczesnej RCHT (leczenie indukujące lub konsolidujące) nie zwiększa skuteczności terapii, wiąże się natomiast z nasileniem działań niepożądanych i nie jest zalecane [33–38]. Wyniki badania III fazy wykazały, że zastosowanie konsolidującej immunoterapii durwalumabem (monoklonalne przeciwciało blokujące ligand receptora PD1; *programmed death 1*) u chorych na NDRP w stopniu III z obiektywną odpowiedzią lub stabilizacją zmian w następstwie równoczesnej RCHT zmniejsza o 49% względne ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu z placebo (mediana czasu przeżycia wolnego od progresji — odpowiednio — 17 i 6 miesięcy) oraz ma znamienny wpływ na czas przeżycia całkowitego (zmniejszenie ryzyka zgonu o 32%; mediana — nieosiągnięta dla durwalumabu i 29 miesięcy dla placebo; przeżycie dwuletnie — odpowiednio 66% i 56%). Częstość poważnych działań niepożądanych była podobna w obu grupach chorych [39]. Lek jest zarejestrowany w Unii Europejskiej, ale w Polsce nie jest obecnie refundowany.

W radykalnej RT (wyłącznej lub w skojarzeniu z CHT) stosuje się dawkę 60–66 Gy przy użyciu wiązki fotonów o wysokiej energii z konwencjonalnym frakcjonowaniem (1,8–2,0 Gy dziennie) i konformalnym planowaniem [33, 34]. Zwiększenie dawki powyżej 66 Gy nie przynosi korzyści klinicznej [35, 37]. Napromieniana objętość powinna obejmować obszar guza pierwotnego

oraz zajętych węzłów chłonnych wnąki i śródpiersia. Zalecane jest stosowanie nowoczesnych technik RT (planowanie na podstawie badania PET-TK, modulacja intensywności dawki, uwzględnienie ruchomości oddechowej, napromienianie na podstawie bieżącego obrazowania). Napromienianie niezajętych grup węzłowych, w tym zwłaszcza przeciwległych węzłów śródpiersiowych i nadobojczykowych, nie poprawia skuteczności i zwiększa toksyczność leczenia.

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

W ramach równoczesnej RCHT (postępowanie z wyboru) stosuje się cisplatynę (75–80 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1.) w skojarzeniu z etopozydem (100–120 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1., 2. i 3.) lub winorelbina (30 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1. i 8.). W przypadku sekwencyjnej RCHT można zastosować schematy złożone z cisplatyny i jednego spośród wyżej wymienionych leków lub taksoidu (docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1. lub paklitaksel w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1.). U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny można zastosować karboplatynę (AUC 6 — dzień 1.) w skojarzeniu z wymienionymi lekami. Kolejne cykle CHT w ramach sekwencyjnej i jednoczesnej RCHT należy powtarzać w odstępach 21-dniowych [33, 34].

U chorych z przeciwwskazaniami do RCHT można zastosować wyłączną radykalną RT w dawce 60–66 Gy (30–33 frakcje). Dopuszczalne jest również zastosowanie hipofrakcjonowanej RT w schemacie 66 Gy/22 frakcje [33]. Przeprowadzona ostatnio analiza badań z losowym doбором wskazuje jednak, że warunkiem korzyści z zastosowania hipofrakcjonowanej RT w skojarzeniu z CHT u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnej RT, są dobry stan sprawności i przewidywany przynajmniej trzymiesięczny czas przeżycia [40]. Decyzję o wyborze schematu frakcjonowania należy podjąć na podstawie indywidualnej oceny ryzyka powikłań popromiennych.

### Rekomendacje

- Leczenie chirurgiczne (pierwotne lub poprzedzone wstępną chemioterapią) można rozważać wyłącznie u wybranych chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (II, B).
- Leczeniem z wyboru chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca jest radykalna radiochemioterapia lub — w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii — wyłączna

- radioterapia (w obu sytuacjach dawka 60–66 Gy, z objęciem guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych węzły i śródpiersia po stronie guza) (I, A).
- Chorzy na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca umiejscowionego w górnym otworze klatki piersiowej powinni być poddawani resekcji poprzedzonej radiochemioterapią lub, jeśli resekcja jest niemożliwa, wyłącznej radiochemioterapii (III, A).
  - U chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca postępowaniem z wyboru jest jednoczesna radioterapia i chemioterapia, natomiast leczenie sekwencyjne jest dopuszczalne tylko w przypadku uzasadnionego klinicznie braku możliwości przeprowadzenia równoczesnej radiochemioterapii (I, A).
  - Schematy chemioterapii stosowanej w ramach skojarzonej radiochemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca powinny zawierać cisplatynę (I, A).
  - Nie ma uzasadnienia stosowanie konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii (I, A).
  - U chorych poddanych radykalnej równoczesnej radiochemioterapii, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 w komórkach nowotworu, istnieją wskazania do zastosowania uzupełniającej immunoterapii durwalamabem (I, A).

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniu IV

Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie CHT, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, ALK i ROS1, immunoterapii, paliatywnej RT lub jedynie leczenia objawowego. W Polsce obecnie dostępne są inhibitory EGFR I (erlotynib, gefitynib) lub II generacji (afatynib) i III generacji (ozymertynib), inhibitor ALK (kryzotynib) i inhibitory PD-1 (niwolumab, pembrolizumab). Wybór metody systemowego leczenia zależy od typu histologicznego (raki niepłaskonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy) i cech molekularnych nowotworu. U chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie. W wyborze leczenia należy uwzględnić wiek i stan sprawności chorych oraz obecność współwystępujących chorób. W przypadku raków niepłaskonabłonkowych należy określić ewentualną obecność pierwotnych mutacji (aktywujących i odpowiedzialnych za oporność) w eksonach 18.–21. genu *EGFR*, a w następnej kolejności — obecność rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*. Wymienione oznaczenia najlepiej wykonać w ramach jednego zlecenia lekarskiego. Określenie ekspresji PD-L1 za pomocą walidowanej metody IHC — wykonywane w celu kwalifikowania chorych na raki płaskonabłonkowe i niepłaskonabłonkowe do

immunoterapii — może być przeprowadzone przy wykorzystaniu materiału tkankowego lub komórkowego (w przypadku rozpoznania raków niepłaskonabłonkowych powinno być poprzedzone oceną stanu genów *EGFR* i *ALK*). Jeżeli w przypadku nawrotu nowotworu nie można wykonać badania genetycznego w archiwalnym materiale z guza, wskazane jest wykonanie ponownej biopsji. U chorych z progresją w trakcie leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR konieczne jest ponowne pobranie materiału do badań molekularnych w celu oceny mechanizmu oporności (ewentualna obecność mutacji T790M). W pierwszej kolejności zaleca się przeprowadzenie oceny obecności tej mutacji w krążącym DNA (cfDNA, *circulating free DNA*; biopsja płynna), a w przypadku uzyskania ujemnego wyniku — wykonanie ponownej biopsji wycinkowej lub igłowej. Przy wyborze postępowania należy uwzględnić preferencje chorego. U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu lub w mózgu — na podstawie decyzji zespołu wielodyscyplinarnego — można rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego obejmującego wycięcie ogniska pierwotnego i przerzutowego.

#### Pierwsza linia leczenia systemowego

##### Chemioterapia

Wydłużenie czasu przeżycia i poprawę jakości życia pod wpływem paliatywnej CHT u chorych na zaawansowanego NDRP wykazano w licznych badaniach z losowym doбором chorych oraz w metaanalizach [41, 42].

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

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

Chorzy, którzy nie spełniają wszystkich wymienionych wyżej warunków, mogą — w zależności od indywidualnej sytuacji — otrzymać leczenie objawowe lub paliatywną RT. Paliatywna RT, niezależnie od obecności zmian w innych narządach, jest metodą z wyboru u chorych z uciążliwymi dolegliwościami związanymi z szerzeniem się nowotworu w klatce piersiowej (objawy zespołu żyły głównej górnej, duszność obturacyjna,

krwiopłucie, dysfagia, ból). Napromienianie jest również przydatne u chorych z bolesnymi lub groźącymi złamaniami przerzutami w kościach i w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

W zaawansowanym NDRP stosowana jest CHT według schematu zawierającego cisplatynę (75–80 mg/m<sup>2</sup> dożylnie — dzień 1.) w skojarzeniu z jednym spośród następujących leków: etopozyd (100–120 mg/m<sup>2</sup> dożylnie — dzień 1., 2. i 3.), winorelbina (25–30 mg/m<sup>2</sup> dożylnie — dzień 1. i 8. lub 25–30 mg/m<sup>2</sup> dożylnie — dzień 1. i 60–80 mg/m<sup>2</sup> doustnie — dzień 8. lub 60–80 mg/m<sup>2</sup> doustnie — dzień 1. i 8.), gemcytabina (1000–1250 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1. i 8.), docetaksel (75 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1.), paklitaksel (200 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1.) lub pemetrekselem (500 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1.), przy czym w skojarzeniu z pemetrekselem zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> (1. dzień cyklu). Wyniki metaanaliz badań z losowym doborem chorych wykazały, że schematy zawierające cisplatynę w porównaniu z karboplatiną (szczególnie w skojarzeniu z taksoidami i gemcytabiną) pozwalają uzyskać dłuższy czas przeżycia całkowitego [43, 44]. Zastosowanie karboplatyny (AUC 5–6 — dzień 1.) w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważać jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny (gemcytabina i pemetrekselem są zarejestrowane wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną).

U chorych na NDRP o histologii innej niż z przewagą raka płaskonabłonkowego skojarzenie cisplatyny z pemetrekselem jest skuteczniejsze od innych schematów CHT [45].

Chorzy w wieku powyżej 70 lat i w dobrym stanie sprawności (stopnie 0.–1. w skali WHO) mogą otrzymywać wielolekową CHT [46].

Schematy bez pochodnych platyny można rozważać jedynie w sytuacji przeciwwskazań do stosowania tej grupy leków [44]. W przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania dwulekowych schematów z udziałem pochodnych platyny można rozważyć jednolekową CHT (np. winorelbina dożylnie lub doustnie) [47].

Czas trwania paliatywnej CHT zależy od jej skuteczności i tolerancji, co uzasadnia ocenę efektów leczenia nie później niż po podaniu 2. cyklu. Leczenie nie powinno przekraczać 3–4 cykli, ale u chorych z postępującą odpowiedzią można zastosować dodatkowe 2 cykle (łącznie 6 cykli) [48].

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

pemetrekselem wydłuża czas do progresji [49]. Stwierdzono również, że u chorych z mutacją w genie *EGFR* i bez progresji po zastosowaniu CHT korzystne może być podtrzymujące leczenie erlotynibem [50]. Dotychczas nie zdefiniowano jednak kryteriów doboru chorych do wspomnianego postępowania i jest ono przedmiotem kontrowersji.

#### *Leczenie ukierunkowane molekularnie*

Liczne badania z randomizacją i ich metaanalizy wskazują, że u chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i obecnością aktywującej mutacji w genie *EGFR* zastosowanie jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR pierwszej (erlotynib — 150 mg dziennie lub gefitynib — 250 mg dziennie) lub drugiej generacji (afatynib — 40 mg dziennie) pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi i dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz jest lepiej tolerowane w porównaniu z CHT [51, 52]. Stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR jest postępowaniem z wyboru w pierwszej linii leczenia chorych z obecnością mutacji aktywujących w genie *EGFR*. Wymienione inhibitory EGFR mają bardzo podobną skuteczność, a różnice dotyczą jedynie działań niepożądanych (np. częstsze występowanie biegunek po zastosowaniu afatynibu lub nieprawidłowości w zakresie wskaźników czynności wątroby związane z gefitynibem). Podczas dotychczasowych badań z losowym doborem chorych nie wykazano znamiennych różnic między lekami anty-EGFR i CHT pod względem czasu przeżycia całkowitego, ponieważ większość chorych, u których doszło do progresji w trakcie lub po zakończeniu CHT, otrzymywała w kolejnej linii leczenie inhibitorami EGFR. Jedynie w przypadku afatynibu — w zaplanowanej wstępnie łącznej analizie badań LUX-Lung 3 i 6 [53] — stwierdzono znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z CHT u chorych z delecją w eksonie 19. genu *EGFR* (mediany dla afatynibu i chemioterapii — odpowiednio w badaniach LUX-Lung 3 i 6 — 33 wobec 21 i 31 wobec 18 miesięcy). Korzyści tej nie zaobserwowano u chorych z substytucją w eksonie 21. genu *EGFR*. Leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR należy prowadzić do wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych o znacznym nasileniu.

W badaniu III fazy, obejmującym głównie chorych rasy żółtej, wykazano znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego pod wpływem dakomitynibu (inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR drugiej generacji) w porównaniu z gefitynibem (odpowiednio — 14,7 wobec 9,2 miesiąca oraz 34,1 wobec 26,8 miesiąca), przy większej toksyczności dakomitynibu [54]. Lek ten jest obecnie oceniany pod względem rejestracji w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP z obecnością aktywujących mutacji genu *EGFR* w eksonie 19. lub 21.

W badaniu III fazy porównano skuteczność inhibitorów EGFR pierwszej generacji (erlotynib lub gefitynib) i ozymertynibu (inhibitor trzeciej generacji, aktywny w przypadku obecności mutacji aktywujących w 19. lub 21. eksonie genu *EGFR* oraz mutacji oporności T790M w eksonie 20.) w pierwszej linii leczenia [55]. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby był znamienne dłuższy w grupie leczonej ozymertynibem (mediana — odpowiednio — 19 i 10 miesięcy). Większą skuteczność ozymertynibu stwierdzono zarówno u chorych z zajęciem, jak i bez zajęcia OUN. Dotychczas nie oceniono wpływu ozymertynibu na czas całkowitego przeżycia, ale lek jest obecnie zarejestrowany w pierwszej linii leczenia na podstawie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (w Polsce dotychczas refundowany jedynie w drugiej linii leczenia).

Wyniki badań III fazy wskazują na pewne korzyści z zastosowania bewacyzumabu — przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) — w skojarzeniu z CHT. Z badań wyłączono jednak chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego, krwiopluciem i zaburzeniami krzepnięcia lub poddawanych leczeniu przeciwkrzepliwemu oraz z przerzutami w mózgu i niekontrolowanym farmakologicznie nadciśnieniem tętniczym. Niezależnie od starannego doboru badanej grupy, działania niepożądane u chorych otrzymujących bewacyzumab były częstsze i bardziej nasilone [56].

Próby kojarzenia cetuksymabu z CHT w ramach pierwszej linii leczenia przyniosły sprzeczne wyniki (brak wpływu w jednym z badań oraz niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w innym) [57].

U chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego i rearanżacją genu *ALK* w badaniu III fazy stwierdzono, że kryzotynib (inhibitor kinazy tyrozynowej *ALK*) zastosowany w pierwszej linii leczenia zmniejsza względne ryzyko progresji nowotworu lub zgonu o 55% w porównaniu z CHT [58]. Stosowanie kryzotynibu w pierwszej linii znajduje silne uzasadnienie, ale obecnie lek jest w Polsce refundowany jedynie w drugiej linii. W badaniach z losowym doбором chorych stwierdzono również znamienne większe korzyści w następstwie stosowania innych inhibitorów *ALK* (certynib i alektynib) w porównaniu z CHT (stosowanie kryzotynibu w pierwszej linii leczenia i innych inhibitorów kinazy tyrozynowej *ALK* nie jest dotychczas w Polsce refundowane).

W badaniu III fazy porównującym alektynib (inhibitor kinazy tyrozynowej *ALK* drugiej generacji) z kryzotynibem stwierdzono znamienne różnice na korzyść alektynibu (zmniejszenie względnego ryzyka progresji choroby lub zgonu o 53%) przy lepszej tolerancji [59]. Różnice dotyczyły całej populacji oraz chorych z przerzutami w OUN, co wynika z lepszej penetracji alektynibu przez barierę krew-mózg.

Stosowanie kryzotynibu jest również uzasadnione w pierwszej linii leczenia chorych z rearanżacją genu *ROS1* (nierefundowane w Polsce) [60].

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

### Immunoterapia

Pośród inhibitorów punktów kontrolnych reakcji immunologicznej udowodnioną wartością w leczeniu pierwszej linii ma pembrolizumab (inhibitor PD-1). W badaniu III fazy wykazano znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego pod wpływem pembrolizumabu w porównaniu z CHT (schematy z zastosowaniem pochodnych platyny) u chorych z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (mediana — odpowiednio — 10 i 6 miesięcy oraz 30 i 14 miesięcy) [61]. Korzyści odnosili chorzy z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego oraz niepłaskonabłonkowego. W przypadku innego inhibitora PD-1 — niwolumabu — nie wykazano znamiennych korzyści podczas leczenia pierwszej linii [62].

Atezolizumab (inhibitor PD-L1) oceniano w badaniu IMpower-150 [63] u chorych na niepłaskonabłonkowego raka w pierwszej linii leczenia. W badaniu tym analizowano wartość chemioterapii (karboplatyna i pemetrekseid) stosowanej w skojarzeniu z bewacyzumabem z lub bez atezolizumabu (w obu ramionach — podtrzymujące leczenie bewacyzumabem lub bewacyzumabem i atezolizumabem). W grupie chorych otrzymujących atezolizumab uzyskano znamienne większy odsetek przeżycia całkowitego po 12 i 24 miesiącach (odpowiednio — 67% i 43% oraz 61% i 34%) oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana — odpowiednio 8,3 i 6,8 miesiąca). Poważne działania niepożądane występowały częściej u chorych leczonych z udziałem atezolizumabu (58% wobec 50%). Zmniejszenie ryzyka zgonu zależało od ekspresji PD-L1.

W badaniu III fazy dodanie CHT (schemat dwulekowy z zastosowaniem pochodnej platyny) do pembrolizumabu u chorych na raka niepłaskonabłonkowego pozwoliło uzyskać wyższy wskaźnik rocznego przeżycia w porównaniu z wyłączną CHT (69% wobec 49%) [64]. Korzyści z dodania CHT do pembrolizumabu były niezależne od ekspresji PD-L1, ale największe zmniejszenie ryzyka zgonu (58%) dotyczyło chorych z wysoką ekspresją (50% lub więcej komórek). Dodanie CHT nie zwiększyło istotnie częstości poważnych działań niepożądanych. Łączne stosowanie immunoterapii i CHT w pierwszej linii leczenia nie jest dotychczas w Polsce refundowane.

Stosowanie immunoterapii z wykorzystaniem leków anty-PD-1 (np. pembrolizumab i niwolumab) lub anty-PD-L1 (np. atezolizumab) może powodować działania niepożądane, takie jak wysypka, biegunka, dysfunkcja wątroby i niedoczynność przysadki lub tarczycy. Objawy niepożądane immunoterapii pojawiają się zwykle po 2–6 tygodniach trwania leczenia. Wczesne rozpoznanie i odpowiednie postępowanie pozwalają u większości chorych kontynuować leczenie [65, 66].

### Druga linia leczenia systemowego

#### Chemioterapia

U wybranych chorych bez zaburzeń genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1* oraz z progresją po wcześniejszej paliatywnej CHT, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć zastosowanie w drugiej linii leczenia docetakselu lub pemetreksedu [67]. W badaniach z losowym doбором chorych nie wykazano wyższości wielolekowej CHT nad monoterapią w ramach drugiej linii leczenia [68]. Nie wykazano skuteczności innych — poza docetaksel i pemetreksedem — leków cytotoksycznych w drugiej linii leczenia. Leczenie drugiej linii można stosować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej CHT. U chorych na raka niepłaskonabłonkowego pemetreksed w drugiej linii leczenia jest nieco skuteczniejszy od docetakselu [67].

#### Leczenie ukierunkowane molekularnie

Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w drugiej linii leczenia po wcześniejszej CHT jest uzasadnione jedynie u chorych z mutacją w genie *EGFR*. W przypadku chorych z rearanżacją genów *ALK* i *ROS1* uzasadnione jest stosowanie kryzotynibu (w Polsce dotychczas wskazanie dla kryzotynibu jest refundowane wyłącznie u chorych z rearanżacją genu *ALK*). Zaburzenia molekularne należy określić na podstawie wiarygodnych testów (optymalnie równocześnie w ramach jednego zlecenia lekarskiego). Czas leczenia powinien zależeć od jego tolerancji i uzyskanych efektów.

U chorych z mutacją genu *EGFR*, u których w ramach pierwszej linii leczenia stosowano jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (afatynib, erlotynib lub gefitynib) i po okresie remisji doszło do progresji choroby, należy wykonać badanie w kierunku obecności mutacji T790 w eksonie 20. genu *EGFR* (biopsja płynna lub ponowne pobranie materiału tkankowego) [69]. U chorych z obecnością tej mutacji wykazano w badaniu III fazy wyższość ozymertynibu nad chemioterapią — mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosły odpowiednio 10 i 4 miesiące (zmniejszenie ryzyka względnego o 70%) [70].

U chorych z rearanżacją genu *ALK* leczeniem z wyboru są inhibitory kinazy tyrozynowej ALK (leczenie to nie jest obecnie w Polsce refundowane w pierwszej linii).

U chorych, u których doszło do progresji po pierwszej linii CHT, zastosowanie kryzotynibu pozwala uzyskać wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji o 5 miesięcy oraz zmniejszenie ryzyka względnego progresji lub zgonu o 51% w porównaniu z leczeniem docetaksel lub pemetreksedem [71]. W badaniu III fazy porównano kryzotynib z brygatynibem (inhibitor tyrozynowej kinazy ALK drugiej generacji) u chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia anty-ALK (27% chorych otrzymało wcześniej CHT). W grupie chorych, którzy byli wcześniej poddawani CHT, ryzyko progresji choroby lub zgonu było o 65% mniejsze po zastosowaniu brygatynibu [72]. Brygatynib jest zarejestrowany w drugiej linii leczenia chorych z rearanżacją genu *ALK* (w Polsce wskazanie nie jest objęte refundacją).

W przypadku niepowodzenia leczenia pierwszej linii przy użyciu kryzotynibu wysoką skuteczność wykazuje certynib [73] (leczenie to obecnie nie jest w Polsce refundowane).

Skuteczność dabrafenibu (inhibitor kinazy BRAF) oraz trametynibu (inhibitor kinazy MEK) oceniono w badaniu II fazy u chorych na NDRP z mutacją *BRAF V600E* z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia systemowego. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji i odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniosły odpowiednio 9,7 miesiąca i 63,2%. Leczenie dabrafenibem i trametynibem chorych z mutacją *BRAF V600E* nie jest obecnie refundowane w Polsce [74].

Zastosowanie docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem (lek antyangiogeny) u chorych na zaawansowanego raka gruczołowego z progresją po wcześniejszej wielolekowej CHT z zastosowaniem pochodnych platyny pozwala uzyskać zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 25% w porównaniu z monoterapią docetaksel [75]. W cytowanym badaniu korzyści związane z zastosowaniem nintedanibu i docetakselu dotyczyły chorych z tzw. wczesną chemioopornością (progresja choroby podczas leczenia i w czasie pierwszych 3 miesięcy od zakończenia lub 9 miesięcy od rozpoczęcia CHT).

#### Immunoterapia

Wyniki badań III fazy wykazały, że leki anty-PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) oraz anty-PD-L1 (atezolizumab) stosowane w drugiej linii leczenia chorych na NDRP (rak płaskonabłonkowy i raki niepłaskonabłonkowe) są skuteczniejsze od docetakselu. W raku płaskonabłonkowym zastosowanie niwolumabu w porównaniu z CHT wiązało się ze zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu o 41%, niezależnie od ekspresji PD-L1 [76]. U chorych z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego zmniejszenie względnego ryzyka zgonu w porównaniu z docetaksel wyniosło 27% w przypadku zastoso-

wania niwolumabu [77] i atezolizumabu [78] oraz 33% po leczeniu pembrolizumabem (różnica na korzyść pembrolizumabu była najwyższa w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu — 47%) [79].

### Radioterapia

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

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

### Leczenie antyosteolityczne

Przerzuty w kościach występują u 30–40% chorych na NDRP. Wyniki badania III fazy wykazały, że stosowanie kwasu zoledronowego [80] lub denosumabu [81] u chorych na zaawansowanego NDRP z przerzutami w kościach może zapobiegać występowaniu powikłań kostnych lub je opóźniać. Analiza podgrup w podobnym badaniu z użyciem denosumabu w różnych nowotworach, oprócz efektu antyosteolitycznego, wykazała również wydłużenie czasu przeżycia w podgrupie chorych na NDRP [81].

### Pleurodeza

U chorych z nawracającym wysiękiem w jamie opłucnej dobry efekt paliatywny daje zastosowanie pleurodezy (zwłaszcza z wykorzystaniem talku).

### Leczenie chorych z pojedynczym przerzutem

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

U chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu, u których możliwe jest doszczętne wycięcie zmiany pierwotnej, można rozważyć wykonanie adrenalektomii, a następnie resekcji płucnej (w przypadku umiejscowienia nowotworu płuca i przerzutu w nadnerczu po lewej stronie można również przeprowadzić jednoczesne wycięcie obu zmian z dostępu przezprzeponowego podczas torakotomii). Leczenie zmiany pierwotnej w klatce piersiowej należy prowadzić według wcześniej przedstawionych zasad [82].

Podobne postępowanie (wycięcie przerzutu z napromienianiem łoża pooperacyjnej i resekcję płucną w drugim etapie) można rozważyć u chorych z pojedynczym przerzutem w mózgu. Jeżeli nie można wyciąć przerzutu w mózgu lub zastosować radykalnego leczenia nowotworu pierwotnego w klatce piersiowej, w pierwszej kolejności wskazana jest RT przerzutu (w miarę możliwości stereotaktyczna), a następnie leczenie ogniska pierwotnego według poprzednio przedstawionych zasad [82].

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

### Rekomendacje

- U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A).
- Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością mutacji w genie *EGFR* powinni otrzymywać w ramach pierwszej linii leczenia jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej *EGFR* (I, A).
- Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu *ALK* powinni w pierwszej linii leczenia otrzymać jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej *ALK* (I, A).
- Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością ekspresji PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek powinni w pierwszej linii leczenia otrzymywać pembrolizumab (I, A).
- Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia bez obecności mutacji genu *EGFR* i niższą niż 50% ekspresją PD-L1 powinni w pierwszej linii leczenia otrzymywać chemioterapię (dwulekowe schematy z cisplatyną lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatyną, a monoterapię może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) (I, A).
- U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A).
- Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej. W tej grupie należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów *EGFR* pierwszej lub drugiej generacji u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, bądź ozymertynibu u chorych poprzednio leczonych inhibitorami *EGFR* pierwszej

lub drugiej generacji, inhibitorów ALK (kryzotynib w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu *ALK*), immunoterapii (niwolumab lub pembrolizumab), paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego (I, A).

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

## Drobnokomórkowy rak płuca — leczenie pierwotne

### Chemioterapia

Chemioterapia stanowi podstawową metodę leczenia chorych na DRP. Schematem z wyboru jest połączenie cisplatyny z etopozydem (schemat PE) w różnych modyfikacjach (np. cisplatyna 80 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1. lub 30 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1., 2. i 3. oraz etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1., 2. i 3., cykle co 21 dni) [83]. Ograniczeniem dla stosowania schematu PE jest współistnienie zaburzeń czynności nerek — wówczas cisplatinę można zastąpić karboplatiną (w dawce obliczonej według wzoru Calverta dla AUC 6) [83]. Mniej skutecznym i obecnie rzadko stosowanym schematem jest skojarzenie cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozydu (schemat CAV lub CAE: cyklofosfamid 1000 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1., doksorubicyna 45 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1., winkrystyna 2 mg — dzień 1. lub etopozyd 80 mg/m<sup>2</sup> — dzień 1.–3., cykle co 21 dni). Schematy zawierające antracykliny są przeciwwskazane u chorych z istotnymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego i nie mogą być stosowane równocześnie z RT klatki piersiowej [84, 85].

Standardowe leczenie obejmuje podanie 4–6 cykli CHT. Należy unikać nieuzasadnionego zmniejszania dawek leków oraz wydłużania przerw między cyklami. Nie ma uzasadnienia naprzemienne stosowanie różnych schematów CHT, leczenie podtrzymujące oraz intensyfikowane [85].

W badaniu III fazy IMpower133 porównano chemioterapię pierwszej linii zawierającą karboplatinę i etopozyd z lub bez atezolizumabu u chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania. Czas przeżycia całkowitego był o 2 miesiące dłuższy w grupie otrzymującej atezolizumab (mediana, odpowiednio 12,3 i 10,3 miesiąca) [86]. Atezolizumab — stosowany w skojarzeniu z CHT u chorych na DRP — nie jest jeszcze zarejestrowany.

### Radiochemioterapia

U chorych z ograniczoną postacią DRP (stopnie I–III według klasyfikacji TNM), określoną na podstawie prawidłowo przeprowadzonej diagnostyki wstępnej, celowe jest zastosowanie równoczesnej CHT (schematem z wyboru jest skojarzenie cisplatyny i etopozydu) oraz RT klatki piersiowej. Jednoczesna RCHT w porównaniu z sekwencyjnym stosowaniem obu metod zwiększa szansę wyleczenia lub uzyskania długotrwałej remisji z wydłużeniem przeżycia, jednak kosztem nasilenia ostrych odczynów popromiennych [87]. Jeżeli RT nie można rozpocząć równocześnie z CHT, należy dążyć do jej rozpoczęcia nie później niż jednocześnie z 2. cyklem CHT [88]. Zastosowanie jednoczesnej RT nie powinno zmniejszyć należnej intensywności CHT [88, 90].

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

Napromieniany obszar obejmuje zmianę pierwotną i zajęte przerzutami okoliczne węzły chłonne, a także obszar sąsiednich niezmiennych węzłów chłonnych. Obecnie zaleca się RT konwencjonalnie frakcjonowaną w dawce 60–66 Gy w 30–33 frakcjach lub hiperfrakcjonowaną (45 Gy w 2 frakcjach po 1,5 Gy dziennie przez 3 tygodnie; minimalny odstęp między frakcjami — 6 godzin). Zaleca się stosowanie nowoczesnych technik RT (podobnie do NDRP) [87].

Wyniki badania III fazy wskazują, że zastosowanie RT klatki piersiowej (30 Gy — 10 frakcji) po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi na CHT u chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania wydłuża czas do progresji choroby i zwiększa wskaźnik dwuletniego przeżycia (odpowiednio 13% i 3%) [89]. Korzyści dotyczą przede wszystkim chorych, u których rozsiew jest ograniczony do narządów klatki piersiowej. Wymienione obserwacje uzasadniają rozważanie RT klatki piersiowej także u chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania po uzyskaniu odpowiedzi na CHT.

U chorych z postacią ograniczoną (stopnie I–III) i rozległą (stopień IV), u których uzyskano odpowiedź w wyniku RCHT lub CHT, elektrywna RT mózgowia pozwala uzyskać zmniejszenie ryzyka przerzutów do mózgu i wydłużenie czasu przeżycia [90, 91].

### Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne w DRP stosuje się bardzo rzadko — można je rozważać jedynie u chorych w stopniu T1N0M0 i u niektórych chorych w stopniu T2N0M0 (mniej niż 5% wszystkich chorych na DRP). Leczenie chirurgiczne poprzedza się pełną oceną zasięgu nowotworu (w tym — mediastinoskopia). Jeżeli rozpoznanie DRP ustalono śródoperacyjnie i istnieje możliwość radykalnego wycięcia zmiany, usuwa się płuca i wykonuje radykalną limfadenektomię (pneumonektomia nie jest zalecana, ponieważ rozległy zabieg może utrudnić późniejszą CHT). Leczenie chirurgiczne powinno być zawsze uzupełniane pełną CHT (4–6 cykli), a w przypadku obecności przerzutów w węzłach chłonnych należy dodatkowo rozważyć RT. We wszystkich przypadkach stosuje się elektywną RT mózgowia [92].

Leczenie chirurgiczne (wycięcie zmian przetrwałych po uzyskaniu częściowej odpowiedzi w następstwie CHT) stosuje się także u wybranych chorych z postacią mieszaną (DRP i NDRP) [92].

### Drobnokomórkowy rak płuca

#### — leczenie chorych z nawrotem

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

U chorych z nawrotem DRP po upływie przynajmniej 3 miesięcy od zakończenia CHT, która spowodowała obiektywną odpowiedź, można podjąć próbę ponownego zastosowania pierwotnego schematu. U chorych bez odpowiedzi na pierwszorazowe leczenie lub z remisją trwającą krócej niż 3 miesiące szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie drugiej linii (np. schemat CAE lub CAV po wcześniejszym zastosowaniu schematu cisplatyny i etopozydu) jest niewielka. W przypadku dobrego stanu sprawności można zastosować topotekan w monoterapii (1,5 mg/m<sup>2</sup> dożylnie — dzień 1.–5., co 21 dni) [85].

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

Liczba cykli CHT drugiej linii zależy od tolerancji leczenia i uzyskanych obiektywnych korzyści. W wybranych przypadkach stosuje się paliatywną RT.

### Rekomendacje

- U większości chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stopniach I–III należy stosować jednoczesną radiochemioterapię lub — w przypadku przeciwwskazań do jednoczesnej radiochemioterapii — kolejno chemioterapię i radioterapię (I, A).
- U chorych na drobnokomórkowego raka płuca należy stosować schemat chemioterapii złożony z cisplatyny i etopozydu (I, A).

- Chirurgiczne leczenie chorych na drobnokomórkowego raka płuca można rozważać jedynie w przypadku zaawansowania w stopniach T1–2N0 (III, A).
- U chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stopniach I–III z odpowiedzią na radiochemioterapię lub chemioterapię należy stosować elektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (w dawce 25 Gy w 10 frakcjach, rozpoczęcie leczenia w ciągu 2–5 tygodni od zakończenia radiochemioterapii lub chemioterapii) (I, A).
- U chorych na drobnokomórkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania należy zastosować chemioterapię, a w przypadku uzyskania odpowiedzi rozważyć elektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (I, A) oraz — u wybranych chorych — napromienianie klatki piersiowej (I, B).
- Przed rozpoczęciem napromieniania ośrodkowego układu nerwowego celowe jest wykonanie badania rezonansu magnetycznego mózgu (II, B).
- Postępowanie u chorych z nawrotem zależy od charakterystyki klinicznej oraz korzyści uzyskanych podczas pierwotnego leczenia (możliwości — chemioterapia drugiej linii, paliatywna radioterapia lub opieka objawowa) (II, A).

### Obserwacja po leczeniu

U chorych na raka płuca leczonych z założeniem radykalnym obserwacja ma na celu wczesne wykrycie nawrotu choroby, powikłań leczenia oraz niezależnego pierwotnego nowotworu. Wyniki prospektywnego badania z losowym doбором chorych nie wykazały różnic pod względem przeżycia chorych, którzy po resekcji miąższu płucnego w stopniach zaawansowania I–III byli obserwowani z wykorzystaniem badania TK klatki piersiowej wykonywanym w odstępach 3-, 6- i 12-miesięcznych [93]. Nie ma wskazań do aktywnego poszukiwania bezobjawowych przerzutów w innych narządach (jama brzuszna, mózg, kości) [94]. Schemat badań kontrolnych u chorych leczonych paliatywnie powinien uwzględniać indywidualną sytuację kliniczną. Interesującym rozwiązaniem, potencjalnie zwiększającym skuteczność badań kontrolnych w porównaniu z ich tradycyjną formą, jest elektroniczne zgłaszanie objawów przez chorych [95].

### Rekomendacje

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



## Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Charakterystyka epidemiologiczna i patomorfologiczna

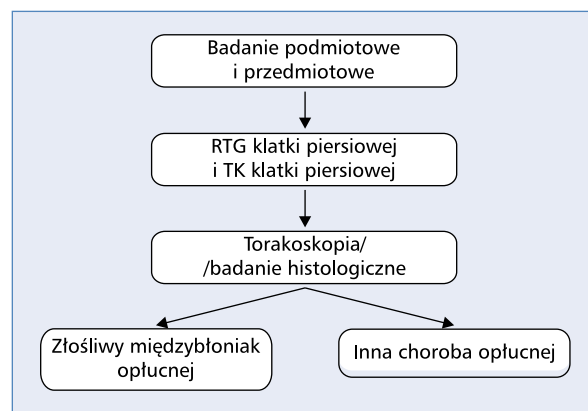
Złośliwy międzybłoniak opłucnej jest najczęstszym nowotworem pierwotnym opłucnej i wywodzi się z komórek submezotelialnych, które wyściełają opłucną oraz osierdzie. Z powodu dużych problemów diagnostycznych, zwłaszcza w różnicowaniu, do niedawna trudno było określić rzeczywistą częstość występowania tego nowotworu. Postęp diagnostyki patomorfologicznej (szczególnie wprowadzenie metod IHC) pozwala obecnie na ustalenie rozpoznania z większą pewnością [97]. Rozpoznawanie i leczenie chorych na międzybłoniaka należy prowadzić w ośrodkach o dużym doświadczeniu w tej dziedzinie. W ostatnich latach międzybłoniak opłucnej jest w Polsce przyczyną około 250 zgonów rocznie [1]. Średni wiek zachorowania wynosi około 60 lat.

Od czasu wprowadzenia bardziej precyzyjnych kryteriów diagnostycznych notuje się wzrost zachorowalności (wcześniej dużą część międzybłoniaków opłucnej uznawano za przerzuty opłucnowe gruczolakoraka o nieustalonym umiejscowieniu ogniska pierwotnego). Wspomniana tendencja wynika również z rzeczywistego wzrostu zachorowalności, spowodowanego istniejącym do niedawna dużym narażeniem na działanie azbestu (w przeszłości stosowanego masowo w budownictwie, przemyśle tekstylnym, stoczniowym oraz samochodowym). Bezpośredni kontakt z azbestem można udowodnić u około 70–80% chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Największe ryzyko dotyczy osób zatrudnionych w kopalniach azbestu i ich rodzin zamieszkałych w pobliżu złóż tego minerału, a także osób bezpośrednio narażonych na działanie azbestu podczas wieloletniej pracy w przemyśle stoczniowym [97].

W utkaniu histologicznym występują komponenty nabłonka i mięsaka. Najczęstszy jest typ nabłonkowy (ok. 55%), w którym rokowanie jest nieco lepsze niż w pozostałych. Rzadszy jest typ mieszany (ok. 30%), a najrzadziej (ok. 15%) występuje typ mięsakowaty, cechujący się szczególnie agresywnym przebiegiem [98].

### Diagnostyka

Diagnostyka obejmuje rozpoznanie zmian w opłucnej, potwierdzenie ich nowotworowego charakteru, różnicowanie z przerzutami innego nowotworu i ocenę zasięgu. W tym celu konieczna jest ścisła współpraca patologa, radiologa i klinicysty. Należy także uzyskać odpowiednią objętość materiału w celu przeprowadzenia badań IHC (ryc. 5). U większości chorych międzybłoniak jest rozpoznawany w stadium zaawansowania miejscowego i regionalnego (przerzuty w odległych narządach występują względnie rzadko).



Rycina 5. Zasady postępowania diagnostycznego w złośliwym międzybłoniaku opłucnej. RTG — rentegografia; TK — tomografia komputerowa

### Badanie podmiotowe

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

### Badanie przedmiotowe

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

### Badania obrazowe

Wynik konwencjonalnego badania RTG klatki piersiowej może być jedynie podstawą podejrzenia międzybłoniaka. Niezbędną metodą obrazowania międzybłoniaka (zwłaszcza w ocenie zasięgu i stopnia naciekania ściany klatki piersiowej oraz osierdzia i przepony) jest badanie TK. U nielicznych chorych, którzy potencjalnie kwalifikują się do potencjalnie doszczętnego leczenia chirurgicznego, pomocne może być wykonanie badania MR. Badanie PET-TK nie ma zastosowania poza sytuacjami, w których rozważane jest leczenie o założeniu doszczętnym [98]. Wykonanie wcześniejszej pleurodezy znacząco utrudnia interpretację wyników badania PET-TK.

Do najczęściej występujących objawów radiograficznych należą:

- pogrubienie opłucnej;
- guzowata masa na powierzchni opłucnej;
- wysięk opłucnowy;
- naciekanie ściany klatki piersiowej;
- naciekanie osierdzia;
- naciekanie przepony.

### Diagnostyka patomorfologiczna

W diagnostyce patomorfologicznej zasadnicze znaczenie ma odróżnienie złośliwego międzybłoniaka od ła-

godnych rozrostów międzybłonka i innych nowotworów złośliwych, a także określenie jego typu histologicznego (nabłonkowy, mieszany lub mięsakowaty). Rozpoznanie ustala się na podstawie oceny histologicznej i badań IHC (ocena swoistych białek w komórkach międzybłonka — kalretynina, wimentyna, cytokeratyna, mezotelina, trombomodulina, osteopontyna), z uwzględnieniem informacji klinicznych [96, 99]. Materiał do badania histopatologicznego uzyskuje się najczęściej za pomocą torakoskopii, przy czym podczas zabiegu należy pobrać wiele wycinków z podejrzanych zmian w opłucnej. Międzybłonka opłucnej nie należy rozpoznawać wyłącznie na podstawie cytologicznego badania płynu wysiękowego lub materiału uzyskanego przy użyciu biopsji cienkoigłowej [96, 97].

### Ocena zaawansowania

W ocenie zaawansowania złośliwego międzybłonka opłucnej obowiązuje klasyfikacja UICC z 2017 roku (tab. 6, 7) [19].

### Leczenie

Chorzy na złośliwego międzybłonka opłucnej powinni być leczeni wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach o dużym doświadczeniu w tej dziedzinie i możliwości stosowania wszystkich metod diagnostyki i leczenia (chirurgia, RT i CHT).

Radykalne leczenie chirurgiczne jest możliwe jedynie w postaci nabłonkowej w stopniach zaawansowania I, II i III (bez cechy N2), po starannej kwalifikacji obejmującej ocenę stanu sprawności, zasięgu nowotworu i współwystępowania innych chorób (zwłaszcza chorób układu sercowo-naczyniowego). Przed ewentualnym zakwalifikowaniem do radykalnego leczenia konieczne jest wykonanie mediastinoskopii [100, 101]. Doszczętność resekcji można osiągnąć za pomocą pneumonektomii zewnątrzopłucnowej (wycięcie płuca oraz opłucnej płucnej i ściennej) oraz usunięcia połowy przepony i osierdzia z ich rekonstrukcją. Alternatywnym postępowaniem jest pleurektomia i dekortykacja (resekcja z oszczędzeniem płuca — usunięcie opłucnej z wycięciem lub bez wycięcia części przepony i osierdzia). W obu przypadkach najczęściej wykonuje się wycięcie węzłów chłonnych śródpiersia. Wybór metody leczenia chirurgicznego jest przedmiotem kontrowersji — pneumonektomia zewnątrzopłucnowa wydaje się bardziej uzasadniona u chorych z mniejszym ryzykiem nawrotu oraz z bardzo dobrym lub dobrym stanem sprawności i nieobecnością innych chorób o istotnym znaczeniu klinicznym, ale jest postępowaniem znacznie bardziej obciążającym [101]. U części chorych poddanych radykalnej resekcji stosuje się uzupełniającą CHT i RT, ale wartość tych metod nie została dotychczas jednoznacznie zweryfikowana.

**Tabela 6. Ocena zaawansowania złośliwego międzybłonka opłucnej (UICC, 2016) [19]**

Cecha	Charakterystyka
<b>Guz pierwotny</b>	
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego
T1	Zajęcie opłucnej ściennej po jednej stronie z naciekaniami lub bez naciekania opłucnej trzewnej, śródpiersiowej, przeponowej
T2	Zajęcie opłucnej ściennej po jednej stronie z przynajmniej jedną spośród niżej wymienionych cech: — naciekanie mięszu płuca — naciekanie mięśni przepony
T3	Guz potencjalnie resekcyjny; zajęcie opłucnej po jednej stronie z przynajmniej jedną spośród niżej wymienionych cech: — naciekanie wewnętrznej powięzi klatki piersiowej — naciekanie tkanki tłuszczowej śródpiersia — pojedyncze ognisko wnikania w tkanki miękkie ściany klatki piersiowej — naciekanie osierdzia bez przekraczania jego pełnej grubości
T4	Guz technicznie nieresekcyjny; zajęcie opłucnej po jednej stronie z przynajmniej jedną spośród niżej wymienionych cech: — rozlane lub wieloogniskowe naciekanie tkanek miękkich ściany klatki piersiowej — naciekanie żebra — naciekanie przechodzące przez przeponę na otrzewną — naciekanie struktur śródpiersia — bezpośrednie naciekanie przeciwległej opłucnej — naciekanie kręgosłupa — naciekanie pełnej grubości osierdzia — obecność komórek nowotworowych w płynie osierdziowym — naciekanie mięśnia sercowego — naciekanie splotu barkowego
<b>Węzły chłonne</b>	
NX	Przerzuty w węzłach chłonnych nie mogą być ocenione
N0	Nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych
N1	Przerzuty obecne w jednym lub wielu węzłach chłonnych wewnątrzopłucnych, wnęki płuca lub węzłach chłonnych śródpiersia po tej samej stronie
N2	Przerzuty obecne w węzłach chłonnych po stronie przeciwnej, nadobojczykowych i/lub okolicy mięśni pochyłych po tej samej lub przeciwnej stronie
<b>Przerzuty</b>	
M0	Przerzuty w odległych narządach nieobecne
M1	Przerzuty w odległych narządach obecne

**Tabela 7. Stopnie zaawansowania złośliwego międzybłoniaka opłucnej (UICC, 2016) [19]**

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

Do paliatywnych zabiegów zapobiegających gromadzeniu się wysięku nowotworowego należą pleurektomia lub pleurodeza (najlepiej z użyciem talku). Wyniki badania z losowym doбором chorych wykazały lepszą miejscową kontrolę wysięku w jamie opłucnej po zastosowaniu pleurektomii wideotorakoskopowej, ale postępowanie to nie ma wpływu na czas całkowitego przeżycia [102].

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

Największą skuteczność w międzybłoniaku wykazują niektóre antymetabolity (pemetreksed, gemcytabina i raltytreksed) oraz cisplatyna, doksorubicyna i winorelbina. Najbardziej skuteczny jest schemat złożony z cisplatyny ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) i pemetreksedu ( $500 \text{ mg/m}^2$ ) — oba leki w 1. dniu cyklu powtarzanego co 3 tygodnie [103]. Ocena odpowiedzi na CHT wymaga stosowania zmodyfikowanych kryteriów RECIST, co wynika z płaszczyznowego charakteru zmian w międzybłoniaku i częstego współwystępowania wysięku w jamie opłucnej. Wybrani chorzy (dobry stan sprawności, brak utrwalonych następstw wcześniejszego leczenia) mogą odnieść krótkotrwałą korzyść z CHT drugiej linii (np. winorelbina, doksorubicyna, gemcytabina) [104].

Wyniki badań z losowym doбором chorych wskazują, że dodanie leków antyangiogennych — bewacyzumabu [105] lub nintedanibu [106] — zwiększa skuteczność CHT z zastosowaniem cisplatyny i pemetreksedu. Oba leki nie są dotychczas w Polsce refundowane w leczeniu chorych na międzybłoniaka opłucnej.

Radioterapię w międzybłoniaku stosuje się:

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

Rozwój technik RT, a zwłaszcza wprowadzenie napromieniania z modulacją intensywności dawki (IMRT,

*intensity modulated radiation therapy*), zwiększył precyzję i bezpieczeństwo leczenia i umożliwił stosowanie wyższych dawek. W efekcie doprowadziło to do zmniejszenia ryzyka nawrotu miejscowego nowotworu po leczeniu chirurgicznym i nieznacznej poprawy wskaźników przeżycia. Zastosowanie nowoczesnej RT można rozważać w ramach leczenia skojarzonego (pooperacyjna RT oraz CHT) [107].

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

#### Obserwacja po leczeniu

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

#### Rekomendacje

- Standardowym badaniem obrazowym w przypadku podejrzenia złośliwego międzybłoniaka opłucnej jest tomografia komputerowa klatki piersiowej (IV, A).
- Podstawą rozpoznania złośliwego międzybłoniaka opłucnej powinien być wynik badania histologicznego materiału (liczne wycinki) pobranego podczas torakoskopii oraz oceny immunohistochemicznej markerów swoistych dla międzybłoniaka (IV, A).
- W przypadku rozpoznania złośliwego międzybłoniaka opłucnej konieczne jest określenie jego typu histologicznego (IV, A).
- U chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej w stopniach I–III po wykluczeniu obecności cechy N2 należy rozważyć możliwość wykonania doszczętniej resekcji. Jeżeli nie jest to możliwe, postępowanie chirurgiczne ma na celu opanowanie gromadzenia się wysięku w opłucnej (pleurodeza lub dekortykacja) (II, B).
- U chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej w zaawansowanym stadium należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (schemat zawierający cisplatynę i pemetreksed) (I, A).
- U wybranych chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej w zaawansowanym stadium można rozważyć zastosowanie chemioterapii II linii (II, B).
- U chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej należy rozważyć zastosowanie radioterapii w ramach skojarzonego leczenia z udziałem chirurgii i chemioterapii. Radioterapia może być również rozważana w leczeniu paliatywnym (II, B).

#### Złośliwe nowotwory śródpiersia

##### Charakterystyka epidemiologiczna

Nowotwory śródpiersia występują rzadko (poniżej 1,5% wszystkich nowotworów) [1]. U dorosłych najczęstsze są grasiczaki i raki grasicy, a u dzieci nowotwory

pochodzenia nerwowego. U dorosłych nowotwory śródpiersia lokalizują się najczęściej w jego przedniej części, a u dzieci — w tylnej.

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

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

#### Pierwotne nowotwory grasicy

Pierwotne nowotwory grasicy wywodzą się z komórek nabłonkowych i cechują się proliferacją limfocytów T o różnym nasileniu. Nowotwory grasicy — w odróżnieniu od chłoniaków i nowotworów zarodkowych — cechuje zwykle względnie powolny rozwój. U około połowy chorych obecne są objawy ogólne (przeważnie objawy zespołów paranowotworowych) [108]. Najczęściej występuje miastenia (ok. 30% chorych), rzadziej niedokrwistości aplastyczne, neuropatie i zaburzenia układu odporności. Grasiczaki przebiegające z objawami miastenii cechują się lepszym rokowaniem (prawdopodobnie z uwagi na wcześniejsze rozpoznanie) [109, 110].

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

#### Diagnostyka

Cele diagnostyki obejmują ustalenie rozpoznania i określenie zasięgu choroby. Złożoność nowotworów śródpiersia sprawia, że konieczna jest współpraca wielu specjalistów (radiodiagnosta, patomorfolog, pneumonolog, torakochirurg i onkolog oraz — w przypadku współwystępowania miastenii — neurolog).

Oprócz badania podmiotowego i przedmiotowego (w tym — oceny w kierunku objawów paranowotworowych) należy wykonać badanie TK klatki piersiowej (w obrazie radiograficznym w przednim śródpiersiu widoczny jest najczęściej okrągły lub owalny cień o wyraźnych granicach). Dodatkowo należy wykonać oznaczenia markerów surowiczych (AFP — alfa-fetoproteina i beta-HCG — podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny łożyskowej) w celu różnicowania z nowotworami zarodkowymi. Z powodu niewielkiej częstości występowania przerzutów w narządach odległych, badanie PET-TK ma ograniczone zastosowanie [110].

#### Diagnostyka patomorfologiczna

Konieczność wykonania biopsji zależy od wyniku badań obrazowych i stanu klinicznego (np. charakterystyczne zmiany w TK kwalifikujące się do doszczętnego wycięcia u chorych z miastenią nie wymagają wstępnej

biopsji, w pozostałych przypadkach należy pobrać materiał) [111].

Obecna klasyfikacja WHO uwzględnia morfologię komórek nabłonkowych grasicy oraz liczbę limfocytów T i wyróżnia 6 typów grasiczaków o różnym rokowaniu [112]:

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

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

#### Ocena zaawansowania

Najczęściej wykorzystywana klasyfikacja zaawansowania nowotworów grasicy uwzględnia stopień naciekania i obecność przerzutów (tab. 8–10) [112].

#### Leczenie

Leczenie chorych na nowotwory grasicy powinno być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach o udokumentowanym doświadczeniu, dysponujących wszystkimi możliwościami terapeutycznymi. Podstawową metodą leczenia w stopniach I i II jest doszczętność wycięcie, które u wybranych chorych uzupełnia się RT i/lub CHT [113]. U chorych z miastenią przed zabiegiem należy ocenić stan neurologiczny (ryzyko przełomu miastenicznego).

Leczenie chirurgiczne polega na doszczętnym makro- i mikroskopowo wycięciu grasicy i tkanki tłuszczowej przedniego śródpiersia z dostępu przez sternotomię i cięcie szyjne (metody mniej inwazyjne — np. wideotorakoskopy — są mniej skuteczne).

**Tabela 8. Klasyfikacja stopnia zaawansowania grasiczaków według Masaoki [112]**

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

Tabela 9. Ocena zaawansowania (TNM) nowotworów grasicy (UICC, 2016) [18]

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

Tabela 10. Stopnie zaawansowania nowotworów grasicy (UICC, 2016) [19]

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

Chorzy po doszczętnym wycięciu grasiczaków w I stopniu zaawansowania nie wymagają uzupełniającej RT lub CHT. Pooperacyjną RT należy rozważyć w grasiczakach w stopniu zaawansowania IIB i o typie histologicznym B2 lub B3 (pozostali chorzy w II stopniu zaawansowania nie wymagają RT). Pooperacyjna RT jest rutynowym postępowaniem w grasiczakach o zaawansowaniu w stopniach III i IVA oraz w przypadku niedoszczętnego wycięcia. Całkowita dawka RT wynosi 45–50 Gy po wycięciu doszczętnym oraz 50–54 Gy po niedoszczętnym, z podwyższeniem dawki do 60–66 Gy na okolicę o prawdopodobnej obecności przetrwałego nowotworu. Obszar napromieniany powinien obejmować łożę po grasicy z odpowiednim marginesem. W raku

grasicy uzupełniającą RT (50–54 Gy z podwyższeniem do 60–66 Gy w obszarze zagrożonym wznową) stosuje się w stopniach zaawansowania II–IVA [113, 114]. Zaleca się stosowanie nowoczesnych technik RT — podobnych jak w raku płuca.

W stadium zaawansowania miejscowego (stopnie III i IVA) wskazane jest skojarzone leczenie obejmujące wstępną CHT, resekcję (możliwą wówczas u 50–70% chorych) i uzupełniającą RT [113, 115]. U chorych, którzy nie kwalifikują się do doszczętnego wycięcia, zastosowanie znajduje RCHT [115].

Grasiczaki wykazują względnie wysoką chemiowrażliwość (70–100% obiektywnych odpowiedzi) — CHT stosuje się w skojarzeniu z leczeniem miejscowym lub jako jedyną metodę [116]. Najczęściej wykorzystuje się następujące schematy:

- CAP — cisplatyna 50 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* — dzień 1.  
doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* — dzień 1.  
cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* — dzień 1.  
cykle co 21 dni
- ADOC — cisplatyna 50 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* — dzień 1.  
doksorubicyna 40 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* — dzień 1.  
winkrystyna 0,6 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* — dzień 3.  
cyklofosfamid 700 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* — dzień 4.  
cykle co 21 dni
- PE — cisplatyna 60 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* — dzień 1.  
etopozyd 120 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* — dzień 1., 2. i 3.  
cykle co 21 dni

### Obserwacja po leczeniu

U chorych poddanych radykalnemu leczeniu (resekcja z lub bez leczenia uzupełniającego) z powodu nowotworu grasicy w stopniu I lub II pierwsze badanie TK klatki piersiowej należy wykonać po 3 miesiącach, a następnie co 12 miesięcy przez pierwsze 5 lat, później zaś co 2 lata. U chorych leczonych z powodu grasiczaków w stopniu III lub IVA oraz raka grasicy badania TK należy powtarzać co 6 miesięcy przez 2 lata, a następnie co 12 miesięcy. Wskazane jest prowadzenie obserwacji przez przynajmniej 10 lat [113].

### Inne nowotwory śródpiersia

Zarodkowe nowotwory śródpiersia w 90% dotyczą mężczyzn i dzielą się na nasieniaki i nienasieniaki (u kobiet — odpowiednio — rozrodczaki i nowotwory zarodkowe inne niż rozrodczaki). Najczęściej są umiejscowione w przedniej części śródpiersia (najczęstsze — poza gonadami — umiejscowienia nowotworów zarodkowych). Objawy zarodkowych nowotworów śródpiersia występują wcześniej niż w grasiczakach. Rokowanie chorych na zarodkowe nowotwory śródpiersia jest gorsze niż w przypadku tych samych nowotworów umiejscowionych w gonadach. Leczeniem z wyboru jest CHT (schematy z cisplatyną) i resekcja przetrwałych zmian; u części chorych z rozpoznaniem nasieniaka wykorzystuje się również RT [118, 119].

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

Podstawą metodą postępowania w nowotworach śródpiersia pochodzenia mezenchymalnego jest również leczenie chirurgiczne [119].

### Rekomendacje

- Standardowym badaniem obrazowym w przypadku podejrzenia nowotworu śródpiersia jest tomografia komputerowa klatki piersiowej (IV, A).
- Podstawą rozpoznania w nowotworach śródpiersia są badanie histologiczne materiału pobranego za pomocą biopsji gruboigłowej uzupełnione badaniami immunohistochemicznymi (IV, A).
- Postępowanie w nowotworach grasicy zależy od możliwości przeprowadzenia doszczętnej resekcji (IV, A).
- Wskazaniem do pooperacyjnej radioterapii w nowotworach grasicy jest stopień zaawansowania klinicznego IIB i typ histopatologiczny B2 i B3 oraz stopień zaawansowania III i IVA, a także niedoszczętny zabieg (IV, A).
- Wskazaniem do pooperacyjnej radioterapii w raku grasicy jest stopień zaawansowania II lub wyższy (IV, A).

- W nowotworach grasicy o zaawansowaniu miejscowym należy rozważyć przedoperacyjną chemioterapię lub chemioterapię w skojarzeniu z radioterapią (IV, A).
- Chemioterapia ma zastosowanie w uogólnionych nowotworach grasicy oraz nowotworach zarodkowych śródpiersia (IV, A).
- Postępowanie w zarodkowych nowotworach śródpiersia polega na stosowaniu chemioterapii oraz resekcji przetrwałych zmian (w niektórych sytuacjach należy również rozważyć radioterapię) (IV, A).

### Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Olasek P, Czauderna K, Didkowska J. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 2016: <http://onkologia.org.pl/publikacje>.
2. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011; 365(5): 395–409, doi: [10.1056/NEJMoa1102873](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873), indexed in Pubmed: [21714641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21714641/).
3. Pedersen JH, Rzyman W, Veronesi G, et al. Recommendations from the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) regarding computed tomography screening for lung cancer in Europe. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017; 51(3): 411–420, doi: [10.1093/ejcts/ezw418](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw418), indexed in Pubmed: [28137752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28137752/).
4. Ouderkerk M, Devaraj A, Vliegenhart R, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol*. 2017; 18(12): e754–e766, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30861-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30861-6), indexed in Pubmed: [29208441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29208441/).
5. Rzyman W, Didkowska J, Dziedzic R, et al. Consensus statement on a screening programme for the detection of early lung cancer in Poland. *Adv Respir Med*. 2018; 86(1): 53–74, doi: [10.5603/ARM.2018.0009](https://doi.org/10.5603/ARM.2018.0009), indexed in Pubmed: [29490422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490422/).
6. De Koning HJ, van der Aalst K, ten Haaf K, et al. Effect of volume CT lung cancer screening: mortality results of the NELSON randomised controlled population-based screening trial. 19th WCLC 2018; PL02.05.
7. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(9): 1243–1260, doi: [10.1097/JTO.0000000000000630](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630), indexed in Pubmed: [26291008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26291008/).
8. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *Lancet*. 2005; 366(9494): 1385–1396, doi: [10.1016/s0140-6736\(05\)67569-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67569-1).
9. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*. 2018; 13(3): 323–358, doi: [10.1016/j.jtho.2017.12.001](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.12.001), indexed in Pubmed: [29396253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29396253/).
10. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2014; 25(9): 1681–1690, doi: [10.1093/annonc/mdu145](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu145), indexed in Pubmed: [24718890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24718890/).
11. Uguen A, De Braekeleer. ROS1 fusions in cancer: a review. *Future Oncol*. 2016; 12(16): 1911–1928, doi: [10.2217/fon-2016-0050](https://doi.org/10.2217/fon-2016-0050), indexed in Pubmed: [27256160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27256160/).
12. Scholl LM, Aisner DL, Varella-Garcia M, et al. Multi-institutional oncogenic driver mutation analysis in lung adenocarcinoma: the Lung Cancer Mutation Consortium experience. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(5): 768–777, doi: [10.1097/JTO.0000000000000516](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000516), indexed in Pubmed: [25738220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25738220/).
13. MacMahon M, Naidich P, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017; 284(1): 228–243, doi: [10.1148/radiol.2017161659](https://doi.org/10.1148/radiol.2017161659), indexed in Pubmed: [28240562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28240562/).
14. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 45(5): 787–798, doi: [10.1093/ejcts/ezu028](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu028), indexed in Pubmed: [24578407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24578407/).
15. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer. *Chest*. 2013; 143(5): 142–165, doi: [10.1378/chest.12-2353](https://doi.org/10.1378/chest.12-2353).
16. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax*. 2013; 68: 1–44.

17. Szlubowski A, Herth FJ, Soja J, et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in non-small-cell lung cancer restaging verified by the transcervical bilateral extended mediastinal lymphadenectomy — a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010; 37(5): 1180–1184, doi: [10.1016/j.ejcts.2009.11.014](https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.11.014), indexed in Pubmed: [20022759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022759/).
18. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the stage grouping in forthcoming 8th edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016; 11(1): 39–51, doi: [10.1016/j.jtho.2015.09.009](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009).
19. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (ed.) *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition. John Wiley & Sons, Inc, Oxford 2016.
20. 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. *Chest* 2013; 143 (Suppl): 1665–1905.
21. Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax*. 2010; 65(Suppl 3): 1–27, doi: [10.1136/thx.2010.145938](https://doi.org/10.1136/thx.2010.145938), indexed in Pubmed: [20940263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20940263/).
22. McElroy PJ, Choong A, Jordan E, et al. Outcome of surgery versus radiotherapy after induction treatment in patients with N2 disease: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Thorax*. 2015; 70(8): 764–768, doi: [10.1136/thoraxjnl-2014-206292](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206292), indexed in Pubmed: [25967753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25967753/).
23. Rosen JE, Keshava HB, Yao X, et al. The natural history of operable non-small cell lung cancer in the National Cancer Database. *Ann Thorac Surg*. 2016; 101(5): 1850–1855, doi: [10.1016/j.athoracsur.2016.01.077](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.01.077), indexed in Pubmed: [27041452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27041452/).
24. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer*. 2005; 49(1): 25–33, doi: [10.1016/j.lungcan.2005.01.001](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2005.01.001), indexed in Pubmed: [15949587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15949587/).
25. Yan TD, Black D, Bannon PG, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(15): 2553–2562, doi: [10.1200/JCO.2008.18.2733](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.2733), indexed in Pubmed: [19289625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19289625/).
26. Petrella F, Spaggiari L. The smaller the better: a new concept in thoracic surgery? *Lancet Oncol*. 2016; 17(6): 699–700, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30049-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30049-3), indexed in Pubmed: [27160476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160476/).
27. Louie AV, Palma DA, Dahele M, et al. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons. *Radiother Oncol*. 2015; 114(2): 138–147, doi: [10.1016/j.radonc.2014.11.036](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.036), indexed in Pubmed: [25497873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25497873/).
28. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet*. 1998; 352(9124): 257–263, indexed in Pubmed: [9690404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9690404/).
29. Le Pechoux C. Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data. *Oncologist*. 2011; 16(5): 672–681, doi: [10.1634/theoncologist.2010-0150](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0150), indexed in Pubmed: [21378080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21378080/).
30. Billiet CH, Decaluwe H, Peeters S, et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2014; 110(1): 3–8, doi: [10.1016/j.radonc.2013.08.011](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.08.011), indexed in Pubmed: [24100149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24100149/).
31. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26(21): 3552–3559, doi: [10.1200/JCO.2007.13.9030](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9030), indexed in Pubmed: [18506026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18506026/).
32. Lim E, Harris G, Patel A, et al. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol*. 2009; 4(11): 1380–1388, doi: [10.1097/JTO.0b013e3181b9ecca](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181b9ecca), indexed in Pubmed: [19861907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861907/).
33. Baas P, Belderbos JSA, van den Heuvel A. Chemoradiation therapy in non-small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol*. 2011; 23(2): 140–149, doi: [10.1097/CCO.0b013e31828341eed6](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e31828341eed6), indexed in Pubmed: [21178617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21178617/).
34. 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(8): 1573–1588, doi: [10.1093/annonc/mdv187](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv187), indexed in Pubmed: [25897013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897013/).
35. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer. *Chest*. 2013; 143(5): 314–340, doi: [10.1378/chest.12-2360](https://doi.org/10.1378/chest.12-2360).
36. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(13): 2181–2190, doi: [10.1200/JCO.2009.26.2543](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2543), indexed in Pubmed: [20351327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20351327/).
37. Jassem J. The role of radiotherapy in lung cancer: where is the evidence? *Radiother Oncol*. 2007; 83(2): 203–213, doi: [10.1016/j.radonc.2007.04.004](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.04.004), indexed in Pubmed: [17482301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17482301/).
38. Miller ED, Fisher JL, Haglund KE, et al. The addition of chemotherapy to radiation therapy improves survival in elderly patients with stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2018; 13(3): 426–435, doi: [10.1016/j.jtho.2017.11.135](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.11.135), indexed in Pubmed: [29326090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29326090/).
39. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: DOI: [10.1056/NEJMoa1809697](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697).
40. Moeller B, Balagamwala EH, Chen A, et al. Palliative thoracic radiation therapy for non-small cell lung cancer: 2018 update of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2018; doi.org/10.1016/j.prro.2018.02.009.
41. 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. *Br Med J*. 1995; 311(7010): 899–909, doi: [10.1136/bmj.311.7010.899](https://doi.org/10.1136/bmj.311.7010.899), indexed in Pubmed: [7580546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7580546/).
42. Burdett S, Stephens R, Stewart L, 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(28): 4617–4625, doi: [10.1200/JCO.2008.17.7162](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.7162), indexed in Pubmed: [18678835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18678835/).
43. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(11): 847–857, doi: [10.1093/jnci/djk196](https://doi.org/10.1093/jnci/djk196), indexed in Pubmed: [17551145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17551145/).
44. Pujol JL, Barlesi F, Daurès JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? *Lung Cancer*. 2006; 51(3): 335–345, doi: [10.1016/j.lungcan.2005.11.001](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2005.11.001), indexed in Pubmed: [16478643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16478643/).
45. Scagliotti GV, Parikh P, Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26(21): 3543–3551, doi: [10.1200/JCO.2007.15.0375](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0375), indexed in Pubmed: [18506025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18506025/).
46. Quoix E, Zalcmán G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 378(9796): 1079–1088, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60780-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60780-0), indexed in Pubmed: [21831418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21831418/).
47. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292(4): 470–484, doi: [10.1001/jama.292.4.470](https://doi.org/10.1001/jama.292.4.470), indexed in Pubmed: [15280345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15280345/).
48. Rossi A, Chiodini P, Sun JM, et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2014; 15(11): 1254–1262, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70402-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70402-4), indexed in Pubmed: [25232001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25232001/).
49. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(3): 247–255, doi: [10.1016/S1470-2045\(12\)70063-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70063-3), indexed in Pubmed: [22341744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22341744/).
50. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2010; 11(6): 521–529, doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70112-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70112-1), indexed in Pubmed: [20493771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20493771/).
51. Haaland B, Tan PS, de Castro G, et al. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol*. 2014; 9(6): 805–811, doi: [10.1097/JTO.0000000000000156](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000156), indexed in Pubmed: [24787964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24787964/).
52. Haspinger ER, Agostoni F, Torri V, et al. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015; 94(2): 213–227, doi: [10.1016/j.critrevonc.2014.11.005](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.11.005), indexed in Pubmed: [25523487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25523487/).
53. Yang JCH, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015; 16(2): 141–151, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71173-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71173-8), indexed in Pubmed: [25589191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25589191/).
54. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations.

- J Clin Oncol. 2018; 36(22): 2244–2250, doi: [10.1200/JCO.2018.78.7994](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.7994), indexed in Pubmed: [29864379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29864379/).
55. 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(2): 113–125, doi: [10.1056/NEJMoa1713137](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137), indexed in Pubmed: [29151359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29151359/).
  56. Ramalingam SS, Belani CP. Antiangiogenic agents in the treatment of non-small cell lung cancer: reality and hope. *Curr Opin Oncol*. 2010; 22(2): 79–85, doi: [10.1097/CCO.0b013e328335a583](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328335a583), indexed in Pubmed: [20009926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20009926/).
  57. Rossi A. Cetuximab and non-small-cell lung cancer: end of the story? *Lancet Oncol*. 2013; 14(13): 1251–1253, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70498-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70498-4), indexed in Pubmed: [24231626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24231626/).
  58. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371(23): 2167–2177, doi: [10.1056/NEJMoa1408440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440), indexed in Pubmed: [25470694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25470694/).
  59. 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(9): 829–838, doi: [10.1056/NEJMoa1704795](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795), indexed in Pubmed: [28586279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28586279/).
  60. Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371(21): 1963–1971, doi: [10.1056/NEJMoa1406766](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406766), indexed in Pubmed: [25264305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25264305/).
  61. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1823–1833, doi: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774), indexed in Pubmed: [27718847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718847/).
  62. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. CheckMate 026 Investigators. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017; 376(25): 2415–2426, doi: [10.1056/NEJMoa1613493](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613493), indexed in Pubmed: [28636851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28636851/).
  63. Socinski MA, Jotte RM, Capuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2288–2301.
  64. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(22): 2078–2092, doi: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005), indexed in Pubmed: [29658856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658856/).
  65. Haanen JB, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(Suppl 4): iv119–iv142, doi: [10.1093/annonc/mdx225](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225), indexed in Pubmed: [28881921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881921/).
  66. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1001/jamaoncol.2018.3923](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923), indexed in Pubmed: [30242316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30242316/).
  67. Hanna N, Shepard FA, Fosella FV, 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: 1585–1547.
  68. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(11): 1836–1843, doi: [10.1200/JCO.2008.17.5844](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.5844), indexed in Pubmed: [19273711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19273711/).
  69. Tan DSW, Yom SS, Tsao MS, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Consensus Statement on Optimizing Management of EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Status in 2016. *J Thorac Oncol*. 2016; 11(7): 946–963, doi: [10.1016/j.jtho.2016.05.008](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.008), indexed in Pubmed: [27229180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27229180/).
  70. Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, et al. AURA3 Investigators. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2017; 376(7): 629–640, doi: [10.1056/NEJMoa1612674](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674), indexed in Pubmed: [27959700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959700/).
  71. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368(25): 2385–2394, doi: [10.1056/NEJMoa1214886](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886), indexed in Pubmed: [23724913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23724913/).
  72. Camidge D, Kim H, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018, doi: [10.1056/nejmoa1810171](https://doi.org/10.1056/nejmoa1810171).
  73. Shaw AT, Kim TM, Crinó L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(7): 874–886, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30339-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30339-X), indexed in Pubmed: [28602779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28602779/).
  74. Planchard D, Besse B, Groen HJM i wsp. An open-label phase 2 trial of dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated *BRAF* V600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2016; 17: 984–993.
  75. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(2): 143–155, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70586-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70586-2), indexed in Pubmed: [24411639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24411639/).
  76. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(2): 123–135, doi: [10.1056/NEJMoa1504627](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627), indexed in Pubmed: [26028407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028407/).
  77. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(17): 1627–1639, doi: [10.1056/NEJMoa1507643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643), indexed in Pubmed: [26412456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412456/).
  78. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389(10066): 255–265, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X), indexed in Pubmed: [27979383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979383/).
  79. Herbst R, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016; 387(10027): 1540–1550, doi: [10.1016/s0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01281-7).
  80. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004; 100(12): 2613–2621, doi: [10.1002/cncr.20308](https://doi.org/10.1002/cncr.20308), indexed in Pubmed: [15197804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15197804/).
  81. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(12): 1823–1829, doi: [10.1097/JTO.0b013e31826aec2b](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31826aec2b), indexed in Pubmed: [23154554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23154554/).
  82. Palma DA, Salama JK, Lo SS, et al. The oligometastatic state — separating truth from wishful thinking. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014; 11(9): 549–557, doi: [10.1038/nrclinonc.2014.96](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.96), indexed in Pubmed: [24958182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24958182/).
  83. 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. *J Clin Oncol*. 2012; 30(14): 1692–1698, doi: [10.1200/jco.2011.40.4905](https://doi.org/10.1200/jco.2011.40.4905).
  84. Pujol JL, Carestia L, Daurès JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer*. 2000; 83(1): 8–15, doi: [10.1054/bjoc.2000.1164](https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1164), indexed in Pubmed: [10883661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10883661/).
  85. Popat S, O'Brien M. Chemotherapy strategies in the treatment of small cell lung cancer. *Anticancer Drugs*. 2005; 16(4): 361–372, indexed in Pubmed: [15746572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15746572/).
  86. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 377. doi: [10.1056/nejmoa1809064](https://doi.org/10.1056/nejmoa1809064).
  87. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22(23): 4837–4845, doi: [10.1200/JCO.2004.01.178](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.01.178), indexed in Pubmed: [15570087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15570087/).
  88. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24(7): 1057–1063, doi: [10.1200/JCO.2005.02.9793](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.9793), indexed in Pubmed: [16505424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16505424/).
  89. Slotman BJ, van Tinteren H, O'Praag J, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015; 385(9962): 36–42, doi: [10.1016/s0140-6736\(14\)61085-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61085-0).
  90. Slotman BJ, Faivre-Finn C, Kramer GW, et al. EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357(7): 664–672, doi: [10.1056/NEJMoa071780](https://doi.org/10.1056/NEJMoa071780), indexed in Pubmed: [17699816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17699816/).
  91. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms. Results of an international phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol*. 2009; 27(1): 78–84, doi: [10.1200/JCO.2008.17.0746](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.0746), indexed in Pubmed: [19047288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19047288/).
  92. Schneider BJ, Saxena A, Downey RJ. Surgery for early-stage small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011; 9(10): 1132–1139, doi: [10.6004/jnccn.2011.0094](https://doi.org/10.6004/jnccn.2011.0094), indexed in Pubmed: [21975913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21975913/).



93. McMurry TL, Stukenborg GJ, Kessler LG, et al. More frequent surveillance following lung cancer resection is not associated with improved survival. *Ann Surg.* 2018; 268: 632–639.
94. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, et al. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy. *Chest.* 2013; 143(5): e437S–e454S, doi: [10.1378/chest.12-2365](https://doi.org/10.1378/chest.12-2365).
95. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, et al. Randomized trial comparing a web-mediated follow-up with routine surveillance in lung cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109(9): 1–8, doi: [10.1093/jnci/djx029](https://doi.org/10.1093/jnci/djx029), indexed in Pubmed: [28423407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28423407/).
96. Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2013; 137(5): 647–667, doi: [10.5858/arpa.2012-0214-OA](https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0214-OA), indexed in Pubmed: [22929121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22929121/).
97. Robinson BWS, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet.* 2005; 366(9483): 397–408, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)67025-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67025-0), indexed in Pubmed: [16054941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16054941/).
98. Nowak AK, Armato SG, Ceresoli GL, et al. Imaging in pleural mesothelioma: a review of imaging research presented at the 9th International Meeting of the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer.* 2010; 70(1): 1–6, doi: [10.1016/j.lungcan.2010.05.016](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.05.016), indexed in Pubmed: [20541834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20541834/).
99. Greillier L, Baas P, Welch JJ, et al. Biomarkers for malignant pleural mesothelioma. *Mol Diagn Ther.* 2008; 12(6): 375–390, doi: [10.1007/bf03256303](https://doi.org/10.1007/bf03256303), indexed in Pubmed: [19035624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19035624/).
100. Rice D, Rusch V, Pass H, et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. *J Thorac Oncol.* 2011; 6(8): 1304–1312, doi: [10.1097/JTO.0b013e3182208e3f](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182208e3f), indexed in Pubmed: [21847060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21847060/).
101. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 135(3): 620–626, doi: [10.1016/j.jtcvs.2007.10.054](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.10.054), indexed in Pubmed: [18329481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18329481/).
102. Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, et al. MesoVATS Collaborators. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2014; 384(9948): 1118–1127, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)60418-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60418-9), indexed in Pubmed: [24942631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24942631/).
103. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003; 21(14): 2636–2644, doi: [10.1200/JCO.2003.11.136](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.11.136), indexed in Pubmed: [12860938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12860938/).
104. Muers M, Stephens R, Fisher P, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *The Lancet.* 2008; 371(9625): 1685–1694, doi: [10.1016/s0140-6736\(08\)60727-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60727-8).
105. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 387(10026): 1405–1414, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01238-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01238-6), indexed in Pubmed: [26719230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719230/).
106. Grosso F, Steele N, Novello S, et al. Nintedanib plus pemetrexed/cisplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: phase II results from the randomized, placebo-controlled LUME-Meso trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35(31): 3591–3600, doi: [10.1200/JCO.2017.72.9012](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.9012), indexed in Pubmed: [28892431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28892431/).
107. Cao C, Tian D, Manganas C, et al. Systematic review of trimodality therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Cardiothorac Surg.* 2012; 1(4): 428–437, doi: [10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.07](https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.07), indexed in Pubmed: [23977533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23977533/).
108. Evoli A, Lancaster E. Paraneoplastic disorders in thymoma patients. *J Thorac Oncol.* 2014; 9(Suppl 2): S143–S147, doi: [10.1097/JTO.0000000000000300](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000300), indexed in Pubmed: [25396312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25396312/).
109. de Jong WK, Blaauwgeers JLG, Schaapveld M, et al. Thymic epithelial tumours: a population-based study of the incidence, diagnostic procedures and therapy. *Eur J Cancer.* 2008; 44(1): 123–130, doi: [10.1016/j.ejca.2007.11.004](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.11.004), indexed in Pubmed: [18068351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18068351/).
110. Weis CA, Yao X, Deng Y, et al. Contributors to the ITMIG Retrospective Database. The impact of thymoma histotype on prognosis in a worldwide database. *J Thorac Oncol.* 2015; 10(2): 367–372, doi: [10.1097/JTO.0000000000000393](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000393), indexed in Pubmed: [25616178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25616178/).
111. Marx A, Ströbel P, Badve SS, et al. ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. *J Thorac Oncol.* 2014; 9(5): 596–611, doi: [10.1097/JTO.0000000000000154](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000154), indexed in Pubmed: [24722150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24722150/).
112. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer.* 1981; 48(11): 2485–2492, doi: [10.1002/1097-0142](https://doi.org/10.1002/1097-0142), indexed in Pubmed: [7296496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7296496/).
113. Falkson CB, Bezjak A, Darling G, et al. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(7): 911–919, doi: [10.1097/jto.0b013e3181a4b8e0](https://doi.org/10.1097/jto.0b013e3181a4b8e0), indexed in Pubmed: [19557895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19557895/).
114. Patel S, MacDonald OK, Nagda S, et al. Evaluation of the role of radiation therapy in the management of malignant thymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82(5): 1797–1801, doi: [10.1016/j.ijrobp.2011.03.010](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.03.010), indexed in Pubmed: [21596484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21596484/).
115. Kashima J, Okuma Y, Murata H, et al. Chemoradiotherapy for unresectable cases of thymic epithelial tumors: a retrospective study. *J Thorac Dis.* 2017; 9(10): 3911–3918, doi: [10.21037/jtd.2017.08.133](https://doi.org/10.21037/jtd.2017.08.133), indexed in Pubmed: [29268401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29268401/).
116. Girard N. Chemotherapy and targeted agents for thymic malignancies. *Exp Rev Anticancer Ther.* 2014; 12(5): 685–695, doi: [10.1586/era.12.29](https://doi.org/10.1586/era.12.29).
117. Detterbeck F. Towards a TNM based prognostic classification for thymic tumors. *J Thorac Oncol.* 2011; 6(Suppl 2): 68–69.
118. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol.* 2002; 20(7): 1864–1873, doi: [10.1200/JCO.2002.07.062](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.07.062), indexed in Pubmed: [11919246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11919246/).
119. Den Bakker MA, Marx A, Mukai K, et al. Mesenchymal tumours of the mediastinum. *Virchows Arch.* 2015; 467: 501–517.