

Renata Langfort<sup>1</sup>, Maciej Krzakowski<sup>2</sup>, Dariusz M. Kowalski<sup>2</sup>, Rafał Krenke<sup>3</sup>,  
Tadeusz Orłowski<sup>4</sup>, Witold Rzyman<sup>5</sup>, Bartosz Wasąg<sup>6, 7</sup>

<sup>1</sup>Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>4</sup>Klinika Chirurgii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

<sup>5</sup>Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>6</sup>Katedra i Zakład Biologii i Genetyki Medycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>7</sup>Laboratorium Genetyki Klinicznej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

## Stanowisko ekspertów dotyczące leczenia uzupełniającego osimertynibem chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji nowotworu

Expert opinion on adjuvant treatment with osimertinib in patients with non-small cell lung carcinoma after radical tumor resection

### Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Langfort R, Krzakowski M, Kowalski DM, et al. Expert opinion on adjuvant treatment with osimertinib in patients with non-small cell lung carcinoma after radical tumor resection. *Oncol Clin Pract.* 2023; 19. DOI: 10.5603/OCP.2023.0018.

Należy cytować wersję pierwotną.

### Wprowadzenie

Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych w Polsce i odpowiada za około 18% zgonów u kobiet i 26% u mężczyzn [1]. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi 80–85% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca. Poprawa skuteczności leczenia chorych na NDRP ma ważne znaczenie dla zmniejszenia łącznej bezwzględnej liczby zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Rozpoznanie NDRP we wczesnych stopniach zaawansowania umożliwia podjęcie radykalnej resekcji, która jest najskuteczniejszą metodą leczenia. Odzwierciedleniem są wskaźniki 5-letnich przeżyć, które dla stopni zaawansowania I–III wynoszą odpowiednio: I — 73–90%, II — 56–65% i III — 12–41% [2]. Leczenie chirurgiczne pozwala osiągnąć znacząco lepsze wyniki niż uzyskiwane przy zastosowaniu innych metod, ale nie zapewnia wyleczenia wszystkim chorym. Przyczyną jest pojawienie się nawrotów miejscowych i przerzutów odległych, których częstość występowania (25–50%)

zależy od stopnia zaawansowania nowotworu oraz innych czynników [3]. Powyższe dane stanowią uzasadnienie dla stosowania uzupełniającego leczenia chorych z NDRP poddawanych doszczętej resekcji. Systemowe leczenie uzupełniające polegało do niedawna wyłącznie na stosowaniu chemioterapii z wykorzystaniem schematów zawierających pochodne platyny (3–4 cykle). Potwierdzeniem wartości uzupełniającej chemioterapii były wyniki metaanalizy LACE (*lung adjuvant cisplatin evaluation*). Zastosowanie chemioterapii wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 11% i zwiększeniem prawdopodobieństwa przeżycia 5-letniego o 5,3% [4]. Uzupełniająca chemioterapia pooperacyjna jest obecnie zalecana u chorych po resekcji NDRP w stopniach zaawansowania II i III, natomiast radioterapia uzupełniająca jedynie w przypadku niedoszczętnego wycięcia nowotworu [5].

Przełomowe odkrycia ostatnich dwóch dekad — obejmujące identyfikację swoistych celów molekularnych w komórkach NDRP, ocenę ekspresji na komórkach nowotworowych cząsteczek blokujących

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Renata Langfort, prof. IGIChP, Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, e-mail: renata.langfort@gmail.com

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 4: 235–247. Copyright © 2023 Via Medica, ISSN 2450–1646, e-ISSN 2450–6567

przeciwnowotworową aktywność limfocytów T oraz wprowadzenie odpowiednio ukierunkowanych leków — znacząco poprawiły rokowanie u chorych z miejscowo zaawansowanym (stopień IIIB) i uogólnionym (stopień IV) NDRP. Wymienione leki są bardziej skuteczne i związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych w porównaniu z chemioterapią. Jedną z najważniejszych grup stanowią kolejne generacje inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) związanej z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) [6]. Wykazanie skuteczności działania TKI-EGFR u chorych z zaawansowanym NDRP w naturalny sposób zrodziło pytanie o możliwość zastosowania tych leków w leczeniu uzupełniającym u chorych w stopniu zaawansowania I–IIIA poddanych radykalnej resekcji chirurgicznej. W celu wyjaśnienia tego zagadnienia zaplanowano i przeprowadzono wielośrodkowe badanie trzeciej fazy, w którym oceniono skuteczność leczenia adiuwantowego za pomocą ozymertynibu (ADAURA, *Adjuvant Therapy for EGFR Mutant Early-Stage NSCLC*). Najwyższa jakość badania (kontrolowane placebo, randomizacja, metoda podwójnie ślepej próby) pozwoliła na uzyskanie wiarygodnych i przekonujących wyników, które mają wyjątkowo ważne znaczenie dla praktyki klinicznej. W grupie chorych z zaawansowaniem II–IIIA, u których potwierdzono w materiale pooperacyjnym obecność aktywującej mutacji w genie *EGFR*, leczenie ozymertynibem wiązało się ze znacznym zwiększeniem odsetka chorych, którzy przeżyli 24 miesiące bez nawrotu choroby (ozymertynib — 90% wobec placebo — 44%) [7]. Podobny wynik uzyskano dla szerszej grupy o stopniu zaawansowania IB–IIIA (odpowiednio — 89% i 49%) [8].

Jednoznaczne wyniki badania ADAURA stanowiły uzasadnienie dla wydania w grudniu 2020 roku pozytywnej opinii Agencji Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) dotyczącej stosowania ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym chorych na NDRP o morfologii gruczolakoraka lub NDRP z przeważającym komponentem raka gruczolowego poddanych radykalnej resekcji, u których potwierdzono obecność mutacji w genie *EGFR*. Pozytywna decyzja została również wydana przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w kwietniu 2021 roku.

Od 1 stycznia 2023 roku Narodowy Fundusz Zdrowia wprowadził refundację leczenia ozymertynibem w wyższym wskazaniu w ramach programu B.6. „Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej”.

W niniejszym dokumencie przedstawiono cztery kluczowe aspekty warunkujące uzyskanie pozytywnego efektu terapeutycznego po uzupełniającym leczeniu ozymertynibem chorych na gruczolakoraka lub NDRP z przeważającym komponentem raka gruczolowego poddanych resekcji chirurgicznej, takie jak:

- 1) leczenie chirurgiczne oraz zabezpieczenie materiału operacyjnego do dalszych badań;

- 2) ocena patomorfologiczna materiału operacyjnego;
- 3) identyfikacja mutacji aktywujących w genie *EGFR*;
- 4) zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego ozymertynibem w okresie pooperacyjnym.

## Leczenie chirurgiczne chorych z NDRP. Zabezpieczenie materiału operacyjnego do dalszych badań

Resekcja mięszu płuca jest leczeniem z wyboru u chorych na NDRP w I, II i wybranych chorych w III stopniu zaawansowania choroby, u których stan czynnościowy układu oddechowego oraz sercowo-naczyniowego pozwalają na przeprowadzenie radykalnego zabiegu. Rekomendowanym typem zabiegu u chorych w I–IIIA stopniu zaawansowania, którzy kwalifikują się do leczenia chirurgicznego, jest lobektomia.

Mniejsza resekcja niż lobektomia jest wskazana jedynie u osób z ograniczonymi rezerwami oddechowymi lub z innymi chorobami towarzyszącymi, które nie pozwalają na wykonanie rozleglejszego zabiegu. Zgodnie z zaleceniami *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), każda resekcja anatomiczna powinna być uzupełniona o usunięcie odpowiednich stacji węzłów chłonnych wneki i śródpiersia [9]. Wpływ rozległości limfadenektomii na wyniki leczenia chirurgicznego nie został ostatecznie ustalony, ale bardziej rozległe wycięcie układu chłonnego pozwala na pełniejsze określenie pooperacyjnego zaawansowania nowotworu i ułatwia kwalifikację do uzupełniającego leczenia [9, 10].

Regionalne węzły dla raka płuca obejmują 14 stacji węzłowych zlokalizowanych nad przeponą, w klatce piersiowej oraz węzły pod mięśniem pochyłym szyi i nadobojczykowe.

Materiał pooperacyjny powinien zawierać przynajmniej 6 węzłów chłonnych obejmujących 3 węzły śródpiersiowe (N2), w tym węzły rozwidlenia tchawicy (podostrogowe) oraz 3 węzły wneki i wewnątrzplucne (N1).

Wymagana liczba usuniętych węzłów wiąże się z oceną radykalności resekcji.

Główne zasady radykalnej resekcji raka płuca przedstawiono w tabeli 1.

Zasady przekazania materiału pooperacyjnego do badania patomorfologicznego

Materiał pooperacyjny przekazywany do jednostki diagnostyki patomorfologicznej (JDP) wymaga odpowiedniego zabezpieczenia umożliwiającego dobre utwalenie materiału oraz dołączenia prawidłowo wypełnionego skierowania.

Materiał obejmujący płat, płaty, płuco lub fragment płuca oraz węzły chłonne należy umieścić w plastikowych

Tabela 1. Zasady radykalnej resekcji raka płuca

Zasady radykalnej resekcji raka płuca
Usunięcie guza nowotworowego (lobektomia, bilobektomia, rzadziej pneumonektomia lub resekcja subpłatowa) wraz z regionalnym układem chłonnym
Wykonanie blokowej resekcji w przypadkach naciekania przez nowotwór przylegających struktur tkankowych z oznakowaniem brzegów odcięcia chirurgicznego istotnych do oceny mikroskopowej radykalności zabiegu
Wykonanie limfadenektomii obejmującej minimum 6 węzłów chłonnych: węzły (N1) i śródpiersia (N2) z oznaczeniem węzła chłonnego położonego najwyżej w śródpiersiu w odniesieniu do guza

naczyniach jednorazowego użytku przeznaczonych do tego celu, spełniających wymogi wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (IVD, *in vitro diagnostics*), dostosowanych do wielkości pobranego materiału i umożliwiających prawidłowe utrwalenie.

Wymaganym utrwalczem jest 10% roztwór buforowanej formaliny o obojętnym pH (7,2–7,4). W zależności od zasad ustalonych z JDP dotyczących przesyłania materiału do oceny patomorfologicznej możliwe jest również przekazywanie nieutrwalonego materiału natychmiast po pobraniu.

Resekowany i zabezpieczony materiał musi być dostarczony do JDP **przed upływem 72 godzin** od zakończenia zabiegu operacyjnego, najlepiej w ciągu 48 godzin [11–13].

Elementy tkankowe o istotnym znaczeniu dla oceny stopnia zaawansowania i radykalności zabiegu (np. fragment osierdzia, przepony, ściany klatki piersiowej) lub zmiany, które mogą być trudne do znalezienia w trakcie opracowywania materiału przez patomorfologa (np. guzki typu matowej szyby) — powinny być oznaczone w sposób umożliwiający identyfikację i właściwe pobranie wycinków do oceny mikroskopowej [11, 12].

Każdy pobrany węzeł chłonny danej stacji przesyłany do badania patomorfologicznego należy umieszczać w odrębnym pojemniku. Dotyczy to zwłaszcza rozfragmentowanego materiału, z uwagi na ryzyko nieprawidłowego określenia liczby usuniętych węzłów chłonnych [14].

Dołączone skierowanie na badanie patomorfologiczne powinno zawierać wszystkie dane pozwalające na identyfikację chorego i przesyłanego materiału. Niezbędne są informacje dotyczące typu wykonanego zabiegu, rodzaju pobranego materiału, daty i godziny jego pobrania oraz umieszczenia w utrwalczu. Konieczne są również dane kliniczne dotyczące aktualnej choroby, lokalizacji zmiany, przebytych chorób, zwłaszcza onkologicznych, z uwzględnieniem rozpoznania patomorfologicznego i przebytego leczenia [11–13].

W zależności od zasad przyjętych w ośrodku, możliwe jest umieszczenie na skierowaniu informacji o konieczności przekazania materiału do oceny stanu genu *EGFR*, w przypadku spełnienia wymaganych kryteriów kwalifikacyjnych do uzupełniającego leczenia ozymertynibem.

Zasady kierowania materiału operacyjnego do badania występowania mutacji w genie *EGFR*

U chorych z rozpoznaniem w materiale pooperacyjnym pierwotnym rakiem gruczołowym płuca lub inną postacią morfologiczną NDRP z przewagą utkania gruczolakoraka ( $\geq 50\%$ ) i spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ozymertynibem (stopień zaawansowania choroby IB–IIIA, radykalny zabieg chirurgiczny R0) należy oznaczyć stan genu *EGFR*. Procedura kierowania na badanie stanu genu *EGFR* może być zróżnicowana, co wynika z odmiennych rozwiązań organizacyjnych przyjętych w poszczególnych jednostkach. Możliwe rozwiązania obejmują kierowanie na badanie stanu genu *EGFR* przez:

- chirurga, który operował chorego, wraz z dołączoną zgodą na wykonanie badania genetycznego lub informacją o jej wyrażeniu przez chorego, uzyskaną przy przyjęciu do szpitala;
- wyznaczoną osobę, odpowiedzialną za analizę wyników wszystkich badań patomorfologicznych w ośrodku torako-chirurgicznym, wraz z dołączoną zgodą na wykonanie badania genetycznego lub informacją o jej wyrażeniu przez chorego, uzyskaną przy przyjęciu do szpitala;
- patomorfologa oceniającego materiał pooperacyjny, o ile informacja o konieczności wykonania oceny mutacji w genie *EGFR* została umieszczona na skierowaniu na badanie patomorfologiczne.

### Ocena patomorfologiczna materiału operacyjnego u chorych kwalifikowanych do leczenia ozymertynibem

Badanie patomorfologiczne materiału operacyjnego pochodzącego od chorych z rakiem płuca ma na celu określenie jego postaci morfologicznej i stopnia zróżnicowania histologicznego oraz ocenę czynników prognostycznych, stopnia zaawansowania nowotworu (pTNM, *tumor, nodes, metastasis*) i doszczętności zabiegu chirurgicznego.

Niezbędnym warunkiem ustalenia rozpoznania patomorfologicznego jest przestrzeganie zasad obejmujących

wstępne opracowanie materiału oraz fazę diagnostyki patomorfologicznej zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Patologów (PTPat) i standardami akredytacyjnymi opracowanymi dla JDP przez PTPat w 2021 roku we współpracy z Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia [11–13].

Ocena makroskopowa i mikroskopowa materiału pooperacyjnego

Materiał pooperacyjny przekazany do JDP wymaga wstępnego opracowania, pozwalającego na odpowiednie utrwalenie i przygotowanie do pobrania wycinków.

Makroskopowa ocena obejmuje badanie guza nowotworowego z podaniem trzech rozmiarów w milimetrach, określeniem dokładnej lokalizacji w stosunku do oskrzeli i opłucnej, odległości od brzegów odcięcia oskrzela i naczyń oraz od opłucnej płucnej. Znaczenie dla stopnia zaawansowania choroby ma również ocena obwodowego miąższu płuca pod kątem istnienia niedodmy i zapalenia z określeniem ich rozległości oraz występowania dodatkowych zmian guzkowych [11, 15–18].

Liczba wycinków, które należy pobrać do badania mikroskopowego, zależy od rodzaju nadesłanego materiału i wielkości zmiany. Ze względu na heterogenność raków płuca — zwłaszcza gruczołowych — wskazane jest stosowanie zasady pobierania 1 wycinek/1 cm guza [15, 16]. Guzy średnicy do 3 cm, które w badaniu tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej są opisywane jako guzki typu matowej szyby (*ground glass nodule*, GGN) lub guzki typu matowej szyby z konsolidacją, sugerujące możliwość rozrostu odpowiednio przedinwazyjnego raka gruczołowego (AIS, *adenocarcinoma in situ*) lub z minimalnym naciekaniami (MIA, *minimally invasive adenocarcinoma*) wymagają przebadania całej zmiany.

Należy pobrać materiał zarówno ze wszystkich miejsc, które mają znaczenie dla określenia stopnia zaawansowania nowotworu, jak i z okolic stanowiących brzegi chirurgicznej resekcji i — jeśli jest istotne — również marginesu obejmującego brzeg resekcji z guzem [15–18].

W materiale obejmującym płat, płaty lub płuco istotne jest znalezienie i ocena węzłów chłonnych okolicy brzegu oskrzelowo-naczyniowego i wewnątrzplucnych (stacja N1) [16–18].

Klasyfikacja patomorfologiczna raka gruczołowego (gruczolakoraka) płuca

Ponad 50% raków niedrobnokomórkowych stanowią raki gruczołowe. Komponent gruczolakoraka występuje również w NDRP o utkaniu gruczołowo-płaskonabłonkowym (*adenosquamous carcinoma*), które stanowią 2–3% wszystkich raków płuca. Może pojawiać się zarówno w tak zwanych rakach pleomorficznych (*pleomorphic carcinoma*) (około 1%), jak i w rakach wielkokomórkowych

neuroendokrynnych złożonych. Kryteria rozpoznania poszczególnych postaci morfologicznych raka płuca ściśle określa klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), aktualnie obowiązująca 5. edycja z 2021 roku (*Thoracic Tumours*) [19].

Rozpoznanie patomorfologiczne raka gruczołowego płuca obejmuje uwzględnienie wszystkich komponentów morfologicznych występujących w jego utkaniu oraz określenie stopnia zróżnicowania histologicznego (G, *grading*).

Rozpoznanie mikroskopowe gruczolakoraków płuca opiera się na:

- stwierdzeniu morfologicznych cech różnicowania gruczołowego (występowanie brodawek, struktur drobnobrodawkowych, zrazikowych widocznych w standardowym badaniu H+E)

i/lub

- występowaniu śluzu w komórkach nowotworowych wykrywanego badaniem histochemicznym (np. muckykarmin)

i/lub

- stwierdzeniu ekspresji markerów immunohistochemicznych różnicowania gruczołowego (TTF-1, napsin A) [19].

Zasady określenia stopnia złośliwości gruczolakoraków płuca odnoszą się do postaci nieśluzowych i uwzględniają dominujący typ utkania morfologicznego oraz komponent postaci uznanej za źle zróżnicowaną — drobnobrodawkowej, litej, o wzorcu zlewających się struktur gruczołowych (*complex glandular pattern*). W pojęciu tym mieszczą się gruczolakoraki o budowie zawierającej struktury tak zwane sitowate oraz drobnowcewkowe, beleczkowe często uwięzione we włóknistym podścielisku [20].

W ocenie stopnia zaawansowania raka istotne znaczenie ma ocena naciekania opłucnej. W związku z tym, w rakach zlokalizowanych obwodowo, przylegających do opłucnej, niezbędne jest wykonanie badania dodatkowego wybarwiającego włókna sprężyste (np. metoda EvG — *elastic van Gieson*), umożliwiającego dokładną ocenę relacji nowotworu do błon sprężystych opłucnej, określenie ewentualnego naciekania opłucnej płucnej (tab. 2). Badanie uwidacznia również naczynia krwionośne, co ułatwia identyfikację zatorów nowotworowych w świetle naczyń [21].

System klinicznej (cTNM) i patomorfologicznej (pTNM) oceny stopnia zaawansowania raka płuca

Wybór optymalnej opcji terapeutycznej dla chorych na raka płuca wymaga dokładnego określenia stadium zaawansowania choroby opartego na systemie klasyfikacji (8. edycja), który obejmuje trzy istotne elementy: — T (*tumor*) — określenie wielkości nowotworu i jego lokalizacji względem struktur anatomicznych (tab. 3);

Tabela 2. Ocena mikroskopowa naciekania opłucnej [21]

Cecha	Definicja
PL0	Nie stwierdzono naciekania opłucnej płucnej Nowotwór jest oddzielony od opłucnej mięszmem płuca lub nie przekracza blaszki sprężystej opłucnej płucnej
PL1	Nacieki nowotworowe przekracza blaszkę sprężystą opłucnej płucnej
PL2	Nacieki nowotworowe obejmuje całą grubość opłucnej płucnej, przekracza jej powierzchnię
PL3	Nacieki nowotworowe wnika w opłucną ścienną lub zajmuje ścianę klatki piersiowej

Tabela 3. Ocena pierwotnego raka płuca (cecha T)

Cecha	Definicja	
Tx	Pierwotny guz nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym	
T0	Nie stwierdza się obecności pierwotnego guza	
Tis	Rak przedinwazyjny ( <i>in situ</i> )	
T1	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszmem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania głównych oskrzeli	
T1a(mi)	Rak gruczołowy z minimalnym naciekaniami (MIA)	Pojedynczy guz ( $\leq 3$ cm) o przeważającym utkaniu tapetującym z komponentem inwazyjnym $\leq 5$ mm w największym wymiarze, bez martwicy, naciekania opłucnej, opłucnej, wypełnienia światła pęcherzyków (STAS)
T1a	Guz o największym wymiarze $\leq 1$ cm	Również szerzący się powierzchownie, dowolnej wielkości guz, ograniczony wyłącznie do ściany oskrzela, naciekający proksymalnie do głównego oskrzela
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 największym wymiarze przekraczającym 3 cm, ale nie większym niż 5 cm; albo guz wykazujący przynajmniej jedną z wymienionych cech: • zajęcie głównego oskrzela niezależnie od odległości od ostrogi, ale bez zajęcia ostrogi • naciekanie opłucnej płucnej • współistnienie niedodmy lub zapalenia płuca, dochodzące do okolicy wnęki, obejmujące zarówno część lub całe płuco	
T2a	Guz o największym wymiarze przekraczającym 3 cm, ale nie większym niż 4 cm	<ul style="list-style-type: none"> <li>Naciekanie sąsiedniego płata przez szczelinę międzypłatową lub bezpośrednio, jeśli szczelina nie jest wykształcona, chyba że są spełnione kryteria wskazujące na wyższy stopień T</li> <li>Naciekanie tkanki tłuszczowej okolicy wnęki płuca, chyba że są spełnione kryteria wskazujące na wyższy stopień T</li> </ul>
T2b	Guz o największym wymiarze przekraczającym 4 cm, ale nie większym niż 5 cm	
T3	Guz o największym wymiarze przekraczającym 5 cm, ale nie większym niż 7 cm lub guz każdej wielkości naciekający przynajmniej jedną z wymienionych struktur: • ścianę klatki piersiowej (włącznie z guzem szczytu płuca) • żebro/żebra • nerw przeponowy • blaszkę ścienną osierdzia lub stwierdzenie innej dodatkowej zmiany lub zmian guzkowych w tym samym płacie co pierwotny guz	
T4	Guz o największym wymiarze przekraczającym 7 cm lub guz każdej wielkości, który nacieka jakkolwiek z wymienionych struktur: • przeponę, śródpiersie, blaszkę trzewną osierdzia, serce, wielkie naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przelyk, kręgosłup, rozwidlenie tchawicy albo • stwierdzenie innej dodatkowej zmiany lub zmian guzkowych w innym płacie po tej samej stronie co pierwotny guz	Naciekanie tkanki tłuszczowej śródpiersia Określenie „wielkie naczynia” obejmuje: • aortę • żyłę główną górną i dolną • pień tętnicy płucnej • wewnątrzosierdziowe odcinki prawej/lewej tętnicy płucnej • wewnątrzosierdziowe odcinki górnych i dolnych żył płucnych

- N (*nodes*) — ocena stanu węzłów chłonnych;
- M (*metastasis*) — informacja o występowaniu lub nieobecności odległych przerzutów nowotworowych.

Kliniczna (c) i patomorfologiczna (p) klasyfikacja TNM nie różnią się między sobą i opierają się na podobnych założeniach, a ostateczne ustalenie stopnia zaawansowania choroby wymaga korelacji obydwu systemów [2, 22].

#### Dodatkowe cechy morfologiczne wpływające na ocenę wielkości guza — pT

- W odniesieniu do gruczolakoraków nieśluzowych z utkaniem tapetującym 8. edycja klasyfikacji TNM rekomenduje ocenę komponentu inwazyjnego jako odpowiadającą pT z jednoczesnym podaniem całkowitej wielkości zmiany (komponent inwazyjny/całkowita wielkość guza).

W ocenie komponentu inwazyjnego i określeniu wielkości guza (pT) pomocna jest korelacja zmian mikroskopowych z obrazem TK. Badanie TK ułatwia również określenie wielkości guza w przypadkach rozfragmentowania zmiany, trudności w odróżnieniu nieregularnych ognisk budzących podejrzenie dwóch odrębnych ognisk [23].

- Zmiany wieloogniskowe:
  - o podobnej morfologii należy traktować jako odrębne ognisko dodatkowe (satelitarne) lub przerzut (w zależności od lokalizacji);
  - o odmiennej morfologii, różnych komponentach utkania, należy traktować jako odrębne zmiany pierwotne (synchroniczne) i klasyfikować oddzielnie;
  - wieloogniskowy gruczolakorak z ogniskami AIS, MIA, tapetującymi należy klasyfikować, określając największą zmianę i podając liczbę ognisk;
  - gruczolakorak wieloogniskowy o morfologii przypominającej zapalenie (*diffuse pneumonic-type adenocarcinoma*) zwykle charakteryzuje się występowaniem ognisk o utkaniu gruczolakoraka śluzowego lub mieszanego śluzowego i surowiczego (pT3, jeśli

dotyczy jednego płata; pT4, jeśli dotyczy kilku płatów po tej samej stronie, M1a, jeśli dotyczy płatów po przeciwnej stronie).

#### Ocena regionalnych węzłów chłonnych (N)

Ocenę regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) przedstawiono w tabeli 4.

Przerzuty w węzłach chłonnych 10–14 po stronie pierwotnego guza klasyfikuje się jako N1.

Przerzuty ograniczone do stacji węzłowych linii środkowej oraz do węzłów chłonnych śródpiersiowych leżących po stronie raka (stacje 2–9) klasyfikuje się jako N2.

Zajęcie węzłów chłonnych po stronie pierwotnego nowotworu i po stronie przeciwnej w obrębie stacji 1 oraz stacji 2, 4–6, 8–14 po stronie przeciwnej klasyfikuje się jako N3.

Ocena patomorfologiczna węzłów chłonnych wymaga określenia liczby przebadanych węzłów chłonnych danej stacji, wielkości poszczególnych węzłów, oceny stanu torebki węzłów (w tym ewentualnego naciekania przez nowotwór), rozległości przerzutów, wyodrębnienia tak zwanych mikroprzerzutów i izolowanych komórek nowotworowych oraz obecności ognisk martwicy [16, 17]. Zajęcie węzła/węzłów chłonnych przez naciek nowotworowy, tak zwane naciekanie „przez ciągłość” jest traktowane jako przerzut do węzła [2, 22].

Zgodnie z rekomendacjami AJCC TNM, określającymi wymaganą liczbę pobranych węzłów chłonnych istotną do określenia radykalności zabiegu chirurgicznego, konieczne jest znalezienie w materiale operacyjnych obejmującym płat, płaty lub płuco przynajmniej 3 węzłów chłonnych stacji N1.

Mikroprzerzutami określa się ogniska nowotworowe o wielkości od > 0,2 do ≤ 2 mm, które w raporcie badania patomorfologicznego są opisywane jako cecha „mi” [pN(mi)].

Pojedyncze komórki nowotworowe lub ich drobne skupienia, nie większe niż 0,2 mm, które można wykryć w standardowym barwieniu hematoksylina

Tabela 4. Ocena węzłów chłonnych (cecha N)

Cecha	Definicja
Nx	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych
N0	Węzły chłonne bez przerzutów nowotworowych
N1	Przerzuty nowotworowe w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub okolicy wnęki po stronie pierwotnego guza Przerzuty w węzłach chłonnych wewnątrzplucnych, włączając naciekanie węzłów przez ciągłość od strony guza (węzły stacji 10–14)
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza i/lub rozwidlenia tchawicy (węzły stacji 2–9)
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• śródpiersia</li> <li>• lub wnęki po przeciwnej stronie od pierwotnego guza</li> <li>• lub do węzłów szyjnych pod mięśniem pochyłym</li> <li>• lub nadobojczykowych po stronie guza bądź przeciwnej stronie (węzły stacji 1 oraz 2, 4–6 i 8–14 po stronie przeciwnej do guza)</li> </ul>

i eozyina (H + E) lub badaniami immunohistochemicznymi (IHC), stosując głównie cytokeratyny o szerokim spektrum, bądź innymi specjalnymi metodami, na przykład cytometrii przepływowej, molekularnymi, są określane jako izolowane komórki nowotworowe (ITC, *isolated tumor cells*). Stwierdzenie ITC nie wpływa na pogorszenie czasu przeżycia chorych i jest definiowane jako pN0 z informacją o ich występowaniu określoną cechą „i” lub „mol” w zależności od sposobu wykrycia [pN0(i+), pN0(mol+)] [16, 22].

Naciekanie nowotworowe torebki węzłów chłonnych śródpiersia stwierdzane w badaniu mikroskopowym wskazuje na nieradykalny charakter zabiegu chirurgicznego (pR1). Nie zawsze prześledzenie ciągłości torebki jest możliwe i w dużym stopniu zależy od sposobu usunięcia węzłów. O ile limfadenektomia systematyczna pozwala na wycięcie węzłów chłonnych z torebką, to usunięcie fragmentów węzła (tzw. *sampling*) z reguły nie daje możliwości oceny stanu torebki. W rozpoznaniu patomorfologicznym umieszcza się wówczas informację, że „ocena torebki węzła nie jest możliwa, węzeł usunięty we fragmentach”.

#### Ocena przerzutów odległych (M)

Przerzuty odległe obejmują inne — niż guz pierwotny i węzły chłonne śródpiersia — zmiany w obrębie klatki piersiowej i umiejscowione poza klatką piersiową (tab. 5).

Opis cechy pM w raporcie badania patomorfologicznego wymaga potwierdzenia badaniem mikroskopowym.

#### Ocena doszczętności leczenia operacyjnego — cecha R

Ocena doszczętności zabiegu operacyjnego obejmuje każdy brzeg wykonanej resekcji i zależy od rodzaju przeprowadzonego zabiegu. Najczęściej brzeg stanowią: oskrzele/oskrzela, naczynia krwionośne, mięsz płuca, węzły chłonne śródpiersia oraz inne elementy dodatkowo usuniętych tkanek lub narządów. Na radykalność zabiegu składa się również nieobecność komórek nowotworowych w płynie z jamy opłucnowej i/lub osierdziowej pobranym w trakcie torakotomii (PLC, *pleural lavage cytology*).

Doszczętność zabiegu chirurgicznego określa się cechą R (tab. 6) [2, 22, 24].

Wykładnikami radykalnej resekcji są [2, 22]:

- brzegi odcięcia chirurgicznego wolne od nacieku nowotworowego (R0);
- usunięcie regionalnego układu chłonnego obejmujące minimum 6 węzłów chłonnych (N1, N2), w tym węzły rozwidlenia tchawicy;
- nieobecność naciekania nowotworowego poza torebkę węzłów chłonnych.

Cecha R0(un) obejmuje niepewny brzeg odcięcia (*uncertain resection*) i dotyczy:

- ocenianej liczby resekowanych węzłów chłonnych mniejszej od wymaganej (< 6);
- stwierdzenia przerzutów raka w najwyższym resekowanym węzle chłonnym śródpiersia.

Tabela 5. Ocena przerzutów (cecha M)

Cecha	Definicja	
Mx	Brak możliwości oceny przerzutów do odległych narządów	
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych	
M1	Stwierdza się przerzuty odległe	
M1a	Guzek lub guzki przerzutowe w płucu po stronie przeciwnej do ogniska pierwotnego Guzek lub guzki nowotworowe w opłucnej płucnej i ściennej po stronie pierwotnego guza bądź w osierdziu Rozsiew nowotworowy lub wysięk nowotworowy w opłucnej lub osierdziu <sup>1</sup>	Guzek lub guzki umiejscowione w opłucnej płucnej i ściennej po stronie pierwotnego guza niemające związku z ogniskiem pierwotnym
M1b	Pojedynczy przerzut poza klatką piersiową	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Również przerzut do pojedynczego odległego, pozaregionalnego węzła chłonnego</li> <li>• Ognisko przerzutowe poza opłucną ścienną w ścianie klatki piersiowej</li> </ul>
M1c	Liczne przerzuty poza klatką piersiową w jednym lub w wielu narządach	Ognisko przerzutowe niemające kontaktu z guzem pierwotnym płuca, poza opłucną ścienną umiejscowione w przeponie

<sup>1</sup>Płyn w jamie opłucnowej lub osierdziowej, w którym nie stwierdza się komórek raka w badaniu cytologicznym ani domieszki krwi, niebędący wysiękiem należy klasyfikować jako pM0

Tabela 6. Ocena radykalności zabiegu chirurgicznego (cecha R)

Cecha	Definicja
Rx	Ocena doszczętności zabiegu nie jest możliwa
R0	Nie stwierdza się nacieku nowotworowego w brzegach odcięcia, operacja radykalna
R1	Badaniem mikroskopowym stwierdza się nacieki nowotworowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dodatni brzeg odcięcia chirurgicznego<sup>1</sup></li> <li>• nacieki nowotworowe przekracza torebkę resekowanych węzłów chłonnych</li> </ul>
R1(is)	W brzegu chirurgicznym oskrzela stwierdza się nacieki raka <i>in situ</i>
R1(cy+)	W brzegu chirurgicznym nie stwierdza się nacieku raka, komórki raka obecne są w płynie z jamy opłucnej lub osierdzia pobranego w trakcie torakotomii (PLC, <i>pleural lavage cytology</i> )
R2	Makroskopowo w brzegach odcięcia stwierdza się nacieki nowotworowe

<sup>1</sup>Nacieki nowotworowe stwierdzane w brzegach odciętych oskrzeli może występować jako:

- nacieki zajmujący ścianę oskrzela;
- nacieki obejmujący tkankę okołoskrzelową (przydanek oskrzela), również przez ciągłość, szerząc się z pobliskich przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych;
- zatoki z komórek raka w naczyniach limfatycznych śluzówki oskrzela

### Protokół rozpoznania patomorfologicznego

Protokół rozpoznania patomorfologicznego materiału operacyjnego raka gruczołowego płuca powinien zawierać:

- rozpoznanie określające postać morfologiczną raka z uwzględnieniem procentowym poszczególnych komponentów utkania, zwłaszcza uznanych za niżej zróżnicowane;
- podanie kodu ICD-O;
- określenia stopnia zróżnicowania histologicznego raka (G);
- rodzaj nadesłanego materiału;
- opis makroskopowy;
- opis mikroskopowy, uwzględniający również czynniki prognostyczne: obecność zatorów nowotworowych w układzie naczyniowym limfatyczno-krwionośnym, obecność i rozległość martwicy, naciekanie pasm włókien nerwowych, odczyn immunologiczny w podścielisku, odczyn ze strony podścieliska, obecność blizny, szerzenie się nowotworu przestrzeniami powietrznymi (STAS, *spread through airs spaces*);
- ocenę brzegów odcięcia chirurgicznego;
- ocenę marginesów obejmujących odległość nacieku brzegu odcięcia do nacieku nowotworowego;
- ocenę pozostałego mięszu płuca;
- ocenę węzłów chłonnych z uwzględnieniem ewentualnego naciekania torebki;
- opis wykonanych badań dodatkowych (histo- i immunohistochemicznych);
- informację o kwalifikacji do oceny mutacji w genie *EGFR*.

Zakończeniem raportu powinna być ocena patomorfologicznego stopnia zaawansowania nowotworu (pTNM) z dołączeniem dodatkowych istotnych prognostycznie cech pV, pL, pR (pTNLVR) [16, 25].

Wskazane jest dołączenie do raportu rozpoznania patomorfologicznego wyniku badania mutacji w genie *EGFR*.

### Wybór materiału do oceny mutacji w genie *EGFR*

Patomorfolog kwalifikuje materiał do badań metodami biologii molekularnej, wybierając najbardziej miarodajny skrawek zawierający adekwatną liczbę komórek nowotworowych i — o ile możliwe — bez martwicy i innych zmian, które mogą wpływać negatywnie na wynik badania.

Zakwalifikowany materiał z dołączonym opisem rozpoznania patomorfologicznego oraz informacjami, obejmującymi numer wybranego bloczka parafinowego, adekwatność materiału (liczba komórek nowotworowych, liczba komórek w odniesieniu do pozostałych elementów jądrzastych), jest przekazywany do zakładu diagnostyki molekularnej.

### Ocena mutacji aktywujących w genie *EGFR*

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami badania mające na celu identyfikację mutacji w genie *EGFR* oraz analizę stopnia ekspresji białka PD-L1 stanowią podstawę wyboru metody leczenia uzupełniającego u chorych operowanych radykalnie i powinny być wykonywane u wszystkich chorych na NDRP [26]. Jednocześnie wskazuje się na potrzebę identyfikacji rearanżacji w genach *ALK* i *RET* oraz innych — rzadkich — zmian molekularnych, które mogą mieć znaczenie predykcyjne i prognostyczne [27–31].

Stopień ekspresji białka PD-L1 jest określany za pomocą badań immunohistochemicznych. Identyfikację wariantów w genie *EGFR* można natomiast przeprowadzić z wykorzystaniem technik biologii molekularnej metodami ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy



(qPCR, *quantitative polymerase chain reaction*) lub sekwencjonowania kolejnej generacji (NGS, *next generation sequencing*). Wykorzystywane testy powinny wykrywać wszystkie mutacje, które zostały zgłoszone, z częstością wynoszącą przynajmniej 1% w grupie chorych na NDRP, u których stwierdzono obecność wariantu w genie *EGFR* [32].

Badania mające na celu wykrycie delecji w eksonie 19. oraz mutacji punktowych p.L858R w eksonie 21. można przeprowadzić z wykorzystaniem techniki PCR [32]. Obecnie jest dostępnych wiele komercyjnych testów, a sam proces diagnostyczny nie wymaga zaawansowanego sprzętu laboratoryjnego. Zaletą testu PCR może być krótki czas oczekiwania na wynik badania laboratoryjnego oraz stosunkowo niskie koszty analizy. Należy jednak pamiętać, że testy te pozwalają na wykrycie tylko określonych wariantów w genie *EGFR*.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*) NGS należy stosować rutynowo w diagnostyce zaawansowanego NDRP [33]. Metoda pozwala nie tylko na jednoczesną analizę wielu biomarkerów, ale jest również bardzo skutecznym narzędziem pozwalającym na identyfikację wariantów w genie *EGFR*. Wyniki badania przeprowadzonego przez Schrock i wsp. wykazały, że zastosowanie określonej techniki NGS umożliwi wykrycie delecji w eksonie 19. genu *EGFR* w materiale tkankowym, w którym wcześniejsze standardowe metody diagnostyczne nie pozwoliły na identyfikację tych zmian [34]. Kolejna praca tej grupy wykazała wyższą skuteczność techniki w porównaniu z testami PCR w identyfikacji nie tylko delecji w eksonie 19., ale również wariantów w pozostałych eksonach (18., 20. i 21.) genu *EGFR* [35].

Obecnie prowadzone są badania (NCT04302025 i NCT04926831), które koncentrują się na identyfikacji wariantów genetycznych w genach innych niż *EGFR* u chorych operowanych radykalnie. W badaniu NCT04302025 prowadzone są analizy molekularne mające na celu wykrycie rearanżacji genów *ALK*, *NTRK1*, *RET* oraz *ROS1* oraz wariantów punktowych w kodonie V600 genu *BRAF* [36]. W drugim badaniu podstawą włączenia chorych do grupy badanej jest stwierdzenie delecji eksonu 14. (*exon 14 skipping mutation*) lub amplifikacji genu *MET* [37]. Konieczność identyfikacji różnych wariantów genetycznych (mutacji punktowych, delecji, insercji, rearanżacji lub amplifikacji) w wielu genach jest kolejnym argumentem za wykorzystaniem metody NGS do rutynowej diagnostyki wszystkich chorych z rozpoznaniem NDRP. Dodatkowym uzasadnieniem jest wykazanie większej efektywności jednoczesowej analizy biomarkerów niż badania sekwenyjnego prowadzonego przy użyciu testów jednogenowych [38–41]. Wykazano, że badania sekwenyjne dają więcej wyników fałszywie pozytywnych (3,3%) niż jednoczesna analiza

kilku genów (1,4%), gdyż każdy dodatkowy test zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania wyniku nieprawdziwie pozytywnego. Jednocześnie stwierdzono, że sekwenyjne wykorzystanie testów jednogenowych powoduje również wzrost liczby wyników niediagnostycznych (badania sekwenyjne — 6,9% wobec NGS — 2,7%) [38]. W przeprowadzonych badaniach wykazano również, że diagnostyka z wykorzystaniem testów sekwenyjnnych ma negatywny wpływ na całkowity *turnaround time* (TAT) lub jej koszty [38–40]. Ponadto, stosowanie wielu testów zwiększa również ryzyko wyczerpania materiału przed zakończeniem procesu diagnostycznego u poszczególnych chorych [35, 38, 40].

### Stosowanie ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji NDRP

Wartość ozymertynibu — potwierdzona w przypadku chorych na NDRP w stadium zaawansowanym z obecnością aktywujących mutacji w genie *EGFR* — stanowiła uzasadnienie dla przeprowadzenia badania trzeciej fazy ADAURA [7]. W badaniu ADAURA uczestniczyło 682 chorych z rozpoznaniem niepłaskonabłonkowego raka płuca (rak gruczołowy — 96% rozpoznań), którzy w wyniku przydziału losowego otrzymywali przez 3 lata ozymertynib w dawce 80 mg dziennie (339 chorych) lub placebo (343 chorych). W badaniu uczestniczyli chorzy po radykalnej resekcji mięszu płucnego (cecha pR0 w pooperacyjnym badaniu patomorfologicznym), u których potwierdzono obecność mutacji aktywującej w genie *EGFR* (wyłącznie delecja w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21.). Zastosowanie uzupełniającej chemioterapii w badaniu ADAURA było możliwe na podstawie indywidualnie ocenianych wskazań przed przeprowadzeniem randomizacji, natomiast nie była dozwolona radioterapia. Głównym celem badania była ocena czasu przeżycia wolnego od choroby u osób w stopniach zaawansowania IB–IIIA (cele dodatkowe — ocena korzyści w poszczególnych stopniach zaawansowania pooperacyjnego oraz całej populacji w zakresie czasu przeżycia wolnego od choroby i całkowitego, wpływ na wskaźniki jakości życia oraz określenie bezpieczeństwa leczenia). Wybrane cechy ocenianej populacji przedstawiono w tabeli 7.

W pierwszej analizie wyników badania ADAURA wykazano spełnienie założeń — zastosowanie ozymertynibu w całej populacji badanej pozwoliło na znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu lub nawrotu choroby o 80%. W stopniu zaawansowania pooperacyjnego II–IIIA wymieniony wskaźnik był jeszcze bardziej korzystny i wyniósł 83%. W obserwacji 2-letniej chorych w stopniach zaawansowania pooperacyjnego II–IIIA bez cech

Tabela 7. Charakterystyka chorych w badaniu ADAURA (wybrane cechy) [7]

Cechy	Ozymertynib [%]	Placebo [%]
Stopień zaawansowania pooperacyjnego — IB/II/IIIA	32/34/35	32/34/34
Typ histologiczny — rak gruczołowy/inny	96/4	97/3
Stopień sprawności — 0/1	64/36	64/36
Mutacja w genie <i>EGFR</i> — eks19del/eks21sub/T790M	55/45/1	55/45/1
Resekcja — lobektomia/inny rodzaj	97/3	94/6
Węzły chłonne — cecha N0/N1/N2	41/29/31	42/28/30
Chemioterapia uzupełniająca — tak/nie	60/40	60/40

eks19del — delecja w eksonie 19. genu *EGFR*; eks21sub — substytucja w eksonie 21. genu *EGFR*; T790M — zastąpienie treoniny metioniną w eksonie 20. genu *EGFR*

Tabela 8. Wyniki badania trzeciej fazy ADAURA [7]

Wskaźnik	Ozymertynib	Placebo
Mediana czasu przeżycia wolnego od choroby [miesiące]		
Chorzy ogółem (stopnie IB–IIIA)	Nieosiągnięta	19,6
Chorzy w stopniach II i IIIA	Nieosiągnięta	27,5
Zmniejszenie ryzyka zgonu lub nawrotu [%]		
Chorzy ogółem (stopnie IB–IIIA)	80% ( $p < 0,0001$ )	
Chorzy w stopniach II i IIIA	83% ( $p < 0,0001$ )	

nawrotu choroby żyło 90% chorych leczonych uzupełniająco ozymertynibem i 44% otrzymujących placebo (pozostałe wyniki w tab. 8) [7].

Skumulowane ryzyko nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym było znamienne mniejsze w grupie chorych leczonych ozymertynibem — po 24-miesięcznej obserwacji u 98% chorych otrzymujących ozymertynib nie stwierdzono przerzutów w mózgu wobec 85% w grupie placebo (zmniejszenie ryzyka o 82%;  $p < 0,0001$ ). Nawroty miejscowe odnotowano u 7% chorych otrzymujących ozymertynib i 18% w grupie placebo, a przerzuty w odległych narządach — odpowiednio — 4% i 28% chorych. Działania niepożądane w stopniach trzecim lub większym wystąpiły u 20% leczonych ozymertynibem i 13% z grupy placebo. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (wszystkie stopnie) w grupie chorych otrzymujących ozymertynib wobec placebo były: biegunka (46% wobec 20%), zapalenie wałów paznokciowych (25% wobec 1%), suchość skóry (19% wobec 6%) i świąd skóry (19% wobec 9%). Konieczność zaprzestania leczenia w związku z działaniami niepożądanymi odnotowano u — odpowiednio — 11% i 3% chorych [7].

Korzyści pod względem znamiennego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od choroby związane z zastosowaniem ozymertynibu dotyczyły chorych, którzy otrzymali chemioterapię (zmniejszenie ryzyka o 84%) i osób niepoddanych chemioterapii (zmniejszenie ryzyka o 77%) [8].

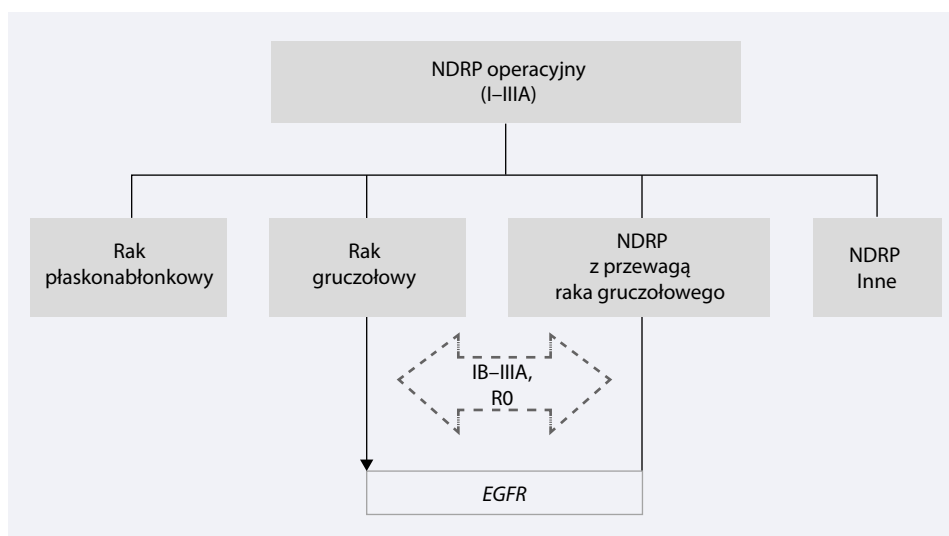
Dłuższa obserwacja chorych w badaniu ADAURA — przedstawiona podczas Kongresu ESMO w 2022 roku —

potwierdziła wymienione wyżej obserwacje [8]. Mediany czasu przeżycia wolnego od choroby chorych w stopniach II i IIIA otrzymujących ozymertynib lub placebo wyniosły — odpowiednio — 65,8 i 21,9 miesiąca, co oznacza redukcję ryzyka zgonu lub nawrotu choroby o 77%. Odsetek chorych żyjących bez nawrotu choroby osiągnął 70% w grupie leczonych ozymertynibem wobec 29% dla placebo [42].

**Stosowanie ozymertynibu w uzupełniającym leczeniu po radykalnej resekcji mięszu płucnego (cecha R0) jest uzasadnione u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego lub nowotworu z przewagą gruczolakoraka w stopniach zaawansowania IB oraz II i IIIA, u których występuje mutacja aktywująca w genie *EGFR* (wyłącznie delecja w 19. eksonie lub substytucja w eksonie 21.) niezależnie od ekspresji liganda białka receptorowego programowanej śmierci typu 1 (PD-L1, *programmed death ligand type 1*).**

**Wymienione wskazanie nakazuje w każdym przypadku chorych z rakiem gruczołowym pierwotnym płuca lub NDRP z przewagą komponentu gruczolakoraka poddawanych doszczętnej resekcji wykonywać badanie stanu genu *EGFR* (ocena stanu PD-L1 powinna być wtórnym działaniem po wykluczeniu obecności mutacji w genie *EGFR*).**

Chorzy po resekcji niedoszczętnej (marginesy chirurgiczne z obecnością komórek nowotworowych — cecha R1 lub R2) powinni otrzymywać chemioterapię (stosowanie radioterapii — do rozważenia). U chorych



Rycina 1. Kwalifikacja chorych leczonych operacyjnie do terapii uzupełniającej ozymertynibem; EGFR (*epidermal growth factor receptor*) — receptor naskórkowego czynnika wzrostu; NDRP — niedrobnokomórkowy rak płuca

w stopniach zaawansowania II i IIIA po doszczętnej resekcji należy — oprócz ozymertynibu — również stosować uzupełniającą chemioterapię pooperacyjną, która powinna poprzedzać rozpoczęcie stosowania ozymertynibu (wyjątkiem mogą być jedynie chorzy z rzeczywistymi i udokumentowanymi przeciwwskazaniami do stosowania chemioterapii, które obejmują — przykładowo — upośledzenie czynności nerek, neuropatię i istotne zaburzenia słuchu). U chorych, którzy nie otrzymują chemioterapii uzupełniającej stosowanie ozymertynibu należy rozpoczynać najpóźniej po 10 tygodniach od daty resekcji mięszu płucnego (wskazane jest możliwe najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia pod warunkiem uzyskania wyniku oceny stanu genów *EGFR*). U chorych otrzymujących chemioterapię uzupełniającą ozymertynib powinien być zastosowany nie później niż w 26. tygodniu od zabiegu operacyjnego. Leczenie uzupełniające ozymertynibem trwa maksymalnie 3 lata. W czasie stosowania ozymertynibu powinny być wykonywane badania kontrolne (ocena efektywności i bezpieczeństwa leczenia) zgodnie z zapisami opracowanej charakterystyki produktu leczniczego i obowiązującym programem B.6. Badania kontrolne po zakończonym leczeniu uzupełniającym powinny być prowadzone zgodnie z aktualnie obowiązującym standardem.

## Podsumowanie

Nowe terapie o działaniu systemowym (leki ukierunkowane molekularnie i inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych) znajdują — coraz częściej — zastosowanie podczas radykalnego postępowania u chorych na nowotwory w skojarzeniu z metodami miejscowego leczenia. Korzyści w następstwie łączenia

nowych leków z leczeniem chirurgicznym lub radioterapią dotyczą również chorych na NDRP. Wyniki badania ADAURA — niezależnie od braku ostatecznych wyników dotyczących wpływu na czas przeżycia całkowitego — stanowiły uzasadnienie wprowadzenia ozymertynibu do standardu uzupełniającego leczenia pooperacyjnego chorych na NDRP. Warunki optymalnego wykorzystania ozymertynibu w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym obejmują prawidłowość kwalifikowania chorych do resekcji mięszu płucnego oraz diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej. Obecnie prowadzone są dalsze badania, których cele obejmują — między innymi — identyfikowanie optymalnego czasu leczenia ozymertynibem, wykorzystanie leczenia anty-EGFR u chorych poddawanych resekcji z powodu NDRP o bardzo wczesnym zaawansowaniu (IA), określenie wartości dłuższego stosowania ozymertynibu oraz wykrycie mechanizmów oporności i metod przełamania mniejszej wrażliwości na omawiany lek (ryc. 1).

## Informacje o artykule i deklaracje

### Wkład autorów

R.L.: koncepcja manuskryptu, opracowanie zagadnień dotyczących oceny patomorfologicznej materiału, opracowanie tabel i ryciny, przegląd piśmiennictwa, współudział w opracowaniu całości kształtu artykułu. M.K.: koncepcja manuskryptu, opracowanie zagadnień dotyczących leczenia uzupełniającego ozymertynibem, podsumowanie, przegląd piśmiennictwa. D.K.: opracowanie zagadnień dotyczących leczenia uzupełniającego ozymertynibem, przegląd piśmiennictwa, współudział w ostatecznej wersji manuskryptu. R.K.: koncepcja

całości manuskryptu, opracowanie wstępu i ostatecznej wersji artykułu, tabel. T.O.: współudział w opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu. W.Rz.: opracowanie merytoryczne zagadnień dotyczących leczenia chirurgicznego, przegląd piśmiennictwa, tabele, współudział w opracowaniu całości manuskryptu. B.W.: merytoryczne opracowanie zagadnień dotyczących biologii molekularnej, przegląd piśmiennictwa, współudział w opracowaniu manuskryptu.

## Finansowanie

Artykuł finansowany przez firmę AstraZeneca.

## Podziękowania

Brak.

## Konflikt interesów

R.L.: honoraria za udział w komitetach doradczych lub wykładach od firm AstraZeneca, Roche, MSD, BMS, Takeda, Amgen, Boehringer-Ingelheim.

M.K.: honoraria za udział w wykładach i konsultacjach od firm AstraZeneca, Roche, Novartis, Eli Lilly, Pierre-Fabre, Gilead, Boehringer-Ingelheim.

D.K.: udział w komitetach doradczych firm AstraZeneca, BMS, MSD, Amgen, Pfizer, Takeda, Roche, Novartis, Sanofi-Aventis, Johnson&Johnson, Boehringer-Ingelheim.

R.K.: honoraria za udział w komitetach doradczych od firmy AstraZeneca; za wykłady od firm MSD i Boehringer-Ingelheim; pokrycie kosztów uczestnictwa w konferencjach WCLC (2022) i ELCC (2023) przez firmę MSD.

T.O.: udział w komitetach doradczych lub wykładach firm AstraZeneca, Roche, Takeda.

W.Rz.: udział w komitetach doradczych firm AstraZeneca, Medtronic; granty podróże od firmy Siemens.

B.W.: honoraria za udział w spotkaniach doradczych lub wykładach od firm AstraZeneca, Amgen, Janssen, Roche, Takeda.

## Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Barańska K, Michalek I, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2022. [https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory\\_2020.pdf](https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf).
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions, International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11(1): 39–51, doi: [10.1016/j.jtho.2015.09.009](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009), indexed in Pubmed: [26762738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26762738/).
3. Karacz CM, Yan J, Zhu H, et al. Timing, Sites, and Correlates of Lung Cancer Recurrence. *Clin Lung Cancer.* 2020; 21(2): 127–135.e3, doi: [10.1016/j.clcc.2019.12.001](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.12.001), indexed in Pubmed: [31932216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31932216/).
4. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26(21): 3552–3559, doi: [10.1200/JCO.2007.13.9030](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9030), indexed in Pubmed: [18506026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18506026/).
5. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, et al. Thoracic neoplasms. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18(1): 1–39, doi: [10.5603/OC.P.2021.0022](https://doi.org/10.5603/OC.P.2021.0022).
6. Sullivan I, Planchard D. Next-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors for Treating -Mutant Lung Cancer beyond First Line. *Front Med (Lausanne).* 2016; 3: 76, doi: [10.3389/fmed.2016.00076](https://doi.org/10.3389/fmed.2016.00076), indexed in Pubmed: [28149837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28149837/).
7. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(18): 1711–1723, doi: [10.1056/nejmoa2027071](https://doi.org/10.1056/nejmoa2027071).
8. Wu YL, John T, Grohe C, et al. Postoperative Chemotherapy Use and Outcomes From ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy for Resected EGFR-Mutated NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2022; 17(3): 423–433, doi: [10.1016/j.jtho.2021.10.014](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.10.014), indexed in Pubmed: [34740861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34740861/).
9. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 30(5): 787–792, doi: [10.1016/j.ejcts.2006.08.008](https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.08.008), indexed in Pubmed: [16971134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16971134/).
10. Darling GE, Allen MS, Decker PA, et al. Number of lymph nodes harvested from a mediastinal lymphadenectomy: results of the randomized, prospective American College of Surgeons Oncology Group Z0030 trial. *Chest.* 2011; 139(5): 1124–1129, doi: [10.1378/chest.10-0859](https://doi.org/10.1378/chest.10-0859), indexed in Pubmed: [20829340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20829340/).
11. Patomorfologia: standardy i przykłady dobrej praktyki oraz elementy diagnostyki różnicowej. Wytyczne dla zakładów/pracowni patomorfologii 2020.
12. Standardy organizacyjne oraz standardy postępowania w patomorfologii. Wytyczne dla zakładów/pracowni patomorfologii 2020.
13. Program Akredytacji Jednostki Diagnostyki Patomorfologicznej. Zestaw standardów. CMJ, Kraków 2021.
14. Darling GE. Current status of mediastinal lymph node dissection versus sampling in non-small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin.* 2013; 23(3): 349–356, doi: [10.1016/j.thorsurg.2013.05.002](https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2013.05.002), indexed in Pubmed: [23931018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23931018/).
15. Langfort R, Chyczewski L, Szolkowska M, et al. Pluco. Standardy oceny mikroskopowej materiału biopsyjnego i operacyjnego u chorych na nowotwory złośliwe. *Pol J Pathol.* 2015; 66(suppl. 1): 22–24.
16. Boyle DP, Allen DC. Histopathology reporting. Guidelines for surgical cancer. 4th ed. Springer. 2020.
17. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Handbook. 7th ed. AJCC, Springer 2010.
18. Pleifer JD, Humphrey PA, Ritter JH, Dehner LP. The Washington Manual of Surgical Pathology. 3rd ed. Wolters Kluwer, Philadelphia 2020.
19. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours. In: WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 5. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2021.
20. Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, et al. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(10): 1599–1610, doi: [10.1016/j.jtho.2020.06.001](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.001), indexed in Pubmed: [32562873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32562873/).
21. Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, et al. International Staging Committee. Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008; 3(12): 1384–1390, doi: [10.1097/JTO.0b013e31818e0d9f](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31818e0d9f), indexed in Pubmed: [19057261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19057261/).
22. Rami-Porta R. Staging Manual in Thoracic Oncology. 2nd ed. IASLC, North Fort Myers, FL 2016.
23. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee and Advisory Board Members. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11(8): 1204–1223, doi: [10.1016/j.jtho.2016.03.025](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.03.025), indexed in Pubmed: [27107787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27107787/).
24. Rami-Porta R. The Evolving Concept of Complete Resection in Lung Cancer Surgery. *Cancers (Basel).* 2021; 13(11), doi: [10.3390/cancers13112583](https://doi.org/10.3390/cancers13112583), indexed in Pubmed: [34070418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34070418/).
25. Langfort R. Nowotwory klatki piersiowej. Rak płuca. In: Nasierowska-Guttmejer A, Górnicka B. ed. Zalecenia do diagnostyki histopatologicznej nowotworów. Centrum Onkologii, PTP 2013: 47–62.
26. Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA NSCLC Guideline Expert Panel. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I-IIIa Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol.* 2022; 40(10): 1127–1129, doi: [10.1200/JCO.22.00051](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00051), indexed in Pubmed: [35167335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35167335/).

27. Solomon B, Ahn J, Barlesi F, et al. ALINA: A phase III study of alectinib versus chemotherapy as adjuvant therapy in patients with stage IB–IIIA anaplastic lymphoma kinase-positive (*ALK+*) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2019; 37(15 suppl): TPS8569–TPS8569, doi: [10.1200/jco.2019.37.15\\_suppl.tps8569](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.tps8569).
28. Goldman J, Besse B, Wu Y, et al. P01.01 LIBRETTO-432: A Placebo-Controlled Phase 3 Study of Adjuvant Selpercatinib in Stage IB–IIIA RET Fusion-Positive NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021; 16(10): S975–S976, doi: [10.1016/j.jtho.2021.08.262](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.08.262).
29. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04302025>.
30. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04926831>.
31. Yuan M, Huang LL, Chen JH, et al. The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2019; 4: 61, doi: [10.1038/s41392-019-0099-9](https://doi.org/10.1038/s41392-019-0099-9), indexed in Pubmed: [31871778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31871778/).
32. Isla D, Lozano MD, Paz-Ares L, et al. New update to the guidelines on testing predictive biomarkers in non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol*. 2022 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s12094-022-03046-9](https://doi.org/10.1007/s12094-022-03046-9), indexed in Pubmed: [36571695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36571695/).
33. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020; 31(11): 1491–1505, doi: [10.1016/j.annonc.2020.07.014](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014), indexed in Pubmed: [32853681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32853681/).
34. Schrock AB, Frampton GM, Herndon D, et al. Comprehensive Genomic Profiling Identifies Frequent Drug-Sensitive EGFR Exon 19 Deletions in NSCLC not Identified by Prior Molecular Testing. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(13): 3281–3285, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-15-1668](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1668), indexed in Pubmed: [26933124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26933124/).
35. Suh JH, Schrock AB, Johnson A, et al. Hybrid Capture-Based Comprehensive Genomic Profiling Identifies Lung Cancer Patients with Well-Characterized Sensitizing Epidermal Growth Factor Receptor Point Mutations That Were Not Detected by Standard of Care Testing. *Oncologist*. 2018; 23(7): 776–781, doi: [10.1634/theoncologist.2017-0493](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0493), indexed in Pubmed: [29540602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29540602/).
36. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04302025> (13.04.2023).
37. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04926831> (13.04.2023).
38. Wolff HB, Steeghs EMP, Mfumbilwa ZA, et al. Cost-Effectiveness of Parallel Versus Sequential Testing of Genetic Aberrations for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer in the Netherlands. *JCO Precis Oncol*. 2022; 6: e2200201, doi: [10.1200/PO.22.00201](https://doi.org/10.1200/PO.22.00201), indexed in Pubmed: [35834758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35834758/).
39. Steeghs EMP, Groen HJM, Schuurin Ed, et al. PATH consortium. Mutation-tailored treatment selection in non-small cell lung cancer patients in daily clinical practice. *Lung Cancer*. 2022; 167: 87–97, doi: [10.1016/j.lungcan.2022.04.001](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.04.001), indexed in Pubmed: [35461050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35461050/).
40. Dall'Olio FG, Conci N, Rossi G, et al. Comparison of Sequential Testing and Next Generation Sequencing in advanced Lung Adenocarcinoma patients - A single centre experience. *Lung Cancer*. 2020; 149: 5–9, doi: [10.1016/j.lungcan.2020.08.008](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.08.008), indexed in Pubmed: [32932213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32932213/).
41. Kuang S, Fung AS, Perdrizet KA, et al. Upfront Next Generation Sequencing in Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Oncol*. 2022; 29(7): 4428–4437, doi: [10.3390/curroncol29070352](https://doi.org/10.3390/curroncol29070352), indexed in Pubmed: [35877212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35877212/).
42. Tsuboi M, Wu YL, Grohe C, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients with resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: updated results from ADAURA. *Ann Oncol*. 2022; 33(suppl\_7).