

# **PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM**

**Naslov:** Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom

**Urednik:** Martina Vrankar

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

**Recenzenta:** Branko Zakotnik, Marjeta Terčelj

**Izdajatelj in založnik:** Onkološki inštitut Ljubljana, Slovensko zdravniško društvo

**Lektor:** Tomaž Petek za Lingula d.o.o.

**Oblikovanje:** Neža Jereb, JIN design

**Naklada:** 300 izvodov

**Natisnil:** TOP MARKETING Slovenija založba, d.o.o., Kamnik, oktober 2019

**Kraj in leto izdaje:** Ljubljana, 2019

Publikacija je brezplačna.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji  
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.24-006(082)

PRIPOROČILA za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom / [avtorji Nina Boc ... [et al.] ; urednik Martina Vrankar]. - Ljubljana : Onkološki inštitut : Slovensko zdravniško društvo, 2019

ISBN 978-961-7029-17-8 (Onkološki inštitut)

1. Boc, Nina, dr. med. 2. Vrankar, Martina

COBISS.SI-ID 301944064

# **PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM**

## **Avtorji (po abecedi)**

Katja Adamič<sup>2</sup>

Jernej Benedik<sup>1</sup>

Marko Bitenc<sup>5</sup>

Nina Boc<sup>1</sup>

Jasna But Hadžić<sup>1</sup>

Anton Crnjac<sup>4</sup>

Eva Ćirić<sup>1</sup>

Tanja Čufer<sup>2</sup>

Maja Ebert Moltara<sup>1</sup>

Goran Gačevski<sup>4</sup>

Marta Globočnik Kukovica<sup>1</sup>

Kristina Gornik Kramberger<sup>4</sup>

Maja Ivanetič Pantar<sup>1</sup>

Staša Jelerčič<sup>1</sup>

Izidor Kern<sup>2</sup>

Veronika Kloboves Prevodnik<sup>1</sup>

Mile Kovačevič<sup>2</sup>

Luka Ležaić<sup>3</sup>

Mateja Marc Malovrh<sup>2</sup>

Katja Mohorčič<sup>2</sup>

Aleš Rozman<sup>2</sup>

Karmen Stanič<sup>1</sup>

Tomaž Štupnik<sup>3</sup>

Mojca Unk<sup>1</sup>

Bogdan Vidmar<sup>3</sup>

Dušanka Vidovič<sup>4</sup>

Gregor Vlačič<sup>2</sup>

Ana Lina Vodušek<sup>1</sup>

Martina Vrankar<sup>1</sup>

Vesna Zadnik<sup>1</sup>

Rok Zbačnik<sup>3</sup>

Ivana Žagar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup> Univerzitetna klinika Golnik

<sup>3</sup> UKC Ljubljana

<sup>4</sup> UKC Maribor

<sup>5</sup> Kirurgija Bitenc

## KAZALO

<b>I.</b>	<b>UVOD</b>	<b>9</b>
1.	ETIOLOGIJA	10
2.	EPIDEMIOLOGIJA	10
<b>II.</b>	<b>DIAGNOSTIKA</b>	<b>13</b>
1.	PULMOLOŠKA IN RADIOLOŠKA OBRAVNAVA	14
1.1.	Pristop k osebam s kliničnim in z epidemiološkim sumom na pljučnega raka	14
1.2.	Slikovne preiskave	15
1.2.1.	<i>Določanje stadija T</i>	15
1.2.2.	<i>Določanje stadija N</i>	16
1.2.3.	<i>Določanje stadija M</i>	17
1.3.	Invazivna diagnostična obravnava	17
1.3.1.	<i>Ena ali več perifernih pljučnih lezij</i>	18
1.3.2.	<i>Centralni pljučni tumor</i>	18
1.3.3.	<i>Razsejan pljučni tumor</i>	18
1.3.4.	<i>Zamejitev pljučnega raka in punkcija mediastinalnih bezgavk</i>	18
1.4.	Spremljajoče bolezni in ocena bolnikove zmogljivosti	19
1.5.	Ocena zmogljivosti pred pljučno resekcijo	19
1.5.1.	<i>Ocena pljučne funkcije</i>	19
1.5.2.	<i>Obremenitveni testi</i>	20
1.5.3.	<i>Ocena funkcije srca</i>	21
2.	PATOLOŠKA OPREDELITEV	22
2.1.	Citopatologija	22
2.2.	Male biopsije (odščipi, debeloigelne biopsije)	23
2.3.	Kirurški vzorci	24
2.4.	Testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka	26
3.	TNM-KLASIFIKACIJA	27
3.1.	Primarni tumor (T)	27
3.2.	Regionalne bezgavke (N)	28
3.3.	Oddaljeni zasevki (M)	29
3.4.	Stadij bolezni	29
<b>III.</b>	<b>ZDRAVLJENJE</b>	<b>31</b>
1.	NEDROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK	32
1.1.	Lokalno omejena bolezen (stadija I in II)	32
1.1.1.	<i>Operativno zdravljenje</i>	32
1.1.2.	<i>Dopolnilno (adjuvantno/neoadjuvantno) sistemsko zdravljenje</i>	33
1.1.3.	<i>Pooperativno obsevanje</i>	34
1.1.4.	<i>Stereotaktično obsevanje tumorjev pljuč</i>	34

1.2.	Lokalno napredovala bolezen (stadij III)	35
1.2.1.	<i>Operativno zdravljenje</i>	35
1.2.2.	<i>Dopolnilno (adjuvantno/neoadjuvantno) sistemsko zdravljenje</i>	36
1.2.3.	<i>Radikalno obsevanje</i>	36
1.3.	Razsejana bolezen (stadij IV)	43
1.3.1.	<i>Obravnavanje bolnikov z oligometastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom</i>	44
1.3.2.	<i>Sistemsko zdravljenje razsejanega nedrobnoceličnega pljučnega raka brez znanih molekularnih označevalcev</i>	46
1.3.3.	<i>Sistemsko zdravljenje razsejanega EGFR, ALK, ROS1 ali BRAF pozitivnega nedrobnoceličnega pljučnega raka</i>	51
1.3.4.	<i>Sistemsko zdravljenje določenih skupin bolnikov z razsejanim pljučnim rakom</i>	55
1.3.5.	<i>Splošni principi sistemskega zdravljenja napredovelega pljučnega raka</i>	57
1.3.6.	<i>Paliativno obsevanje</i>	57
<b>2.</b>	<b>DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK</b>	<b>64</b>
2.1.	Zelo omejena oblika bolezni	64
2.2.	Omejena oblika bolezni	64
2.2.1.	<i>Profilaktično obsevanje glave</i>	65
2.3.	Razširjena oblika bolezni	66
2.3.1.	<i>Sistemsko zdravljenje razsejanega drobnoceličnega pljučnega raka</i>	66
2.3.2.	<i>Obsevanje bolnikov z razsejanim drobnoceličnim pljučnim rakom</i>	67
<b>3.</b>	<b>PALIATIVNA OSKRBA BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM</b>	<b>69</b>
3.1.	Obdobja paliativne oskrbe	69
3.2.	Izvajalci paliativne oskrbe	70
3.3.	Paliativna oskrba pri bolnikih s pljučnim rakom	70
3.4.	Paliativni interventni posegi	71
3.5.	Paliativni kirurški posegi	72
<b>IV.</b>	<b>SLEDENJE</b>	<b>75</b>
1.	<b>SPLOŠNA PRIPOROČILA</b>	<b>76</b>
2.	<b>RADIOLOŠKA PRIPOROČILA SLEDENJA</b>	<b>77</b>
2.1.	Ocena učinka terapije	77
2.1.1.	<i>Ocena s preiskavo PET-CT</i>	77
2.1.2.	<i>Ocena z merili RECIST 1.1.</i>	77
2.1.3.	<i>Ocena z merili iRECIST</i>	79
2.2.	Priporočila za sledenje naključno odkritih solidnih ali subsolidnih nodulov v pljučih	79
2.3.	Presejanje	80
<b>V.</b>	<b>KRATICE</b>	<b>83</b>
<b>VI.</b>	<b>LITERATURA</b>	<b>89</b>

<b>VII. PRILOGE</b>	<b>115</b>
Priloga 1. IASLC-mapa bezgavk	116
Priloga 2. Stadiji TNM pljučnega raka	116
Priloga 3. Citološki in histološki protokol izvida	117
Priloga 4. Lestvica klinične učinkovitosti sistemskega zdravljenja pri razsejanem pljučnem raku (prirejeno po ESMO – MCBS)	119
<b>VIII. ALGORITMI</b>	<b>121</b>
1. Algoritem za diagnostiko lokoregionalnih bezgavk pri bolnikih z nemetastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom	122
2. Algoritem za oceno kardiorespiratorne rezerve pred resekcijo pri bolnikih s pljučnim tumorjem	123
3. Algoritem obravnave bolnikov z lokalno napredovalim nemetastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom	124
4. Algoritem sistemskega zdravljenja razsejanega pljučnega raka	125
5. Algoritem sistemskega zdravljenja razsejanega neploščatoceličnega pljučnega raka brez znanih molekularnih označevalcev	126
6. Algoritem sistemskega zdravljenja razsejanega ploščatoceličnega pljučnega raka	127
7. Algoritem sistemskega zdravljenja razsejanega EGFR, ALK, ROS1 in BRAF pozitivnega nedrobnoceličnega pljučnega raka	128
8. Algoritem zdravljenja drobnoceličnega pljučnega raka	129









# I. UVOD

## 1. ETIOLOGIJA

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

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

## 2. EPIDEMIOLOGIJA

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

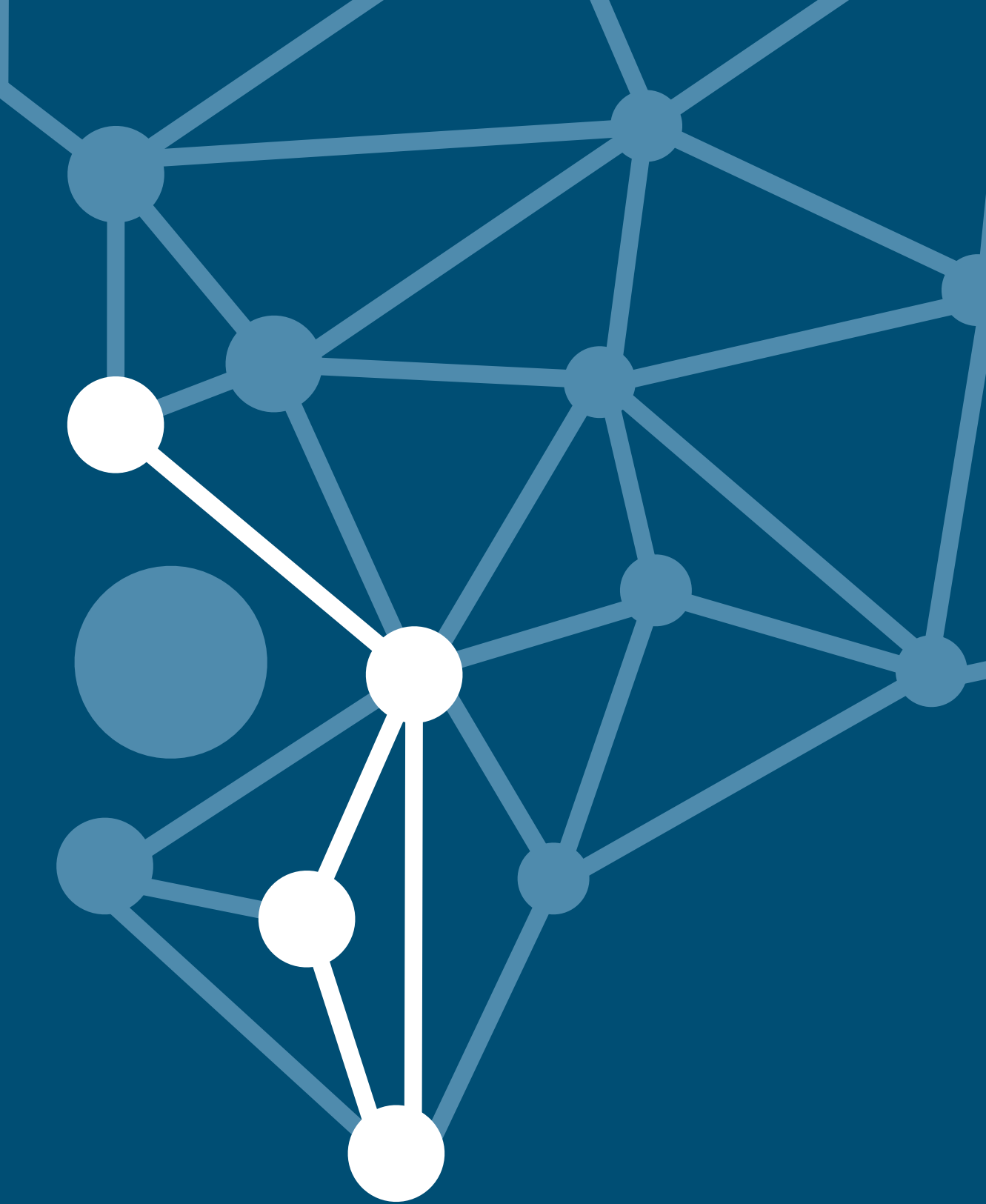
Po podatkih Registra raka Republike Slovenije predstavlja pljučni rak v Sloveniji 12 % vseh rakov pri moških in 6 % pri ženskah. Incidenčna stopnja pljučnega raka pri moških se je v Sloveniji večala vse do sredine devetdesetih let prejšnjega stoletja, ko se je ustalila pri okoli 90 primerih na 100.000 prebivalcev.<sup>3</sup> Pri moških je pljučni rak za rakom prostate in nemelanomskim kožnim rakom tretji najpogostejši rak. Pri ženskah zaseda četrto mesto. Se pa v nasprotju z moškimi pri ženskah število zbolelih še vedno hitro povečuje – vsako leto zbolijo štiri odstotke več žensk. Leta 2015 je za pljučnim rakom v Sloveniji zbolelo 1.446 ljudi, 982 moških in 464 žensk.<sup>4</sup>

Pljučni rak se začne pojavljati po 40. letu starosti. Pri moških starostno specifične incidenčne stopnje naraščajo s starostjo. Število bolnikov, zbolelih pred 50. letom, s časom značilno pada. Nasprotno pa so pri ženskah starostno specifične incidenčne stopnje enake pri vseh starostnih skupinah nad 50 let. Pri ženskah je največ zbolelih danes starih med 55 in 65 let. Različne trende med spoloma je mogoče pojasniti z različnimi kadilskimi navadami med spoloma in med generacijami, rojenimi v različnih časovnih obdobjih, s kohortnim učinkom. Kot je znano iz raziskav slovenskega javnega mnenja, je bilo med moškimi največ kadilcev v generacijah, rojenih med letoma 1920 in 1935 ter med letoma 1950 in 1960. Kajenje med ženskami pri nas pred drugo svetovno vojno ni bilo nikoli tako razširjeno kot med moškimi. Šele po drugi svetovni vojni se je delež kadilk začel večati in je dosegel svoj vrh med najštevilčnejšo, tj. po vojni rojeno generacijo, zato lahko pričakujemo, da se bo incidenca pljučnega raka pri ženskah še večala.

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

Pljučni rak je eden izmed rakov z najslabšo prognozo. Leta 2015 je v Sloveniji zaradi pljučnega raka umrlo 849 moških in 340 žensk. Čisto petletno preživetje bolnikov, zbolelih v obdobju 2011–2015, je bilo 14,6 %, bolnic pa 20,6 %, kar je v povprečju za 3 % več kot pri bolnikih, ki so zboleli pet let prej, med letoma 2006 in 2010. Kot pri vseh rakih tudi pri pljučnem velja, da je preživetje odvisno od razširjenosti bolezni ob diagnozi. Skupina bolnikov z omejeno boleznijo dosega že blizu 40-odstotno petletno preživetje, medtem ko je pri bolnikih, odkritih v stadiju regionalne razširitve, čisto petletno preživetje še vedno v povprečju manjše od 10 %. Zadnja mednarodna primerjava preživetij bolnikov s pljučnim rakom Concord-3 kaže, da je preživetje bolnikov in bolnic s pljučnim rakom povsod po svetu slabo. Petletno čisto preživetje slovenskih bolnikov, vključenih v raziskavo Concord-3, zbolelih med letoma 2010 in 2014, je bilo 14,8 %; najboljše preživetje so imeli bolniki iz Švice in Islandije, kjer je petletno čisto preživetje že preseгло 20 %.<sup>5</sup>





## **II. DIAGNOSTIKA**

Diagnostična obravnava bolnika s pljučnim rakom mora biti hitra, učinkovita, varna, s čim manjšim številom invazivnih in drugih preiskav. Ob sumu na pljučnega raka je potrebna čim hitrejša napotitev k pulmologu v usposobljen diagnostični center. K skrajšanju časa od prvega stika z zdravnikom do diagnoze pomembno prispeva zmanjšanje števila vmesnih korakov, kar dosežemo z napotitvijo v diagnostični center, ki izvaja slikovno in invazivno pljučno diagnostiko.<sup>6-8</sup> Bolniki s pljučnim rakom, ki jih odkrijemo v zgodnjem stadiju bolezni, imajo boljšo prognozo kot v napredovalem stadiju.<sup>6</sup>

## 1. PULMOLOŠKA IN RADIOLOŠKA OBRAVNAVA

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

Med osebe z visokim tveganjem za pljučnega raka glede na epidemiološke podatke prištevamo<sup>8-10</sup>:

- osebe, stare med 55 in 74 let, s kadilskim indeksom\* vsaj 30, ki še vedno kadijo ali pa je od prenehanja kajenja minilo manj kot 15 let;
- osebe, starejše od 50 let, s kadilskim indeksom vsaj 20 in s še enim dodatnim dejavnikom tveganja (anamneza predhodnega raka, družinska obremenjenost s pljučnim rakom, anamneza kronične pljučne bolezni, predvsem emfizema in/ali pljučne fibroze, izpostavljenost radonu ali izpostavljenost tveganju na delovnem mestu).

Bolniki z visokim tveganjem za pljučnega raka glede na simptome so tisti s hemoptizami oziroma če imajo več kot tri tedne naslednje simptome in znake, ki jih ne uspemo zadovoljivo pojasniti<sup>11-13</sup>:

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

Pri bolnikih z naštetimi simptomi in znaki je treba v čim krajšem času (do pet dni) napraviti rentgenski posnetek prsnega koša (RTG p. c.) v dveh projekcijah. Če je RTG-posnetek sumljiv (lezija, plevralni izliv, atelektaza itn.), je bolnika treba nemudoma napotiti v usposo-

bljen diagnostični center. Enako storimo, če na RTG-posnetku ni prepričljivih sprememb, a ostaja visok klinični sum. Brez odlašanja je treba napotiti bolnike z znaki zapore zgornje votle vene, s Hornerjevim sindromom, stridorjem ali z novonastalo hripavostjo.<sup>11, 13</sup>

## 1.2. Slikovne preiskave

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

Če so spremembe tudi na podlagi CT-karakteristik (velikost lezije nad 15 mm, nepravilni ali spikulirani robovi, lokalizacija v zgornjih režnjah, prisotnost debelorobe kavitacije, sočasna prisotnost solidne in mlečnostekelne komponente, dinamika rasti, mehkotivni infiltrat ob cisti ali emfizemski buli) suspektne za pljučnega raka, z namenom zamejitve preiskavo razširimo na CT-preiskavo trebuha in CT-preiskavo glave/možganov z aplikacijo KS.<sup>14</sup> Po potrebi uporabljamo dodatne faze za opredelitev lezij v parenhimskih organih zgornjega abdomna in CT-protokol za opredeljevanje patoloških sprememb v nadledvičnih žlezah.

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

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

### 1.2.1. Določanje stadija T

**CT, PET-CT in MRI so slikovnodagnostične modalitete izbora za določanje stadija T**  
CT prsnega koša z i. v. aplikacijo KS nam nudi informacijo o številu tumorjev, velikosti tumorja, mestih invazije (plevra, prsna stena, nervus frenikus, parietalni perikard, prepona, hilarno/mediastinalno maščevje). CT prsnega koša in MRI-preiskava imata podobno diagnostično natančnost (56–89 % CT in 50–93 % MRI) pri oceni preraščanja tumorja v mediastinum in tudi pri oceni preraščanja v prsno steno (CT-senzitivnost 38–87 % in spe-

cifičnost 40–90 % ter MRI-senzitivnost 63–90 % in specifičnost 84–86 %).<sup>15, 16</sup>

Pri oceni endobronhialnega preraščanja so zanesljivejša ocena in najdbe pri bronhoskopiji.

### Pomen FDG-PET CT pri oceni stadija T

<sup>18</sup>F-FDG PET CT veliko natančneje loči med tumorjem in atelektazo ter s tem tudi primer-no mesto za odvzem vzorcev za patohistološko preiskavo.<sup>17</sup> Boljše kot pri CT-preiskavi je tudi razlikovanje med vitalnim in nekrotičnim delom tumorja. <sup>18</sup>F-FDG PET CT ima pre-majhno prostorsko resolucijo za natančno oceno preraščanja v sosednje strukture. Pri oceni velikosti šteje največji premer spremembe v kateri koli ravnini. Pri delno solidnih spremembah se T-stadij določa na podlagi meritve velikosti solidnega dela, izmerjenega na pljučnem CT-oknu.

Pri določanju stopnje stadija T izberemo deskriptor, ki spremembo uvršča v najvišji mo-goč stadij T.

### Posebna entiteta: Pancoast tumor

Za natančno oceno T-stadija in obsežnost preraščanja tumorja v sosednje strukture (zlas-ti brahialni pletež in intraforaminalno) je boljša metoda MRI-preiskava prsnega koša.<sup>18, 19</sup>

### 1.2.2. Določanje stadija N

Da bi se izognili zmedi pri določanju stadija N, priporočamo uporabo IASLC določanje prizadetosti regionalnih bezgavk.<sup>20</sup> (Priloga 1)

Slika 1. N klasifikacija za tumorje v desnem in levem pljučnem krilu

Stran tumorja in N stadij		Lokacija patoloških bezgavk
<b>Desno pljučno krilo</b>		
	N1	10R, 11R, 12R, 13R, 14R
	N2	2R, 3A*, 3P, 4R, 7, 8 <sup>†</sup> , 9R
	N3	1R, 1L, 2L, 3A <sup>‡</sup> , 4L, 5, 6, 8 <sup>§</sup> , 9L, 10L, 11L, 12L, 13L, 14L
<b>Levo pljučno krilo</b>		
	N1	10L, 11L, 12L, 13L, 14L
	N2	2L, 3A <sup>‡</sup> , 4L, 5, 6, 7, 8 <sup>§</sup> , 9L
	N3	1R, 1L, 2R, 3A*, 3P, 4R, 8 <sup>†</sup> , 9R, 10R, 11R, 12R, 13R, 14R
L: levo (angl. <i>left</i> ), R: desno (angl. <i>right</i> ), A: anteriorno, P: posteriorno *Desno od mediane linije traheje †Desno od mediane linije požiralnika ‡Levo od mediane linije traheje §Levo od mediane linije požiralnika		



Merilo za oceno patoloških bezgavk pri CT-preiskavi je velikost s senzitivnostjo 60–83 %, specifičnostjo 77–82 % in z natančnostjo 75–80 % glede na metaanalizi, pri čemer je mejna velikost 10 mm v najkrajši osi.<sup>19, 20</sup> Izboljšanje diagnostične natančnosti pri določanju N-stadija nam omogoča <sup>18</sup>F-FDG PET CT s senzitivnostjo 79 % in specifičnostjo 91 % (proti CT 60 % in 77 %).<sup>21, 22</sup> Merilo za oceno patoloških bezgavk pri <sup>18</sup>F-FDG PET CT-preiskavi je standardiziran nivo privzema (SUV, angl. *Standardized Uptake Value*) večji od SUV krvi v mediastinalnih vaskularnih strukturah.

### 1.2.3. Določanje stadija M

S CT-preiskavo lahko precej zanesljivo opredelimo zasevke znotraj prsnega koša. Opredelitev malignosti plevralnega ali perikardialnega izliva (M1a) je na podlagi samo CT-preiskave otežena; zanesljivejša je ocena maligne infiltracije plevre ali perikarda na podlagi <sup>18</sup>F-FDG PET CT-preiskave, v določenih primerih pa prihaja v poštev tudi UZ-preiskava plevralnega prostora.

Pri ločevanju benignih in malignih sprememb v nadledvičnicah uporabljamo CT-protokol za opredeljevanje lezij v nadledvičnih žlezah in <sup>18</sup>F-FDG PET CT-preiskavo (senzitivnost 98 % in specifičnost 91 %). <sup>18</sup>F-FDG PET CT ima zaradi visoke senzitivnosti in specifičnosti primarno vlogo tudi pri oceni mogočih zasevkov drugje v parenhimskih organih zgornjega abdomna, mehkih tkivih in v skeletu.<sup>23-26</sup> Kopičenje radiofarmaka na <sup>18</sup>F-FDG PET CT-preiskavi ima visoko senzitivnost in nizko napovedno vrednost za zaznavo maligne prizadetosti plevre.<sup>26</sup>

Za oceno CŽS in zjetosti perifernih živcev je priporočljiva kontrastna MRI-preiskava prizadetega področja. Kontrastna MRI-preiskava glave je do zdaj najnatančnejša slikovna preiskava za opredelitev prisotnosti zasevkov v možganovini in je primarno indicirana pri simptomatskih bolnikih, pri bolnikih s predhodno na podlagi CT-preiskave ugotovljenim solitarnim, potencialno operabilnim zasevkom ter pri bolnikih s sumom na karcinomo možganskih ovojnic, priporoča pa se tudi pri bolnikih z lokalno napredovalim neoperabilnim žleznim rakom pred načrtovano radikalno radiokemoterapijo.

## 1.3. Invazivna diagnostična obravnava

Invazivne preiskave načrtujemo na način, da biopsijski material odvzamemo na najlažje dostopnem mestu in po možnosti z isto preiskavo potrdimo tudi stadij bolezni.<sup>27</sup>

Osnovna invazivna preiskava za biopsijski odzem tkiva je upogibljiva bronhoskopija, ki jo opravimo v sedaciji ali anesteziji. Material navadno odvzamemo z biopsijskimi kleščicami in igelno punkcijo, ker kombinacija obeh metod poveča diagnostični izplen.<sup>27</sup> V nabor biopsijskih metod lahko dodamo tudi krtačenje in katetrsko aspiracijo, izjemoma tudi citološki izpirek.

### 1.3.1. Ena ali več perifernih pljučnih lezij

Pri periferni leziji ni endobronhialno vidnih sprememb, ki bi bile sumljive za tumor. Opre- deliti je treba tudi manjše spremembe, saj je med njimi velik delež benignih, kar ne opravi- čuje kirurškega posega brez diagnoze.<sup>28</sup> Bronhoskopija je metoda izbora, ker omogoča hkraten pregled bronhov in ima nizek delež zapletov. Biopsijo opravimo s pomočjo navi- gacijskih tehnik (fluoroskopija v dveh ravninah, endobronhialni ultrazvok z vodilnim ka- tetrom, elektromagnetna navigacija), diagnostični izplen pa poveča kombinirana hkratna uporaba dveh ali več navigacijskih tehnik hkrati.<sup>29-34</sup> V pomoč pri načrtovanju preiskave je virtualna bronhoskopija, leziji pa se lažje približamo z uporabo bronhoskopa z manjšim zunanjim premerom.<sup>35</sup> Če lezija leži v bližini sapnika, večjega bronha ali požiralnika, lahko punkcijo opravimo transmuralno s pomočjo bronhoskopa z ultrazvočno sondo (EBUS).<sup>36</sup> Ustreznost biopsijskega vzorca lahko potrdimo s hitrim citološkim pregledom med pre- iskavo.<sup>37</sup> Pri nediyagnostični preiskavi opravimo perkutano punkcijo lezije pod kontrolo CT-ja, pod fluoroskopijo in lahko tudi pod kontrolo ultrazvoka (UZ), če se tumor dotika prsne stene.<sup>38, 39</sup>

### 1.3.2. Centralni pljučni tumor

Centralni pljučni tumor biopsiramo s kombinacijo biopsijskih orodij, največji diagnostični izplen pa prinaša kombinacija biopsije s kleščicami in z iglo ali s kriobiopsijsko sondo.<sup>40, 41</sup>

### 1.3.3. Razsejan pljučni tumor

Biopsiramo najlažje dostopno lezijo. Ob plevralnem izlivu opravimo plevralno punkcijo, po navadi pod kontrolo ultrazvoka, lahko tudi brez njega.<sup>42, 43</sup> Na citološki pregled pošlje- mo vsaj 50 ml izliva, ob negativnem izvidu pa je preiskavo smiselno enkrat ponoviti.<sup>44</sup> Če gre za izpraznilno punkcijo, pošljemo celoten vzorec za citološki pregled.

### 1.3.4. Zamejitev pljučnega raka in punkcija mediastinalnih bezgavk

Slikovne diagnostične preiskave niso dovolj zanesljive za zamejitev pljučnega raka in mediastinalnih bezgavkah.<sup>45-49</sup> (Algoritem 1) Pri operabilnem oz. lokalno napredovalnem pljučnem raku moramo opraviti sistematične punkcije mediastinalnih bezgavk pod kon- trolo EBUS med isto preiskavo v naslednjih situacijah<sup>50</sup>:

- bezgavke so povečane (večje kot 1 cm v daljši osi);
- bezgavke niso povečane, a so pozitivne na <sup>18</sup>F-FDG PET CT;
- bezgavke niso povečane, tumor leži centralno ali je večji od 3 cm;
- mediastinalne bezgavke niso povečane, a so povečane hilarne bezgavke N1;
- bezgavke niso povečane, tumor je manjši od 3 cm, a je po <sup>18</sup>F-FDG PET CT negativen.

Povečane mediastinalne bezgavke lahko punktiramo pod kontrolo EBUS, tudi če je tu- mor neoperabilen, vendar je to najlažji način za potrditev diagnoze.<sup>28</sup>

Če ima bolnik operabilnega pljučnega raka in citološko negativen plevralni izliv, je za do- končno izključitev karcinoze plevre treba napraviti torakoskopijo.<sup>28, 50</sup>

Z metodo slikovno vodene perkutane punkcije opredelimo tudi druga mesta, ki so po  $^{18}\text{F}$ -FDG PET CT pozitivna in niso prepričljiva za zasevke, vendar le, če s tem spremenijo stadij bolezni oziroma način zdravljenja.<sup>28</sup>

#### 1.4. Spremljajoče bolezni in ocena bolnikove zmogljivosti

Med osnovni nabor preiskav prištevamo<sup>51-57</sup>:

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

#### 1.5. Ocena zmogljivosti pred pljučno resekcijo

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

##### 1.5.1. Ocena pljučne funkcije

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

Za oceno kardiorespiratorne rezerve uporabljamo<sup>58-60</sup>:

- $\text{FEV}_1$  – volumen izdihanega zraka v prvi sekundi
- $D_{L,CO}$  – difuzijsko kapaciteto pljuč za ogljikov monoksid
- $V_{O_2 \text{ maks.}}$  – največjo porabo kisika

V določenih primerih si lahko pri ocenjevanju kardiorespiratorne rezerve pomagamo tudi s testom vzpenjanja po stopnicah. Bolnik, ki se zmore povzpeti do 3. nadstropja, običajno lahko prenese odstranitev enega režnja pljuč, bolnik, ki se zmore povzpeti do 5. nadstropja, pa odstranitev pljučnega krila.

Pri bolnikih z izmerjeno vrednostjo  $\text{FEV}_1$  in  $D_{L,CO} < 80\%$  norme za starost, spol in višino moramo vedno izračunati pričakovano pooperativno vrednost  $\text{FEV}_1$  (ppo $\text{FEV}_1$ ) in ppo $D_{L,CO}$ :

- bolniki s ppo $\text{FEV}_1$  in ppo $D_{L,CO} > 40\%$  imajo nizko tveganje za hude zaplete;

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

Pri izračunu  $ppoFEV_1$  in  $ppoD_{L,CO}$  od izmerjene pljučne funkcije odštejemo pljučno funkcijo, ki jo prispeva tisti del pljuč, ki ga nameravamo odstraniti. Prispevek odstranjenega dela pljuč lahko ocenimo s štetjem števila pljučnih segmentov, ki jih bomo odstranili:

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

Uporabimo lahko tudi preglednico prispevkov posameznih delov pljuč:

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

Pri hudih pljučnih bolnikih in bolnikih po operacijah pljuč ali drugih operacijah v prsnem košu prispevki posameznih delov pljuč precej odstopajo od pričakovanih vrednosti. Precej natančno jih lahko ocenimo z oceno perfuzije pljuč s perfuzijsko scintigrafijo pljuč, pričakovano vrednost po operaciji pa izračunamo kot<sup>61, 62</sup>:

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

### 1.5.2. Obremenitveni testi

Kardiorespiratorno obremenitveno testiranje (CPET, angl. *Cardiopulmonary Exercise Test*) predstavlja standard za predoperativno ovrednotenje kandidatov pred pljučnimi resekcijami. Priporočljivo je, da vsi bolniki s  $FEV_1$  ali  $D_{L,CO} < 80$  % opravijo CPET-testiranje.

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

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

### 1.5.3. Ocena funkcije srca

Pri oceni tveganja za srčne zaplete med nesrčnimi operacijami uporabljamo mednarodno sprejeta merila RCRI (angl. *Revised Cardiac Risk Index*).<sup>58</sup> V torakalni kirurgiji uporabljamo njihovo prilagoditev za pljučne operacije T-RCRI (angl. *Thoracic Revised Cardiac Risk Index*). T-RCRI vključuje štiri merila, ki so ovrednotena z drugačnimi utežmi<sup>63, 64</sup>:

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

Pri operirancih z RCRI/T-RCRI > 2 točki obstaja tveganje za velike perioperativne zaplete.<sup>64, 65</sup> Merili RCRI/T-RCRI razdelita operirance v tri skupine glede na tveganje<sup>63</sup>:

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

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

## 2. PATOLOŠKA OPREDELITEV

Razdelitev pljučnega raka v nedrobnocelični in drobnocelični tip je pomembna v patološki diagnostiki, ki temelji na citoloških in malih bioptičnih vzorcih, in za zdravljenje. V nedrobnocelično skupino pljučnega raka uvrščamo predvsem dva najpogostejša histološka tipa adenokarcinom in ploščatocelični karcinom ter druge redkejše karcinome, ki jih praviloma lahko diagnosticiramo le v kirurških vzorcih (velikocelični karcinom, adenoskvamozni karcinom, sarkomatoidni karcinom in druge, neklasificirane karcinome). Drobnocelični karcinom sodi med neuroendokrine tumorje, kamor so uvrščeni še tipični in atipični karcinoid ter velikocelični neuroendokrini karcinom.

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

Priloga 3 prikazuje standardiziran citološki in histološki protokol izvida.

### 2.1. Citopatologija

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

Pri vseh citoloških vzorcih je pomembna takojšnja fiksacija. Razmaze sušimo na zraku ali takoj mokro fiksiramo, za kar običajno uporabljamo na etanolu temelječ fiksativ. Tekočinske vzorce je treba po odvzemu čim prej dostaviti v laboratorij (plevralne izlive najpozneje v 24 urah, do transporta jih hranimo v hladilniku); še posebej to velja za vzorce, pri katerih je bila za izpiranje uporabljena fiziološka raztopina (lavati najpozneje v dveh urah). Citološki vzorci so primerni za testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka.

## Makroskopski opis

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

## Obdelava vzorcev

Vzorce obdelamo glede na način fiksacije. Na zraku posušene razmaze barvamo z Giemso ali May-Grünwald Giemso, mokro fiksirane obarvamo z metodo Papanicolaou. Iz tekočinskih vzorcev naredimo citospine ali razmaze celičnega sedimenta centrifugiranja. Če je v tekočinskem vzorcu dovolj tumorskih celic, iz ostanka celičnega sedimenta naredimo celični blok (citoblok), ki ga nadalje procesiramo kot tkivo (fiksacija v nevtralnem pufiranem formalinu, vklop v parafin). Tako citološki vzorec trajno arhiviramo in vključimo v biobanko. Dodatne metode, kot so: imunocitokemija, dodatna barvanja, molekularna testiranja, opravimo po potrebi na citospinih ali citobloku. Za molekularno testiranje so najprimernejši tekočinski vzorci in vzorci tankoigelnih aspiracijskih biopsij, shranjeni v tekočini za ohranjanje celic; omenjeni vzorci so uporabni za molekularno testiranje do 5 dni po odvzemu, če so shranjeni na temperaturi 4 °C.

## Hitri citološki pregled

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

## 2.2. Male biopsije (odščipi, debeloigelnje biopsije)

Male biopsije vključujejo bronhoskopske vzorce (endobronhialne in transbronhialne biopsije), CT- ali UZ-vodene pertorakalne igelne biopsije ter kirurške biopsije, kadar predhodne niso diagnostično povedne. Bioptične vzorce takoj po odvzemu fiksiramo v ustrezni količini nevtralnega pufiranega formalina, da preprečimo izsušitev in skrajšamo čas hladne ishemije na minimum.

## Makroskopski opis

V laboratorij prejete bioptične vzorce pregledamo, jih preštejemo, zapišemo posebnosti, po možnosti fotografiramo.

## Obdelava vzorcev

Priporočeni čas fiksacije bioptičnih vzorcev je 6–48 ur, nato pa sledi laboratorijsko procesiranje. Vse bioptične drobce v enem vsebniku vklopimo v en parafinski blok. Ob različno

velikih vzorcih (kriobiopsije, kavterske biopsije) večje vzorce vklopimo posebej.

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

### 2.3. Kirurški vzorci

Kirurški vzorci predstavljajo različne obsege reseciranih pljuč zaradi odstranitve pljučnega tumorja. Gre za robne resekcije, segmentektomije, lobektomije, bilobektomije in pulmektomije. Dodatno so lahko resecirane ter v pregled poslane tudi druge strukture (npr. prsna stena, perikard) in mediastinalne bezgavke.

#### Makroskopski opis

Priporočeno je, da resecirane vzorce pljuč sprejemamo sveže, nefiksirane, čim prej po posegu, ustrezno transportirane iz kirurške dvorane v laboratorij (v zaprtih vsebnikih ali vakuumsko zaprtih vrečah). Pri makroskopskem opisu resecirane pljučnega tumorja so pomembni odnosi tumorja do anatomskih struktur: visceralne plevre, dihalnih poti, resekcijskih ploskev bronha, žil in eventualno prsne stene. To najlažje ocenimo v fiksiranih vzorcih. Idealni način fiksacije je vbrizganje formalina v dihalne poti (s pomočjo brizge, rezervoarja formalina in cevi, vložene v bronh, ali direktnega vbrizganja formalina v pljučni parenhim). Lahko uporabimo tudi običajni način s potopitvijo reseciranih pljuč v zadostno količino formalina. Fiksirani vzorec pregledujemo po enodnevni fiksaciji. Pri pregledu vzorec orientiramo (levo – desno, zgornji – spodnji – srednji reženj, segment), določimo tip resekcije (VATS, pulmektomija – lobektomija – segmentektomija – klinasta/robna resekcija) in dopolnilno resecirane strukture (del drugega režnja, prsna stena, perikard, žile). Če pri makroskopskem opisu razmere niso jasne, je potreben posvet s kirurgom in z radiologom. Opišemo strukture, spete s kovinskimi sponkami. Pri tumorjih, ki segajo v neposredno bližino resekcijske ploskve ali makroskopsko lahko zajemajo visceralno plevro, površino nad tumorjem označimo s tušem. Tumor otipamo in se glede na lego odločimo za najprimernejši način rezanja pljuč (vzdolž dihalnih poti, prečni, fron-



talni ali sagitalni rezi), s katerim najlažje ocenimo odnose do anatomskih struktur. Poleg tumorja opišemo vrsto in obseg sprememb pljučnega tkiva neposredno ob tumorju in za njim. Pozorni smo na satelitne tumorske noduse in tumorske spremembe v drugih odstranjenih režnjih. Pregledamo tkivo pljuč, oddaljeno stran od tumorja, in ocenimo, ali je normalno oziroma spremenjeno. Zapišemo eventualno prisotne netumorske spremembe (npr. emfizem, fibroza, brazgotine ...).

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

### Vzorčenje

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

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

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

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

### Obdelava vzorcev

Optimalni čas fiksacije reseciranih vzorcev je 6–48 ur. Za dokaz mucinske produkcije lahko uporabimo eno izmed barvanj za prikaz sluzi (alcian modro, PAS ali Kreyberg). Za oceno odnosa tumorja do visceralne plevre je lahko koristno barvanje za prikaz elastičnih vlaken (Weigert). Neuroendokrino diferenciacijo tumorja dokažemo z imunohistokemijo (CD56, sinaptofizin, kromogranin). Za histološko tipizacijo tumorjev, pri katerih ni jasnih morfoloških znakov diferenciacije, uporabimo imunohistokemijo skladno s priporočili WHO-klasifikacije 2015.<sup>66</sup>

## 2.4. Testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka

Ob diagnozi adenokarcinoma, karcinoma z adenokarcinomsko komponento ali nedrob-noceličnega karcinoma brez natančnejše opredelitve in zadostne količine viabilnega tumorja v vzorcu izvedemo refleksno testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka (EGFR, BRAF, ALK, ROS1).<sup>67-69</sup> Ob diagnozi ploščatoceličnega karcinoma in zgoraj navedenih karcinomov, ki so EGFR, BRAF, ALK in ROS1 negativni, izvedemo imunohistokemično določitev statusa PD-L1.<sup>70</sup> Refleksno testiranje pomeni, da patolog takoj po postavitvi prej navedenih diagnoz naroči testiranje. Stopenjsko testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka lahko na začetku vključuje tudi določitev mutacij KRAS. Večina vodilnih mutacij je med seboj izključujoča, zato ob pozitivnem rezultatu nadaljnje testiranje ni več smiselno. Minimalna količina ohranjenega tumorskega tkiva v vzorcu za izvedbo testiranja je odvisna od uporabljene metode in prediktivnega biomarkerja:

- za komercialne validirane teste mora biti v vzorcu vsaj 10 % tumorja;
- za testiranje z metodo NGS je minimalna količina 20 %;
- za testiranje z metodo FISH mora biti v vzorcu vsaj 50 ohranjenih jeder tumorskih celic, ki se med seboj ne prekrivajo;
- za testiranje PD-L1 mora biti v vzorcu najmanj 100 viabilnih tumorskih celic.

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

Testiranje se lahko izvede tudi za druge tipe pljučnega karcinoma po naročilu klinika (NTRK, MET, Her2, RET ...), običajno po predhodni predstavitvi na multidisciplinarnem timskem sestanku. Metoda NGS je optimalna metoda za hkratno testiranje več prediktivnih biomarkerjev.

Testiranje biomarkerjev pljučnega raka se lahko izvede tudi v vzorcih periferne krvi. Vzorec periferne krvi se zbere v posebni epruveti, ki omogoča hranjenje nukleinskih kislin. Priporočeno je uporabiti validirano metodo plazemskega testiranja, ki je na voljo za primarno določitev EGFR-statusa ob neustrezni količini tumorskega vzorca in predvsem za določitev rezistenčne mutacije T790M, ko pride do napredovanja bolezni ob zdravljenju z inhibitorji tirozinskih kinaz EGFR 1. in 2. generacije.

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

### 3. TNM-KLASIFIKACIJA

Za določitev stadija bolezni uporabljamo TNM-klasifikacijo (8. izdaja, 2018; Priloga 2). Pri uporabi TNM-klasifikacije upoštevamo naslednja pravila:

T-stadij določimo glede na CT-preiskavo, N- in M-stadij pa glede na preiskavi CT in <sup>18</sup>F-FDG PET CT – pred terapevtskimi posegi iTNM (angl. *Imaging*)/cTNM (angl. *Clinical*), pooperativno pTNM (angl. *Pathological*), v sklopu ponovne opredelitve obsega bolezni po zdravljenju yTNM (angl. *Restaging*) in ob ponovitvi bolezni rTNM (angl. *Recurrence*).

Predpona »i« ali »c«: označuje obseg bolezni pred terapijo

Predpona »p«: označuje patološko oceno obsega bolezni

Predpona »y«: označuje slikovno diagnostično oceno obsega bolezni po zdravljenju

Predpona »r«: označuje slikovno diagnostično oceno obsega bolezni ob ponovitvi bolezni

#### 3.1. Primarni tumor (T)

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

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

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

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

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

**Multiple lezije gostote mlečnega stekla oz. adenokarcinom z lepidično rastjo:** Ob več sočasnih lezijah gostote mlečnega stekla (GGO, angl. *Ground Glass Opacity*) ali delno solidnih nodulov s histološkimi značilnostmi adenokarcinoma z lepidično rastjo T-stadij opredelimo na podlagi lezije z najvišjim T-stadijem. Stadija N in M sta skupna za vse lezije.

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

### 3.2. Regionalne bezgavke (N)

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

### 3.3. Oddaljeni zasevki (M)

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

### 3.4. Stadij bolezni

Stadij		
0		T <sub>is</sub> , N0, M0
I	Ia	T1, N0, M0
	Ib	T2a, N0, M0
II	Ila	T2b, N0, M0
	Iib	T1/T2, N1, M0 <i>ali</i> T3, N0, M0
III	IIIa	T1/T2, N2, M0 <i>ali</i> T3/T4, N1, M0 <i>ali</i> T4, N0, M0
	IIIb	T1/T2, N3, M0 <i>ali</i> T3/T4, N2, M0
	IIIc	T3/T4, N3, M0
IV	IVa	kateri koli T, kateri koli N ob prisotnosti M1a/M1b
	IVb	kateri koli T, kateri koli N ob prisotnosti M1c





### **III. ZDRAVLJENJE**

# 1. NEDROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK

## 1.1. Lokalno omejena bolezen (stadija I in II)

### 1.1.1. Operativno zdravljenje

Najučinkovitejše zdravljenje lokalno omejenega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NDPR) je kirurška odstranitev z odstranitvijo anatomske enote pljuč.<sup>71</sup> Čeprav je osnovni cilj operacije ozdravitev bolnika, moramo bolniku ohraniti čim več neprizadetega parenhima pljuč. S tem zmanjšamo možnost pooperativnih zapletov, omogočimo boljše kakovost življenja po operaciji, dolgoročno pa pustimo več možnosti za zdravljenje morebitnih novih NDPR, ki se pri teh bolnikih pojavljajo z incidenco 2–4 % letno.<sup>72</sup>

- Standardna operacija je odstranitev pljučnega režnja (lobektomija) z odstranitvijo bezgavk v medpljučju.
- Pri tumorjih, manjših od 2 cm, dosežemo enak delež ozdravitev, če namesto celotnega pljučnega režnja odstranimo le prizadeti segment pljuč – segmentna resekcija pljuč, kadar lahko na tak način dosežemo varnostni rob, ki meri vsaj dva premera tumorja. Poteka več raziskav, ki bodo natančno opredelile pomen segmentne resekcije pljuč, ki pa je že zdaj metoda izbora pri GGO-lezijah, minimalno invazivnih adenokarcinomih ter pri adenokarcinomih in situ.<sup>73</sup>
- Odstranitev celotnega pljučnega krila ali pnevmonektomija ima nekajkrat večjo pooperativno smrtnost kot lobektomija pljuč. Bolniki po pnevmonektomiji čutijo dolgoročne posledice, zato je priporočljiva le v izjemnih primerih. Pri bolnikih z zgodnjim stadijem bolezni lahko skoraj vedno ohranimo sosednji – neprizadeti reženj, in sicer z rokavasto resekcijo lobarnega bronhija in/ali arterije ali pa z bronhoplastiko in/ali angioplastiko pljučne arterije, ki se je izkazala za enako onkološko učinkovito kot pnevmonektomija.
- Kakršne koli neanatomske – t. i. klinaste resekcije pri NDPR niso ustrezne, saj z onkološkega stališča niso dovolj radikalne in predstavljajo 3-krat večje tveganje za lokalno ponovitev bolezni in za 30 % povečajo umrljivost operirancev po petih letih.<sup>74</sup>

Cilj kirurškega zdravljenja je vedno odstranitev tumorskega tkiva v celoti. Kadar obstaja najmanjši sum, da je s tumorjem zajet resekcijski rob, je nujna intraoperativna histološka preiskava (t. i. zmrzli rez) in dodatna resekcija ob pozitivnem robu. Za oddaljenost tumorja od resekcijskega roba bronha ni jasnih priporočil. V preteklosti so priporočali > 19 mm oddaljenost tumorja od bronhialnega resekcijskega roba, pozneje pa so odkrili, da ni bistvene razlike, če so mejo postavili na > 15 mm ali na > 10 mm.<sup>75</sup>

Pri lokalno omejeni bolezni lahko dosežemo najboljši rezultat, če poseg opravimo na minimalno invaziven način, z videotorakoskopsko (VATS, angl. *Video Assisted Thoracoscopic Surgery*) ali robotsko operacijo (RATS, angl. *Robotic Assisted Thoracoscopic Surgery*), saj povzročijo manjšo pooperativno bolečino, manj perioperativnih zapletov, skrajšajo čas



hospitalizacije in rehabilitacije.<sup>76,77</sup> V centrih, v katerih nimajo dovolj izkušenj z minimalno invazivno kirurgijo pljučnega raka, lahko zelo podobne rezultate dosežejo tudi skozi 5–10 cm dolgo anterolateralno torakotomijo z ohranitvijo mišic m. pectoralis in m. latissimus dorsi, vendar pa izbira kirurške tehnike ne sme imeti nikakršnega vpliva na obseg resekcije, onkološko radikalnost ali na trajanje posega.

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

Pri lokalno omejeni bolezni sta enako učinkoviti metodi odstranitve bezgavk:

- disekcija – popolna izpraznitev bezgavčne regije;
- sistematično vzorčenje – odstranitev vsaj ene bezgavke iz bezgavčne regije.

Pri tem moramo odstraniti bezgavke iz najmanj šestih bezgavčnih regij, izmed katerih morajo biti vsaj tri mediastinalne, vključno s subkarinalno regijo.<sup>78</sup> Randomizirane kontrolne raziskave, ki so ocenjevale terapevtsko vlogo disekcije bezgavk v medpljučju, niso odkrile prednosti pri 5-letnem preživetju bolnikov v primerjavi s sistematičnim vzorčenjem.<sup>79</sup>

### **1.1.2. Dopolnilno (adjuvantno/neoadjuvantno) sistemsko zdravljenje**

Dopolnilna kemoterapija na osnovi platine zmanjša tveganje smrti pri bolnikih z operabilnim NDPR po radikalni operaciji ali radikalni operaciji in obsevanju za okoli 5 %. To so potrdile prospektivne randomizirane klinične raziskave in tudi dve zaporedni metaanalizi.<sup>80</sup>

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

Največ podatkov o učinkovitosti in varnosti adjuvantne kemoterapije je na voljo za shemo cisplatin/vinorelbin. Pri adjuvantnem zdravljenju pa so bile preučevane tudi druge cisplatin vsebujoče kemoterapevtske sheme. Podanaliza velike prospektivne randomizirane klinične raziskave je pokazala primerljivo učinkovitost shem s cisplatinom in z docetakselom, s cisplatinom in z gemcitabinom ter s cisplatinom in pemetreksedom (samo za neploščatocelični rak) v primerjavi s cisplatinom in z vinorelbinom.<sup>81</sup>

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

Neoadjuvantna kemoterapija na osnovi cisplatina po podatkih metaanalize prav tako zmanjša tveganje ponovitve bolezni pri bolnikih z operabilnim NDPR, in sicer za okoli 5 %.<sup>80</sup>

Adjuvantna in neoadjuvantna kemoterapija sta pri bolnikih s pljučnim rakom (starostna struktura, spremljajoče bolezni, socialni status itn.) povezani z visokim tveganjem zapletov in tudi smrti zaradi kemoterapije.<sup>82</sup> Zato je treba tveganja in dobrobiti adjuvantne kemoterapije pri vsakem bolniku individualno skrbno pretehtati.

Za zdaj ni zanesljivih podatkov o učinkovitosti in varnosti neoadjuvantnega ali adjuvantnega tarčnega zdravljenja ali imunoterapije pri raku pljuč. Zato se ta zdravljenja v vsakodnevni klinični praksi ne uporabljajo, potekajo pa raziskave.

## **Povzetek priporočil**

Dopolnilno (adjuvantno/neoadjuvantno) sistemsko zdravljenje

- Adjuvantna kemoterapija na osnovi cisplatina se priporoča pri bolnikih z NDPR stadija II in IIIA po 8. klasifikaciji.
- Priporočajo se štirje ciklusi kemoterapije s cisplatinom v kombinaciji z vinorelbinom, gemcitabinom ali docetakselom pri ploščatoceličnem raku ali pa tudi s pemetrekse-dom pri neploščatoceličnem raku.
- Ob kontraindikaciji za cisplatin se lahko uporabi karboplatin.
- Pri operabilnem stadiju II NDPR se zdi boljša izbira adjuvantna kemoterapija, pri stadiju IIIA pa neoadjuvantna kemoterapija.
- Pred odločitvijo o kemoterapiji je treba pri vsakem posameznem bolniku skrbno pretehtati mogoče dobrobiti in tveganja dopolnilne kemoterapije.

### **1.1.3. Pooperativno obsevanje**

Pri bolnikih v stadijih I in II pooperativno obsevanje (PORT, angl. *Postoperative Radiotherapy*) ni indicirano. V literaturi je opisanih 5–20 % lokalnih ponovitev.<sup>83</sup> Pri bolnikih, pri katerih pri operaciji niso našli bezgavk, zajetih s tumorskim tkivom (pN0) ali so bile zajete le hilarne in/ali intrapulmonalne bezgavke (N1), PORT ni indicirano, saj se je v raziskavah in metaanalizi pokazalo, da obsevanje pri teh bolnikih vodi v krajše preživetje.<sup>84, 85</sup> Ob nepopolni resekciji (R 1 – mikroskopski ostanek ali R 2 – makroskopski ostanek), ko reoperacija ni mogoča, pa je PORT indicirano.<sup>86</sup>

### **1.1.4. Stereotaktično obsevanje tumorjev pljuč**

Stereotaktično obsevanje tumorjev pljuč (SBRT, angl. *Stereotactic Body Radiation Therapy*) uporabljamo v zgodnjem stadiju NDPR pri tumorjih velikosti do 5 cm brez prizadetih bezgavk (N0), kadar operacija ni mogoča zaradi medicinskih kontraindikacij ali odklonitve bolnika. Po nekaterih podatkih s SBRT-tehniko obsevanja dosežemo primerljivo lokalno kontrolo in preživetje bolnikov kot z lobektomijo ter boljše rezultate kot s konvencionalnim obsevanjem, vendar podatkov randomizirane raziskave teh bolnikov za zdaj nimamo.<sup>87-93</sup> Kombinirana analiza dveh randomiziranih raziskav (ki nista zaključili vključeva-

nja), ki sta primerjali SBRT in lobektomijo pri operabilnih bolnikih, je pokazala manjšo toksičnost in daljše preživetje v skupini zdravljenih s SBRT v primerjavi z lobektomijo.<sup>94</sup> Analiza ni podala dovolj trdnih dokazov, da bi obsevanje s SBRT-tehniko nadomestilo standardno zdravljenje z lobektomijo.

SBRT je indiciran tudi pri citološko ali histološko nepotrjenem tumorju v pljučih, če diagnostični postopek življenjsko ogroža bolnika in je na <sup>18</sup>F-FDG PET CT opisano patološko kopičenje v tumorju ali pa potrdimo rast tumorja na osnovi vsaj dveh zaporednih CT-preiskav.<sup>95</sup>

### **Načrtovanje obsevanja s SBRT-tehniko**

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

Odmerek obsevanja predpišemo tako, da upoštevamo tveganja za toksičnost na zdrava tkiva in v vsakem posameznem primeru uporabimo najprimernejšo frakcionacijo. Odmerek in frakcionacija morata biti takšna, da je biološko ekvivalentni odmerek (BED) večji od 100 Gy. V veliki japonski retrospektivni raziskavi so pokazali, da so tako obsevani bolniki imeli lokalno kontrolo bolezni v 83 %, bolniki, ki so prejeli manj kot 100 Gy, pa le v 36 %.<sup>89</sup>

Uporabljamo naslednje frakcionacije: 25–34 Gy v eni frakciji, 18 Gy x 3 frakcije, 12 Gy x 4 frakcije, 11 Gy x 5 frakcij, 10 Gy x 5 frakcij ali 7,5 Gy x 8 frakcij.<sup>87-93, 96, 97</sup> Večje število frakcij se uporablja v primerih, ko je del načrtovanega tarčnega volumna (PTV, angl. *Planning Target Volume*) v stiku s prsno steno ali pa gre za centralno ležeče tumorje.

Če tudi z osmimi frakcijami ne uspemo zadostiti merilom restrikcij za rizične organe in zdravnik oceni, da bi bilo za bolnika primerno zdravljenje z nižjim številom frakcij (hipofrakcionacija), se lahko odločimo tudi za drugačne režime, npr.: 5 Gy x 11 frakcij, 4 Gy x 12 frakcij, 3 Gy x 17 frakcij.

## **1.2. Lokalno napredovala bolezen (stadij III)**

Obravnavo bolnikov z lokalno napredovalim nemetastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom prikazuje algoritem 3.

### **1.2.1. Operativno zdravljenje**

Bolnike z lokalno napredovalim NDPR zdravimo z multimodalnim zdravljenjem – kirurški poseg v kombinaciji z neoadjuvantno ali adjuvantno kemoterapijo in obsevanjem, ki ga načrtuje multidisciplinarni konzilij, pri čemer je cilj kirurškega zdravljenja vedno odstranitev tumorskega tkiva v celoti ne glede na stadij bolezni.<sup>98</sup>

Odločitev o obsegu operacije naj bo pri večini bolnikov sprejeta že med predoperativnim načrtovanjem; v nekaterih primerih lahko kirurg napravi tudi eksploracijo prsnega koša, tj. torakoskopsko ali skozi torakotomijo, ter se šele takrat odloči, ali je tumor odstranljiv, in nadaljuje resekcijo.

Za pnevmonektomijo pri tumorjih stadija N2 so rezultati kliničnih raziskav nasprotujoči; nekateri podatki kažejo na povečano pooperativno smrtnost, druge raziskave pa tega niso potrdile.<sup>99–101</sup>

Predoperativno opredeljeni dejavniki, ki prispevajo k upravičenosti kirurškega zdravljenja lokalno napredovalih tumorjev<sup>102</sup>:

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

Nepričakovana ali naključno odkrita infiltracija mediastinalnih bezgavk pomeni prisotnost maligne bolezni v bezgavkah regije N2, ki je bila naključno odkrita intraoperativno z zmrzlim rezom ali ob dokončnem patohistološkem pregledu. Najpomembnejši dejavnik, ki je tudi ključen za odločitev o nadaljevanju operativnega posega, je operaterjeva ocena o možnosti radikalne resekcije na ravni primarnega tumorja pa tudi na ravni mediastinalnih bezgavk. Če radikalna resekcija ni izvedljiva, priporočajo prekinitve operacije, saj je predvideno 5-letno preživetje nižje od 5 %.<sup>102–104</sup>

Vraščanje tumorja v sosednje organe in strukture zahteva izvedbo zahtevnejših kirurških posegov.<sup>105</sup> Pri tem je odločitev o izvedljivosti v največji meri odvisna od kirurga. Med absolutne kontraindikacije za operativno zdravljenje štejemo oddaljene zasevke, karcinoma plevre, infiltriranost požiralnika, levega atrija, traheje, brahialnega živčnega pleteža nad živčno korenino T1 in bolezen N3.<sup>106, 107</sup> Relativne kontraindikacije pa so infiltriranost perikarda, vretenc, zajetost velikih žil, zgornje votle vene – resekcija je v teh primerih izvedljiva, vendar je potreben zapleten kirurški poseg, ki pogosto zahteva sodelovanje kirurgov različnih strok.<sup>108, 109</sup>

### **1.2.2. Dopolnilno (adjuvantno/neoadjuvantno) sistemsko zdravljenje**

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

### **1.2.3. Radikalno obsevanje**

Radikalno obsevanje ima vlogo pri omejenih in lokalno napredovalih stadijih pljučnega raka (stadiji I– III). Za radikalno obsevanje se lahko odločimo tudi pri bolnikih z oligometastatsko boleznijo (stadij IV).

Minimalni standard za radikalno obsevanje pljuč predstavljata uporaba CT-simulatorja in tridimenzionalna (3D) konformna tehnika obsevanja. Pri radikalnih obsevanjih imajo prednost naprednejše tehnike kot so intenzivno modulirano obsevanje (IMRT, angl. *Intensity-Modulated Radiotherapy*), volumetrična modulirana ločna terapija (VMAT, angl. *Volumetric Arc Therapy*), slikovno vodeno obsevanje (IGRT, angl. *Image-Guided Radiation therapy*), priprava s 4D CT in priprava na <sup>18</sup>F-FDG PET CT simulatorju, ki omogočajo lažje doseganje radikalne doze na tumor in manjšo toksičnost na okolna zdrava tkiva.<sup>110, 111</sup> Nekateri retrospektivni primerjave so pokazale boljše preživetje bolnikov, ki so bili obsevani z uporabo 4D CT simulatorja in IMRT tehniko.<sup>110</sup>

### 1.2.3.1. Pooperativno obsevanje

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

Svetovna priporočila in smernice niso enotne v pogledu na PORT pri pN2 bolezni, saj so dokazi kontradiktorni, zato se težko pričakujejo rezultati prospektivne raziskave LungART, ki je v teku.

### Bolniki s popolno resekcijo (R0)

Pri bolnikih s popolno resekcijo v stadiju IIIA brez prizadetih mediastinalnih bezgavk (pT3N1) PORT ni indicirano. Kljub popolni resekciji in dodatni kemoterapiji pa je pri bolnikih v stadiju IIIA s pN2 boleznijo tveganje za lokoregionalno ponovitev med 20 in 40 %.<sup>83</sup> Ob popolni resekciji (R0) dodatek PORT ni rutinsko priporočen, odločitev temelji na individualni oceni tveganja za posameznega bolnika. V poštev prihaja v primeru resekcije pri stadiju bolezni IIIA, pri katerih je bilo po operaciji ugotovljenih več bezgavk, zajetih s tumorskim tkivom, kot je bilo ugotovljeno predoperativno (angl. *upstaging pN2*).<sup>86, 112, 113</sup> Po podatkih iz literature je takšnih bolnikov kar 17 % (cN1 -> pN2).<sup>114</sup> Tudi pri bolnikih v stadiju cN0, ki imajo z operacijo ugotovljeno tumorsko zajetost bezgavk le v eni regiji mediastinalnih bezgavk (»single station« pN2), se o PORT odločamo po kritični oceni tveganja za lokoregionalno ponovitev.<sup>86</sup>

Bolniki z visokim tveganjem za lokoregionalno ponovitev bolezni, ki so kandidati za pooperativno obsevanje, niso jasno opredeljeni. V literaturi je navedenih več dejavnikov, ki povečujejo tveganje: primarni tumorji večji kot 7 cm, tumorji s ploščatocelično histologijo, klinasta resekcija ali segmentektomija, zajetje visceralne plevre, več kot 20 % pozitivnih bezgavk ali več kot 4 pozitivne bezgavke, ekstrakapsularna invazija, negotov status resekcije (brez tumorja v resekcijskih robovih, vendar nepopolno vzorčenje bezgavk, najvišja odstranjena bezgavka zajeta s tumorskim tkivom, karcinom in situ v robu bronha, pozitivna plevralna lavaža).<sup>85</sup>

PORT metaanaliza prospektivnih randomiziranih raziskav iz leta 1998, kjer so bile uporabljene zastarele tehnike obsevanja in je vključevala bolnike z pN0, pN1 in pN2, ni pokazala

la izboljšanja preživetja s PORT.<sup>115</sup> Dve novejši metaanalizi, ki sta vključili tudi retrospektivne raziskave, pa sta pokazali, da obsevanje z linearnimi pospeševalniki in novejšimi tehnikami izboljša preživetje bolnikov s pN2 boleznijo.<sup>115, 116</sup> Retrospektivna analiza iz SEER leta 2006 je pri bolezni N2 pokazala 14 % izboljšano preživetje.<sup>86</sup> V raziskavi ANITA je PORT pri N2 bolnikih zmanjšal lokalno ponovitev za 12 % in povečal 5-letno preživetje za 4,7 % v skupini brez in za 13,4 % s skupini s kemoterapijo.<sup>117</sup> Analiza Wagnerja iz leta 2005 je pokazala, da je morebitna korist PORT na preživetje (če sploh obstaja) v območju dobrobiti 5–10 %.<sup>118</sup>

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

PORT brez ali s kemoterapijo je indiciran pri vseh bolnikih z R1, R2 resekcijo v vseh stadijih operabilne bolezni.<sup>84, 86</sup>

Pri bolnikih z visokim tveganjem za lokalno ponovitev bolezni (ypN2 in/ali R1/R2 resekcija) je meta analiza 2016 pokazala, da PORT zmanjša tveganje iz 33 % na 20 % v 5 letih.<sup>119</sup>

Priporočena kemoterapija je kombinacija cisplatina in etopozida, cisplatina in vinblastina ali karboplatina in paklitaksela. Pri neploščatoceličnih rakih je mogoča tudi kombinacija platine in pemetrekseda.<sup>86</sup>

Tabela 1. Indikacije za obsevanje glede na stadij nedrobnoceličnega pljučnega raka

<b>Stadij IA</b>	R1, R2	RT, če ni mogoča reoperacija
<b>Stadij IB, IIA</b>	R1, R2	RT, če ni mogoča reoperacija z ali brez KT
<b>Stadij IIB</b>	R1	KT-RT (zaporedna ali sočasna), če ni mogoča reoperacija s KT
	R2	KT-RT sočasno, če ni mogoča reoperacija s KT
<b>Stadij IIIA, IIIB</b>	R1	KT-RT (zaporedna ali sočasna)
	R2	KT-RT (sočasna)

KT – kemoterapija; RT – obsevanje

### Vrisovanje volumnov

Vrisovanje pooperativnih volumnov ni natančno določeno in je še predmet raziskav, ki preučujejo vzorce lokalnih ponovitev.<sup>120-122</sup>

Tarčni volumen (GTV, angl. *Gross Tumor Volume*) vključuje ostanek tumorja. Klinični tarčni volumen (CTV, angl. *Clinical Target Volume*), zajema predvideno širjenje tumorja oz. zasevkov v bezgavkah. Priporoča se, da je v CTV vključen krn bronha, istostranki hilus in mediastinalna plevra ob kirurškem polju. Vključiti je potrebno tudi vse bezgavčne regije, ki so bile zajete s tumorjem in nezajete sosednje regije. Vedno pa morajo biti v CTV vključene ipsilateralna regija 4 (spodnje paratrahealne bezgavke) in regija 7 (subkarinalne bezgavke), pri levostranskih tumorjih pa tudi regiji 5 in 6 (subaortne in paraaortne bezgavke).<sup>123</sup>

Priporočene doze znašajo med 50 in 54 Gy po 1,8–2 Gy na frakcijo. Pri R1, R2 resekcijah se priporoča višja doza, do 66 Gy. Ob nezmožnosti spoštovanja doznih restrikcij za zdrave organe, se višja doza lahko omeji le na področje nepopolne resekcije (dodatek doze, angl. *boost*). Restrikcije za zdrave organe so strožje kot pri radikalnem obsevanju, pri pulmektomiji naj bo povprečna doza na pljuča (MLD, angl. *Mean Lung Dose*) < 8 Gy.<sup>124</sup> Natančna priporočila v svetovnih smernicah niso podana. Pred načrtovanjem obsevanja se zaradi strožjih restrikcij na zdrava tkiva priporoča testiranje pljučne funkcije.

### 1.2.3.2. Predoperativna kemoradioterapija

#### Pancoastovi tumorji:

Za operabilne tumorje zgornje aperture/apeksov pljuč, ki vraščajo v prsno steno (Pancoast tumorji), predstavlja optimalno zdravljenje operacija s predoperativno kemoradioterapijo. Priporočilo temelji na rezultatih več prospektivnih raziskav, kjer so s trimodalnim zdravljenjem, ki je vključevalo predoperativno kemoradioterapijo in sodobne kirurške pristope, dosegli visoke deleže radikalnih resekcij (68 do 94 %) ter 5-letno preživetje okoli 45–55 %.<sup>125-127</sup> Z bimodalnim zdravljenjem (operacija s pred- ali pooperativnim obsevanjem) so dosegali nekoliko nižje deleže radikalnih resekcij (okoli 60 %) in precej nižje preživetje (5-letno 26–35 %).<sup>109</sup>

#### Operabilni bolniki v stadiju IIIA N2

Za bolnike v stadiju IIIA, ki imajo operabilno bolezen in omejeno prizadetost mediastinalnih bezgavk (ena regija, majhne bezgavke), prihaja v poštev operativno zdravljenje s predoperativno ali dopolnilno kemoterapijo, radikalna kemoradioterapija ali trimodalno zdravljenje, ki vključuje predoperativno kemoradioterapijo in kirurgijo (do obsega lobektomije). V randomizirani prospektivni raziskavi, ki je primerjala trimodalen pristop z radikalno kemoradioterapijo pri takšnih bolnikih, so v roki s trimodalnim zdravljenjem ugotavljali daljši čas do progressa bolezni ter boljše celokupno preživetje v podskupini, ki je imela lobektomijo.<sup>99</sup> Nekoliko manjša bolj nedavna raziskava ESPATUE, kjer so bolniki prejeli uvodno kemoterapijo in nato kemoradioterapijo do doze 45 Gy, nato pa so jih randomizirali v roko, ki je zaključila zdravljenje z obsevanjem do radikalne doze ter v roko, ki je zaključila zdravljenje z operacijo, pa ni pokazala razlik v preživetju.<sup>105</sup> Za zdaj tudi ni jasno, ali ima predoperativna kemoradioterapija kakšno prednost pred predoperativno kemoterapijo brez obsevanja. Raziskava SAKK namreč ni pokazala razlik v preživetju med obema pristopoma, je pa pokazala podobno kot ostale raziskave manj lokalnih ponovitev bolezni v skupini s trimodalnim zdravljenjem.<sup>128</sup> Tudi nedavna metanaliza treh prospektivnih randomiziranih raziskav (vključno s SAKK), ki so primerjale predoperativno kemoterapijo in predoperativno kemoradioterapijo ni pokazala razlik v preživetju, je pa pokazala statistično značilno večje zmanjšanje tumorja in mediastinalnih bezgavk ter več kompletnih odgovorov v mediastinumu.<sup>129</sup> Poleg tega je bilo v skupini s kemoradioterapijo več R0 resekcij. Odločitev za trimodalno zdravljenje mora biti tako sprejeta v okviru multidisciplinarnega konzilija, kajti glede na objavljene podatke za zdaj ni popolnoma jasno, kateri bolniki imajo od tovrstnega pristopa največjo dobrobit.

### **1.2.3.3. Definitivna radioterapija**

Za neoperabilne bolnike v stadiju II z zajetimi hilusnimi bezgavkami (IIB) in bolnike v stadiju III predstavlja standardno zdravljenje radikalna kemoradioterapija, ki omogoča daljše preživetje v primerjavi z radikalnim obsevanjem brez kemoterapije (dobrobit v 2- in 5-letnem preživetju 4 % in 2 %).<sup>130</sup>

Odločitev za zdravljenje s kemoradioterapijo mora biti sprejeta v okviru multidisciplinarnega konzilija, stadij bolezni pa potrjen s <sup>18</sup>F-FDG PET CT preiskavo.

Standardno zdravljenje za bolnike v dobrem stanju zmogljivosti brez pomembnih spremljajočih bolezni predstavlja sočasna kemoradioterapija. Zaporedna kemoradioterapija je primerno zdravljenje za bolnike, ki ne morejo tolerirati sočasne kemoradioterapije. Za obsevanje brez kemoterapije pa se odločimo pri bolnikih, ki zaradi starosti, slabega splošnega stanja zmogljivosti ali spremljajočih bolezni niso kandidati za kemoterapijo. Randomizirane prospektivne primerjave zaporednih in sočasnih režimov kemoterapije kažejo dobrobit v preživetju pri sočasnih režimih dajanja kemoterapije (5,7 % in 4,5 % v 3- in 5-letnem preživetju), kar je posledica boljše lokoregionalne kontrole bolezni (6 % po 3 in 5 letih) ob enakih stopnjah napredovanja z oddaljenimi zasevki. Ob tem je toksičnost na požiralnik pri sočasnih režimih višja (18 % gradus 3–4 radioezofagitis), pri zaporednih pa nižja (4 %). Pri toksičnosti na pljuča pa raziskave niso zaznale statistično pomembnih razlik.<sup>131, 132</sup>

Dodajanje uvodnih oz. konsolidacijskih ciklusov kemoterapije pri režimih sočasne kemoradioterapije v randomiziranih prospektivnih raziskavah ni podaljšalo preživetja. Pričakovano višja pa je bila toksičnost tovrstnih režimov.<sup>133, 134</sup> Kljub temu je pristop z uvodno kemoterapijo pred sočasno kemoradioterapijo marsikje v klinični uporabi iz logističnih razlogov. Tudi podatki slovenske prospektivne raziskave, kjer je bil ta pristop uporabljen na 106 bolnikih, kažejo dobre rezultate glede preživetja ob sprejemljivih stopnjah neželenih učinkov.<sup>135, 136</sup> Dobro možnost zdravljenja za bolnike v dobrem stanju zmogljivosti glede na naše izkušnje tako predstavlja uvodna kemoterapija (dva ali trije ciklusi), ki ji sledi sočasna kemoradioterapija.

Bolniki, ki so zaključili radikalno kemoradioterapijo (sekvenčno ali konkomitantno) in nimajo progressa bolezni ter so PD-L1 pozitivni, zdravljenje nadaljujejo z imunoterapijo, z zdravilom durvalumab na vsakih 14 dni eno leto ali do progressa bolezni oz. resnih neželenih učinkov. Raziskava PACIFIC je pokazala, da so imeli bolniki, ki so konsolidacijsko prejeli durvalumab 11,2 meseca daljši čas do progressa bolezni, za 11 % boljše dvoletno preživetje in 12 mesecev daljši čas do pojava oddaljenih zasevkov kot bolniki, ki so konsolidacijsko prejeli placebo.<sup>137, 138</sup>

### **Doze in režimi obsevanja**

Običajno predpisana doza obsevanja pri režimih sočasne kemoradioterapije znaša 60–66 Gy v 30 do 33 frakcijah. Z dozami pod 60 Gy dosežemo slabšo lokalno kontrolo bolezni.<sup>139</sup>



Uporaba višjih doz se v shemah kemoradioterapije za zdaj ne priporoča zunaj kliničnih raziskav, kajti nedavno opravljena randomizirana raziskava, kjer so opravili primerjavo obsevalnih doz 60 Gy in 74 Gy, je pokazala slabše preživetje v roki z višjo obsevalno dozo.<sup>140</sup>

Pri režimih z uvodno kemoterapijo brez sočasne kemoterapije in pri obsevanjih brez kemoterapije je priporočena uporaba akceleriranih režimov obsevanja. Metaanaliza raziskav z akceleriranimi in hiperfrakcioniranimi obsevalnimi shemami, kjer je bilo celokupno trajanje obsevanja krajše bodisi zaradi višje doze na frakcijo bodisi zaradi več dnevni obsevalnih frakcij, je namreč pokazala dobrobit v 5-letnem preživetju 2,5 % pri krajših obsevalnih režimih.<sup>141</sup> Pri nas pogosto uporabljamo blago hipofrakcioniran režim s frakcijami po 2,2 Gy, ki skrajšajo celokupno trajanje obsevanja za približno teden dni.

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

### Vrisovanje obsevalnih volumnov

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

Elektivno vključevanje mediastinalnih bezgavk oz. bezgavčnih lož v obsevalno polje po podatkih doslej opravljenih raziskav nima vpliva na lokoregionalno kontrolo bolezni in na preživetje.<sup>129, 142, 143</sup>

### Sistemska terapija

Kemoterapevtske sheme:

#### 1) Uvodna kemoterapija (1–3 cikle):

- gemcitabin/cisplatin;
- pemetreksed/cisplatin (neploščatocelični);
- vinorelbin/cisplatin.

#### 2) Sočasna kemoterapija med obsevanjem (1–2 cikla):

- etopozid/cisplatin;
- pemetreksed/cisplatin (neploščatocelični);
- paklitaksel/karboplatin.

Opravljenih je bilo le malo prospektivnih raziskav, ki bi primerjale učinkovitost različnih kemoterapevtskih shem, uporabljenih sočasno oz. zaporedno z radioterapijo. Nekatere manjše raziskave nakazujejo boljše preživetje ob sočasni uporabi etopozida/cisplatina (E/C) v primerjavi s paklitakselom/karboplatinom (P/K) ob višjem deležu radioezofagitisa gradus 3 in manjšem deležu simptomatskega pneumonitisa pri E/C.<sup>144</sup> Nedavno opravljene

na sistematska primerjava izhodov 79 raziskav s sočasno E/C z raziskavami s P/K pa ni pokazala statistično značilnih razlik v deležu odgovorov, preživetju, v deležu radioezofagitiisa gradus  $\geq 3$  ter simptomatskega pneumonitisa, več pa je bilo hematološke toksičnosti pri E/C.<sup>145</sup> Podobno v randomizirani prospektivni raziskavi PROCLAIM, kjer so primerjali sočasni shemi pemetreksed/cisplatin in E/C, niso odkrili razlik v preživetju.<sup>146</sup> Ob kontraindikaciji za cisplatin se lahko uporabi karboplatin.

#### **1.2.3.4. Zdravljenje bolnikov z lokalno ponovitvijo bolezni po radikalnem obsevanju**

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

#### **Radikalno ponovno obsevanje (reiradiacija) s konvencionalnim frakcioniranim obsevanjem**

Radikalna reiradiacija predstavlja reševalno zdravljenje za bolnike z lokalnim recidivom, ki niso primerni za operacijo. Doseže enako lokalno kontrolo kot primarno zdravljenje (po 2 letih 30–40 %)z višjo toksičnostjo.<sup>147</sup> Sočasna ali zaporedna kemoterapija podaljša preživetje brez oddaljenih zasevkov.<sup>148</sup>

Dobrobit zdravljenja s konvencionalno reiradiacijo imajo bolniki z<sup>147</sup>:

- PS WHO  $\leq 2$
- lokalna ponovitev  $\geq 6$  mesecev po primarnem zdravljenju
- primerna pljučna funkcija (FEV1  $> 1$ l)
- nov primarni tumor v področju že zdravljenega pljučnega tumorja

Radikalna reiradiacija je kontraindicirana pri bolnikih v PS WHO 3–4, pri velikih recidivih in kadar ni mogoče doseči omejitev na kritične organe.

Predpisana doza:

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

Posebne omejitve za kritične organe:

- Aorta 1cc  $< 120$  Gy skupne absolutne doze.<sup>149</sup>
- Hrbtenjača  $D_{maks.} \leq 50$  Gy skupne normalizirane doze (z upoštevanjem popravila) pri obsevanju celotne cirkumference. Pri robnem obsevanju hrbtenjače je toleranca višja.<sup>150</sup>

Glede na odločitev konzilija in presojo radioterapevtskega kolegija je mogoče sočasno ali zaporedno sistemsko zdravljenje.<sup>147</sup>

#### **Radikalno ponovno obsevanje s SBRT tehniko**

Ponovno obsevanje lokalnega recidiva s SBRT tehniko omogoča doseganje visoke lokalne

kontrole (70–86 % po enem letu), s pomembno toksičnostjo, zato je primerna za ožji izbor bolnikov<sup>147</sup>:

- PS WHO 0–1
- periferni lokalni recidiv
- PTV < 75 cc
- nov primarni periferni tumor

SBRT reiradiacija je kontraindicirana pri centralnih pljučnih tumorjih in ob nedoseženih omejitvah na kritične organe.

Predpisano dozo in frakcionacijo določi radioterapevtski kolegij za zdravljenje pljučnih tumorjev. Ob prekrivanju polj izberemo režim z več frakcijami (npr. 10 x 5 Gy), ob novem primarnem tumorju pa lahko obsevamo z manj frakcijami (npr. 5 x 6 Gy). Obsevanje poteka po protokolu za stereotaktično obsevanje pljučnih tumorjev.

### **Paliativno ponovno obsevanje prsnega koša**

Ponovno paliativno obsevanje je indicirano za kontrolo simptomov bolezni in izboljšanje kakovosti življenja.<sup>147</sup> Najpogosteje je indicirano pri hemoptizi, sindromu zgornje vene kave, kašlju in dispneji. Odločamo se individualno, prihaja pa v poštev takrat, ko ocenimo, da z obsevanjem lahko zmanjšamo vzrok težavam. Omogoča izboljšanje simptomov v 70 %.<sup>147</sup>

Uporabljamo običajne paliativne frakcionacije, s prilagoditvijo (znižanjem) glede na že prejeto dozo kritičnih organov: 1 x 8 Gy, 2 x 8 Gy (1x tedensko), 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy.<sup>147</sup>

Posebne omejitve za kritične organe:

Hrbtenjača  $D_{maks.} \leq 50$  Gy skupne normalizirane doze (z upoštevanjem popravila) pri obsevanju celotne cirkumference. Pri robnem obsevanju hrbtenjače je toleranca višja.<sup>150</sup>

### **Ponovno obsevanje po predhodni SBRT pljuč**

Primarno reševalno zdravljenje lokoregionalnega progressa po SBRT predstavlja kirurgija. Ob inoperabilnosti zaradi bolezni ali bolnika pa je indicirano radikalno obsevanje s klasično frakcionacijo z ali brez kemoterapije.<sup>151</sup>

## **1.3. Razsejana bolezen (stadij IV)**

Sistemsko zdravljenje se vpleta v zdravljenje vseh stadijev kot tudi vseh patohistoloških vrst pljučnega raka. Ob operabilnem pljučnem raku se uporablja dopolnilna kemoterapija, ob lokalno napredovali bolezni se sistemska terapija uporabi sočasno z obsevanjem, ob najpogosteje diagnosticiranem, tj. razsejanem pljučnem raku pa je sistemsko zdravljenje temeljno zdravljenje pljučnega raka (Algoritem 4).

Do preloma stoletja nismo imeli res učinkovitega sistemskega zdravljenja pljučnega raka. Zdravljenje s kemoterapijo, ki je bila do pred nekaj leti edina možnost sistemske-

ga zdravljenja pljučnega raka je imelo zelo omejeno učinkovitost. Pomembna spoznanja o molekularni biologiji pljučnega raka pa so na prelomu stoletja vodila do velikega napredka. Predvsem pri bolnikih z NDPR so bili razpoznani molekularni označevalci, genetske spremembe tumorja, ki so bile dobra tarča za razvoj novih, učinkovitih tarčnih zdravil za pljučni rak. Tako danes pri vseh bolnikih z neploščatoceličnim rakom v tumorskem tkivu določamo EGFR mutacije, ALK in ROS1 genske prerazporeditve ter BRAF V600 mutacijo. Na zahtevo lečečega onkologa se te molekularne spremembe določijo tudi pri bolnikih s ploščatoceličnim pljučnim rakom, zlasti pri mlajših bolnikih in nekadilcih. Bolniki s temi molekularnimi tarčami prejmejo od kemoterapije veliko bolj učinkovito in manj toksično tarčno zdravljenje s proti EGFR, proti ALK, proti ROS1 ali proti BRAF usmerjenimi tirozin kinaznimi inhibitorji (TKI).

V zadnjih dveh letih se je v sistemsko zdravljenju pljučnega raka uvedla nova vrsta sistemskega zdravljenja, in sicer imunoterapija z zaviralci kontrolnih točk. Glede na to, da ima pljučni rak kot kadilski rak veliko mutacij, se je po pričakovanju prav pri pljučnem raku imunoterapija izkazala za eno najbolj učinkovitih terapij. Najprej je bila uvedena v drugi red zdravljenja razsejanega NDPR, zelo hitro pa prehaja tudi v prvi red. Obetavni pa so tudi rezultati zdravljenja napredovalnega drobnoceličnega pljučnega raka s kombinacijo imunskega zdravljenja in kemoterapije. Kljub temu, da molekularni označevalec PD-L1 ni napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje z zaviralci kontrolnih točk, nam njegova izraženost pomaga pri izboru bolnikov, ki bodo imeli največjo dobrobit od imunskega zdravljenja. Na podlagi deleža PD-L1 pozitivnosti se tudi odločamo, kateri bolniki z napredovalim NDPR prejmejo samo imunsko zdravljenje, za katere pa je potrebna bolj toksična kombinacija imunskega zdravljenja in kemoterapije. Tako danes ob postavitvi diagnoze v vzorcu tumorja rutinsko določamo izraženost PD-L1 pri vseh bolnikih z NDPR.

Nova sistemska zdravljenja pljučnega raka so doprinesla k izboljšanju preživetja bolnikov s pljučnim rakom v zadnjem desetletju, še zlasti pri ženskah in bolnikih z neploščatoceličnim rakom. Prilagajanje sistemskega zdravljenja novo nastalim molekularnim spremembam, ki jih tekom sistemskega zdravljenja določamo v cirkulirajoči tumorski DNK, pa tlakuje pot še učinkovitejšemu preciznemu zdravljenju pljučnega raka.

Priloga 4 opredeljuje učinkovitost sistemskega zdravljenja pri razsejanem pljučnem raku z lestvico klinične učinkovitosti (prirejeno po ESMO – MCBS).

### **1.3.1. Obravnava bolnikov z oligometastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom**

Izraz oligometastaze se nanaša na omejeno število hematogenih zasevkov, čeprav še ni soglasja o tem, kaj pomeni omejeno. Nekateri predlagajo definicijo do treh, drugi do pet zasevkov, ali pa opredeljujejo število organov, v katerih so prisotni zasevki.<sup>152</sup> Vse večja potreba po opredelitvi oligometastatke bolezni temelji na spoznanju, da v nekaterih podskupinah teh bolnikov lahko dosežemo dolgotrajni nadzor bolezni ali zazdravitev.<sup>153, 154</sup>

Oligometastaze so lahko bodisi sinhronne, če so diagnosticirane v 1 mesecu pred ali po ugotovljenem primarnem tumorju ali metahrone, kadar se pojavijo po zdravljenju primarnega tumorja.<sup>152</sup> Biologija tumorja tako kot prognoza se ob sinhronih ali metahronih oligometastazah lahko razlikujeta. Oligoprogres pa opisujemo pri bolnikih v primerih, ko ob sistemskem zdravljenju (predvsem pri zdravljenju s TKI), beležimo progres omejenega števila zasevkov, kadar ostale lezije ostanejo stabilne.

Za potrditev oligometastatske bolezni je potrebno v diagnostičnem postopku opraviti MRI glave, <sup>18</sup>F- FDG PET CT in patohistološko potrditev zasevkov, če je to mogoče.

### Izbira zdravljenja

Izbrane bolnike v dobrem splošnem stanju zmogljivosti v stadiju IV z eno do tremi sinhronimi zasevki ob diagnozi zdravimo s sistemskim zdravljenjem po shemi za razsejano bolezen in radikalnim lokalnim zdravljenjem (obsevanje z visokimi odmerki ali operacija), s čimer lahko dosežemo dolgotrajno preživetje brez napredovanja bolezni.

Pri bolnikih z možganskimi zasevki se priporoča začetek zdravljenja s stereoradiokirurgijo (SRS, angl. *Stereoradiosurgery*), ob simptomih ali za patohistološko potrditev pa z operacijo možganskih zasevkov. Ti bolniki nadaljujejo zdravljenje s sistemsko terapijo, s katero začnejo zdravljenje tudi vsi ostali bolniki z oligometastazami zunaj CŽS. Pri bolnikih s T1-3 N0 stadijem bolezni v prsnem košu se priporoča zdravljenje s kirurško resekcijo ali SBRT, pri T1-3 N1 kirurška resekcija, obsevanje ali obsevanje s sočasno kemoterapijo. V stadiju T1-3 N2 in T4 N0-2 se priporoča obsevanje z zaporedno ali sočasno kemoterapijo ali le obsevanje.<sup>155</sup> Lokalno zdravljenje zasevkov lahko poteka sočasno z lokalnim zdravljenjem primarnega tumorja v prsnem košu, lahko pa sledi ostalemu zdravljenju.

V sistematičnem pregledu literature je bilo analiziranih 757 bolnikov z NDPR z 1–5 sinhronimi ali metahronimi zasevki.<sup>156</sup> Dober PS WHO (0–1) je imelo 98 % bolnikov in dve tretjini bolnikov je bilo v zgodnjem stadiju bolezni (IA–IIB), če ne upoštevamo zasevkov. Operacija je bila najpogostejša oblika zdravljenja za primarni tumor in zasevke. Napovedni dejavniki za preživetje so bili sinhroni ali metahroni zasevki ( $p < 0,001$ ), N-stadij ( $p = 0,002$ ) in histologija adenokarcinom ( $p = 0,036$ ). Najboljšo prognozo je imela skupina z metahronimi zasevki s 5-letnim preživetjem 48 %, bolniki s sinhronimi zasevki in N0 stadijem 36 % in bolniki s sinhronimi zasevki in N1/N2 stadijem 14 %. Ni jasno, ali so rezultati te analize posledica zdravljenja, ali pa tudi selekcije bolnikov in drugih vplivov.<sup>152</sup>

Ob prizadetosti mediastinalnih bezgavk pri teh bolnikih se ne priporoča kirurško zdravljenje primarnega pljučnega tumorja.<sup>157</sup>

V retrospektivni raziskavi 37 bolnikov z NDPR in s sinhronimi možganskimi zasevki, ki so bile kirurško odstranjene, je bilo 1- in 2-letno preživetje 62 % oziroma 24 %.<sup>158</sup> V tej raziskavi pozitivne mediastinalne bezgavke niso pokazale vpliva na preživetje bolnikov.

Posebna podskupina bolnikov z NDPR so bolniki z dodatno solitarno lezijo v kontralateralnih pljučih. Sistematični pregled literature z namenom opredelitve kriterijev za ločevanje novega primarnega tumorja ali zasevka je podal nekaj dejavnikov, ki bi lahko bili napovedni za ločevanje teh sprememb, vendar so ob njihovem upoštevanju ugotavljali tudi veliko tveganje za napačno presojo.<sup>159</sup> Priporoča se, da so ti bolniki zdravljeni kot bolniki z drugim sinhronim primarnim pljučnim tumorjem z radikalnim lokalnim zdravljenjem z operacijo ali SBRT. Z obema načinoma, tako z operacijo kot s SBRT, so opisana dolgotrajna preživetja teh bolnikov.<sup>157, 160–162</sup>

Rezultati radikalnih pristopov pri bolnikih z oligometastazami v drugih organih (kot so kosti, jetra, nadledvične žleze ali drugo) temeljijo na majhnih retrospektivnih serijah. Rezultati prospektivne raziskave faze II, v kateri je večina bolnikov imela en sam zasevek in so bili zdravljeni s sistemsko terapijo in radikalnim obsevanjem ali operacijo vseh tumorskih lezij, so pokazali 13 % preživetje brez napredovanja bolezni pri 3 letih.<sup>163</sup> Podatkov o rezultatih radikalnih pristopov zdravljenja pri bolnikih z oligometastatsko boleznijo z izraženimi molekularnimi označevalci, ki so kandidati za TKI ali imunoterapijo, ni.

Z opažanjem dolgotrajnih preživetij pri zdravljenju bolnikov s prisotnimi mutacijami oz. molekularnimi označevalci, pri katerih ugotovimo oligoprogres, se vse pogosteje odločamo za zdravljenje z ablativnimi metodami, kot je SBRT ali operacija.<sup>164</sup> Za zdaj ni podatkov randomiziranih raziskav, ki bi podale zanesljive zaključke in priporočila za zdravljenje teh bolnikov.

Za bolnike z več sinhronimi zasevki se priporoča zdravljenje v prospektivnih kliničnih raziskavah.

### **1.3.2. Sistemsko zdravljenje razsejanega nedrobnoceličnega pljučnega raka brez znanih molekularnih označevalcev**

Klinične raziskave faze 3 so potrdile pomembno vlogo imunoterapije (CPI, angl. *check point inhibitor*) v zdravljenju razsejanega NDPR ne glede na histologijo, tako v prvem kot v drugem redu zdravljenja.

Pembrolizumab je dokazano učinkovit v prvem redu zdravljenja razsejane bolezni pri bolnikih z NDPR in visoko izraženostjo PD-L1  $\geq 50$  %.<sup>165</sup>

Vedno več je dokazov, da je kombinacija kemoterapije z imunoterapijo učinkovitejša od samo kemoterapije v prvem redu zdravljenja razsejanega NDPR. In sicer sta dve veliki randomizirani klinični raziskavi pokazali značilno izboljšanje preživetja ob zdravljenju s kombinacijo imunoterapije s kemoterapijo napram samo kemoterapiji z zmanjšanjem tveganja za smrt za 51 % pri neploščatoceličnem podtipu oz. za 36 % pri ploščatoceličnem podtipu.<sup>166, 167</sup>

Križna primerjava dveh velikih kliničnih raziskav je pokazala, da dodatek kemoterapije k imunoterapiji pri bolnikih z izraženostjo PD-L1  $\geq 50\%$  ni smiselno, saj ni statistično pomembne razlike v celokupnem preživetju ali času do napredovanja bolezni v primerjavi s samo imunoterapijo, je pa v kombiniranem zdravljenju več sopojavov.<sup>165, 166, 168</sup>

Imunoterapija s kombinacijo CPI (nivolumab z ipilimumabom) se kaže za učinkovito v prvem redu zdravljenja pri bolnikih z razsejanim NDPR, ne glede na histologijo, v dobrem splošnem stanju zmogljivosti, z visokim bremenom tumorskih mutacij (TMB  $\geq 10$  mutacij/Mb).<sup>169</sup>

Zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine podaljša preživetje in izboljša kakovost življenja pri bolnikih z razsejanim NDPR v dobri splošni kondiciji. To so potrdile tako posamezne raziskave kot tudi dve zaporedni metaanalizi.<sup>170</sup> V skupini vseh bolnikov z NDPR je bila dokazana primerljiva učinkovitost več kombinacij platine s še enim citostatikom tretje generacije (gemcitabin, docetaksel, (nab)paklitaksel).<sup>171</sup> To pa ne velja za kombinacijo platine in pemetrekseda, ki je pokazala dobro učinkovitost samo pri neploščatoceličnem raku.<sup>172</sup>

Metaanaliza podatkov posameznih bolnikov, vključenih v 10 kliničnih raziskav, ni pokazala razlike v celokupnem preživetju med kemoterapijo na osnovi cisplatina v primerjavi s kemoterapijo na osnovi karboplatina. Cisplatin je imel višje odgovore na zdravljenje v skupni analizi (primerljivi odgovori pa v kombinaciji cisplatin – gemcitabin in cisplatin – paklitaksel). Dokazana pa je razlika v sopojavih cisplatina in karboplatina.<sup>173</sup>

Prospektivna klinična raziskava je pokazala večji delež odgovorov in primerljiva preživetja ob manjši nevrotoksičnosti in manjši potrebi po premedikaciji z glukokortikoidi ob zdravljenju z nabpaklitakselom/karboplatinom v primerjavi s paklitaksel/karboplatin shemo. Večja učinkovitost je bila ugotovljena predvsem pri ploščatoceličnem pljučnem raku.<sup>174</sup>

Atezolizumab in nivolumab sta dokazano učinkovita v drugem redu zdravljenja bolnikov, ki so predhodno prejeli platino vsebujoče sheme, ne pa imunoterapije, ne glede na izraženost PD-L1, pembrolizumab pa pri izraženosti PD-L1 nad 1%.<sup>175–178</sup>

Pri bolnikih z napredovalim NDPR, pri katerih bolezen napreduje po prvem redu kemoterapije, zdravljenje s kemoterapijo drugega reda vodi v boljša preživetja. Za enako učinkoviti sta se v randomizirani klinični raziskavi izkazali monokemoterapija s pemetreksedom ali docetakselom.<sup>179</sup> Pomembno je vedeti, da je retrospektivna analiza potrdila učinkovitost pemetrekseda samo pri neploščatoceličnem raku. Pri bolnikih z napredovalim NDPR, pri katerih bolezen napreduje po prvem redu zdravljenja z imunoterapijo s pembrolizumabom, se priporoča zdravljenje s kemoterapijo prvega reda na osnovi platine.<sup>165</sup>

Kombinirane sheme kemoterapije z več kot enim citostatikom v drugem redu zdravljenja razsejanega NDPR po izsledku metanalize niso boljše od monokemoterapije.<sup>180</sup>

### **1.3.2.1. Sistemsko zdravljenje razsejanega neploščatoceličnega pljučnega raka**

Sistemsko zdravljenje razsejanega neploščatoceličnega pljučnega raka prikazuje algoritem 5.

Imunoterapija s CPI se je izkazala za učinkovito v prvem redu zdravljenja neploščatoceličnega raka z izraženostjo PD-L1  $\geq 50$  %. Izsledki randomizirane klinične raziskave faze 3 so pokazali boljši odgovor na zdravljenje, značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni in celokupnega preživetja z 42 % zmanjšanjem tveganja smrti pri bolnikih, zdravljenimi s pembrolizumabom v primerjavi s kemoterapijo. Zdravljenje s pembrolizumabom je bilo varnejše in kakovost življenja boljša kot pri zdravljenju s kemoterapijo.<sup>165</sup>

Randomizirana klinična raziskava faze III pa je kot prva pokazala dobrobit kombinacije imunoterapije s pembrolizumabom in kemoterapije proti samo kemoterapiji pri še nezdravljenih bolnikih z neploščatoceličnim rakom v dobrem splošnem stanju zmožnosti ne glede na izraženost PD-L1. Izsledki raziskave so pokazali izboljšanje odgovora na zdravljenje, značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni in celokupnega preživetja z 51 % zmanjšanjem tveganja za smrt pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo pembrolizumaba in kemoterapije na osnovi platine (platina/pemetreksed) v primerjavi samo s kemoterapijo.<sup>166</sup> Podobne rezultate večje učinkovitosti kombinacij imunoterapije in kemoterapije v primerjavi s samo kemoterapijo kažejo tudi nekatere druge raziskave.<sup>181, 182</sup> Randomizirana klinična raziskava faze III je pokazala, da je dodatek atezolizumaba h kemoterapiji na osnovi platine z bevacizumabom, ne glede na PD-L1 izraženost, značilno podaljšal čas do napredovanja bolezni v primerjavi s kombinacijo samo kemoterapije z bevacizumabom, z zmanjšanjem tveganja za napredovanje bolezni za 41 % in s podaljšanjem celokupnega preživetja z zmanjšanjem tveganja za smrt za 22 %.<sup>181</sup>

Velika prospektivna klinična raziskava in tudi metaanaliza več raziskav sta pokazali večjo učinkovitost (značilno podaljšano celokupno preživetje) kombinacije cisplatina s pemetreksedom v primerjavi s kombinacijami platine z gemcitabinom ali docetakselom pri bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim rakom.<sup>172</sup> Pomembno je vedeti, da je kombinacija s pemetreksedom, pri bolnikih s ploščatoceličnim rakom vodila v slabša preživetja.<sup>172</sup>

Pri bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim rakom je randomizirana klinična raziskava pokazala značilno dobrobit v smislu podaljšanja celokupnega preživetja pri bolnikih, ki so po doseženi klinični dobrobiti zdravljenja s 4 cikli kemoterapije na osnovi platine s pemetreksedom nadaljevali s vzdrževalnim zdravljenjem s samo pemetreksedom.<sup>183</sup>

Dodatek bevacizumaba h kemoterapiji na osnovi platine je v dveh individualnih raziskavah, ki sta poleg platine vsebovali še paklitaksel, in v dveh metaanalizah vodil v značilno



izboljšanje celokupnega preživetja ob nekoliko večji toksičnosti.<sup>184-187</sup> Ob tem je treba poudariti, da so bili v raziskave vključeni samo bolniki z neploščatoceličnim rakom in z zelo dobrim splošnim stanjem zmogljivosti (PS WHO 0-1).

Imunoterapija s CPI se je izkazala za učinkovito tudi pri bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim rakom v drugem redu zdravljenja, ki z imunoterapijo še niso bili zdravljeni. Za zdaj so pozitivne raziskave z nivolumabom, atezolizumbom in s pembrolizumabom. Izsledki dveh randomiziranih kliničnih raziskav faze 3 so pokazali izboljšanje odgovora na zdravljenje in značilno podaljšanje celokupnega preživetja s 27 % zmanjšanjem tveganja smrti pri vseh bolnikih, ne glede na izraženost PD-L1, ki so imeli napredovanje bolezni po zdravljenju s platino, če so jih zdravili z nivolumabom, v primerjavi z docetakselom ali z atezolizumabom v primerjavi z docetakselom.<sup>175, 177</sup> Izsledki randomizirane klinične raziskave faze 2/3 s pembrolizumabom pri bolnikih z izraženostjo PD-L1  $\geq 1$  %, so pokazali podaljšanje celokupnega preživetja s 37 % zmanjšanjem tveganja za smrt pri bolnikih, zdravljenih s pembrolizumabom, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli docetaksel.<sup>178</sup> Vse tri raziskave so pokazale tudi manj stranskih učinkov ob zdravljenju s CPI v primerjavi z zdravljenjem z docetakselom.

Po napredovanju bolezni po kemoterapiji na osnovi platine je v drugem redu zdravljenja s kemoterapijo dodatek antiangiogenega zdravila, male molekule nintedaniba, k docetakselu v veliki prospektivni randomizirani klinični raziskavi pokazal značilno izboljšanje celokupnega preživetja pri bolnikih z razsejanim adenokarcinomom pljuč ob samo nekoliko večji toksičnosti.<sup>188</sup>

Dodatek antiangiogenega zdravila proti receptorju za vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGFR, angl. *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*) monoklonalnega protitelesa ramucirumaba k docetakselu je pri vseh bolnikih z razsejanim NDPR, ne glede na histologijo, pokazal značilno izboljšanje celokupnega preživetja ob dokaj povečani toksičnosti in posledično skromni klinični dobrobiti.<sup>189</sup>

### **1.3.2.2. Sistemsko zdravljenje razsejanega ploščatoceličnega pljučnega raka**

Sistemsko zdravljenje razsejanega ploščatoceličnega pljučnega raka prikazuje algoritem 6. Imunoterapija s CPI se je izkazala za učinkovito v prvem redu zdravljenja ploščatoceličnega pljučnega raka z izraženostjo PD L-1  $\geq 50$  %. Izsledki randomizirane klinične raziskave faze 3 so pokazali boljši odgovor na zdravljenje, značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni in celokupnega preživetja s 37 % zmanjšanjem tveganja smrti pri bolnikih, zdravljenimi s pembrolizumabom v primerjavi s kemoterapijo. Zdravljenje s pembrolizumabom je bilo varnejše in kakovost življenja boljša kot pri zdravljenju s kemoterapijo.<sup>165</sup>

Randomizirana klinična raziskava faze 3 pri nezdravljenih bolnikih s ploščatoceličnim pljučnim rakom, ne glede na izraženost PD-L1, kaže, da je kombinacija kemoterapije z imunoterapijo učinkovitejša od samo kemoterapije v prvem redu zdravljenja razsejanega

ploščatoceličnega pljučnega raka in sicer izboljšša odgovor na zdravljenje, značilno podaljša celokupno preživetja z zmanjšanjem tveganja za smrt za 36 % oz. značilno izboljšša čas do napredovanja bolezni z zmanjšanjem tveganja za napredovanje bolezni za 29 %.<sup>167,190</sup>

Pri bolnikih z razsejanim ploščatoceličnim pljučnim rakom, v dobrem splošnem stanju zmogljivosti, kemoterapija na osnovi platine podaljša preživetje in izboljšša kakovost življenja.<sup>170</sup>

Imunoterapija s CPI se je izkazala za učinkovito tudi pri bolnikih z razsejanim ploščatoceličnim pljučnim rakom v drugem redu zdravljenja, ki so predhodno prejeli kemoterapijo na osnovi platine, niso pa še bili zdravljeni z imunoterapijo. Izsledki randomizirane klinične raziskave faze 3 so pokazali izboljšanje odgovora na zdravljenje in značilno podaljšanje celokupnega preživetja z 41 % zmanjšanjem tveganja smrti pri vseh bolnikih, ne glede na izraženost PD-L1, če so jih zdravili z nivolumabom, v primerjavi z docetakselom.<sup>176</sup> Izsledki randomizirane klinične raziskave faze 3 so pokazali izboljšanje odgovora na zdravljenje in značilno podaljšanje celokupnega preživetja s 27-odstotnim zmanjšanjem tveganja smrti pri vseh bolnikih, ne glede na izraženost PD-L1, če so jih zdravili z atezolizumabom, v primerjavi z docetakselom.<sup>177</sup> Izsledki randomizirane klinične raziskave faze 2/3 s pembrolizumabom pri bolnikih z izraženostjo PD-L1  $\geq 1$  %, so pokazali podaljšanje celokupnega preživetja s 26 % zmanjšanjem tveganja za smrt pri bolnikih, zdravljenih s pembrolizumabom, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli docetaksel.<sup>178</sup> Vse tri raziskave so pokazale tudi manj stranskih učinkov ob zdravljenju s CPI v primerjavi z zdravljenjem z docetakselom.

V drugem redu zdravljenja je dodatek ramucirumaba k docetakselu značilno podaljšal celokupno preživetje glede na monokemoterapijo z docetakselom tudi bolnikom z razsejanim ploščatoceličnim pljučnim rakom, vendar je klinična dobrobit skromna.<sup>189</sup>

## **Povzetek priporočil**

### ***Sistemsko zdravljenje razsejanega nedrobnoceličnega pljučnega raka brez znanih molekularnih označevalcev***

- Bolnikom z razsejanim NDPR, brez znanih molekularnih označevalcev, ne glede na histologijo, v dobrem splošnem stanju zmogljivosti, z izraženostjo PD-L1  $\geq 50$  %, se v prvem redu zdravljenja priporoča imunoterapija s pembrolizumabom.
- Bolnikom z razsejanim neploščatoceličnim rakom, brez znanih molekularnih tarč, v dobrem splošnem stanju zmogljivosti ne glede na izraženost PD-L1 se v prvem redu zdravljenja priporoča zdravljenje s kombinacijo kemoterapije (na osnovi platine) z imunoterapijo s pembrolizumabom ali zdravljenje s kombinacijo kemoterapije (na osnovi platine) z imunoterapijo z atezolizumabom in bevacizumabom.
- Bolnikom z razsejanim ploščatoceličnim pljučnim rakom, v dobrem splošnem stanju zmogljivosti, ne glede na izraženost PD-L1 se v prvem redu zdravljenja priporoča zdravljenje s kombinacijo kemoterapije (na osnovi platine) z imunoterapijo s pembrolizumabom.

- Bolnikom z razsejanim NDPR, brez znanih molekularnih tarč, ne glede na histologijo ali izraženost PD-L1, v dobrem splošnem stanju zmogljivosti ter s prisotnimi kontraindikacijami za prejetje imunoterapije, se v prvem redu zdravljenja priporoča kemoterapija na osnovi platine. Bolnikom s ploščatoceličnim pljučnim rakom se priporoča katera koli kombinacija platine z enim od citostatikov tretje generacije (gemcitabinom, vinorelbinom ali taksanom). Pri bolnikih z neploščatoceličnim rakom ima prednost kemoterapija v kombinaciji platine in pemetrekseda. Pemetrekseda se pri ploščatoceličnem pljučnem raku ne uporablja.
- Pri bolnikih z neploščatoceličnim rakom in v zelo dobrem splošnem stanju zmogljivosti, se lahko v prvem redu zdravljenja h kemoterapiji na osnovi platine doda bevacizumab.
- Za bolnike z NDPR, ki v prvem redu zdravljenja niso prejeli imunoterapije (in nimajo kontraindikacij), se po kemoterapiji na osnovi platine v drugem redu zdravljenja priporoča zdravljenje z imunoterapijo s CPI.
- Po napredovanju bolezni po prvem redu zdravljenja z monoterapijo s pembrolizumabom se v drugem redu priporoča kemoterapija na bazi platine po zgoraj navedenih priporočilih.
- Po napredovanju bolezni po prvem redu zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine in s kontraindikacijami za prejetje imunoterapije se v drugem redu zdravljenja priporoča monokemoterapija z docetakselom (kateremu se lahko pri vseh NDPR ne glede na histologijo doda ramucirumab, pri samo neploščatoceličnem raku pa lahko nintedanib) ali pemetreksed (pri neploščatoceličnem raku, ki v prvem redu zdravljenja niso prejeli pemetrekseda).
- Polikemoterapije se v drugem redu zdravljenja NDPR ne priporoča.

### **1.3.3. Sistemsko zdravljenje razsejanega EGFR, ALK, ROS1 ali BRAF pozitivnega nedrobnoceličnega pljučnega raka**

Sistemsko zdravljenje razsejanega EGFR, ALK, ROS1 ali BRAF pozitivnega nedrobnoceličnega pljučnega raka prikazuje algoritem 7. Pred odločitvijo o vrsti sistemskega zdravljenja napredovalega in razsejanega NDPR je potrebno v vzorcu tumorskega tkiva določiti napovedne biomarkerje EGFR, ALK, ROS1 in BRAF. Za bolnike z neploščatoceličnim rakom se priporoča status določiti refleksno, to je brez naročanja preiskav s strani lečečega zdravnika. Za bolnike s ploščatoceličnim rakom se določitev opravi na zahtevo lečečega onkologa, ob ustrezni klinični indikaciji, predvsem pri nekadilcih ali mlajših bolnikih.

Zdravljenje s proti EGFR usmerjenimi tirozin kinaznimi inhibitorji (EGFR TKI) 1. in 2. generacije, gefitinibom, erlotinibom ali afatinibom se je v prvem redu zdravljenja EGFR pozitivnih bolnikov izkazalo za značilno učinkovitejše od zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine. To zdravljenje je v 7 velikih prospektivnih kliničnih raziskavah enoznačno vodilo v dvakrat višji delež odgovorov na zdravljenje in podvojitev srednjega časa do napredovanja bolezni v primerjavi s kemoterapijo na osnovi platine. Bolniki so imeli boljšo kakovost življenja in srednja preživetja so bila od 20 do 35 mesecev. Razlik v srednjem preživetju

med obema zdravljenjema ni bilo, ker je do 94 % bolnikov prejelo takoj po napredovanju bolezni na kemoterapijo zdravljenje z EGFR TKI. Pokazalo se je tudi, da imajo od zdravljenja z EGFR TKI dobrobit vsi bolniki, ne glede na PS WHO ali starost.<sup>191</sup>

Dodatek antiangiogenega zdravila bevacizumaba k erlotinibu v prvem redu zdravljenja je v klinični raziskavi faze 3 pokazal značilno dobrobit v smislu večjega deleža odgovorov in značilno daljši čas do napredovanja bolezni v primerjavi s samo erlotinibom, ob dodatni toksičnosti vezani na dodatek bevacizumaba.<sup>192</sup>

V dveh velikih prospektivnih raziskavah faze 3 sta se EGFR TKI 2. generacije, afatinib in dakomitinib izkazala za učinkovitejša od gefitiniba.<sup>193, 194</sup> Oba sta vodila v značilno daljši čas do napredovanja bolezni, dakomitinib pa tudi v značilno daljše celokupno preživetje. Zdravljenje s tema dvema EGFR TKI pa je bilo povezano z več neželenimi učinki, zlasti kožnimi in gastrointestinalnimi.

Velika klinična raziskava faze 3 je v prvem redu zdravljenja pokazala značilno dobrobit EGFR TKI 3. generacije osimertiniba v primerjavi standardnim zdravljenjem z gefitinibom ali erlotinibom. In sicer je osimertinib vodil v značilno višji odgovor in značilno daljši čas do napredovanja bolezni, srednji čas do napredovanja bolezni je v roki z osimertinibom znašal kar 18,9 meseca, nakazuje pa se tudi boljše celokupno preživetje.<sup>195</sup> Osimertinib je bil povezan tudi z značilno višjim deležem odgovorov v CZŠ in podaljšanjem srednjega časa do napredovanja bolezni v CZŠ pri vseh vključenih bolnikih.

Pri zdravljenju z EGFR TKI se razvije odpornost. Najpogostejši vzrok odpornosti na EGFR TKI 1. ali 2. generacije (okoli 60 % bolnikov) je pojav rezistenčne mutacije T790M, ki jo lahko dokažemo v ponovno odvzetem vzorcu primarnega tumorja ali zasevka ali v vzorcu bolnikove krvi (cirkulirajoča tumorska DNK – cDNK). Pri bolnikih s prisotno mutacijo T790M se je za izjemno učinkovito izkazalo zdravljenje z osimertinibom, za to mutacijo specifičnim EGFR TKI. V raziskavi faze 3 je zdravljenje z osimertinibom pri teh bolnikih vodilo v značilno daljši čas do napredovanja bolezni, v primerjavi s kemoterapijo, za okoli 70 % se je zmanjšalo tveganje napredovanje bolezni, srednji čas do napredovanja bolezni je ob osimertinibu znašal 10,1 mesec.<sup>196</sup> Tudi v tej raziskavi se je pokazala visoka učinkovitost osimertiniba v CZŠ.

Dve veliki prospektivni raziskavi faze 3 sta pokazali značilno dobrobit zdravljenja z ALK TKI krizotinibom ali z ALK TKI ceritinibom v primerjavi s kemoterapijo pri bolnikih z ALK pozitivnim NDPR. Obe zdravili sta vodili v značilno višji odgovor in daljši čas do napredovanja bolezni v primerjavi s kemoterapijo.<sup>197, 198</sup> Neželeni učinki obeh zdravil se razlikujejo, z nekoliko večjim deležem zlasti gastrointestinalne toksičnosti pri ceritinibu. Pomembno je vedeti, da je prospektivna raziskava faze 1 pokazala primerljive koncentracije ceritiniba v krvi ob manjši gastrointestinalni toksičnosti, če se odmerek zniža s 750 mg na tešče na 450 mg 1-krat dnevno ob hrani, kar je zdaj tudi priporočen odmerek ceritiniba.<sup>199</sup>

Več velikih prospektivnih raziskavah faze 3 je pokazalo večjo učinkovitost ALK TKI 2. generacije alektiniba ali brigatiniba v primerjavi s krizotinibom v prvem redu zdravljenja.<sup>200-203</sup> Tako alektinib kot brigatinib sta vodila v značilno boljši odgovor in v značilno daljši čas do napredovanje bolezni, za okoli 50 % sta znižala tveganje za napredovanje bolezni. V eni od raziskav je čas do napredovanja bolezni ob zdravljenju z alektinibom trajal kar 34,8 meseca. Dodatno sta tako alektinib kot brigatinib v primerjavi s krizotinibom vodila v višji delež odgovorov v ČŽS in v značilno daljši čas do napredovanja bolezni v ČŽS, tako pri bolnikih z že prisotnimi zasevki v ČŽS ali brez njih.

Ob zdravljenju z ALK TKI vedno pride do napredovanja bolezni. Odpornost se večinoma pojavi po približno letu dni in je večinoma posledica pojava ALK mutacij v ALK prerazporeditvah. Bolezen ostaja večinoma še vedno občutljiva na ALK TKI nove generacije.

Dve raziskavi faze 3 sta pokazali veliko učinkovitost ALK TKI tudi ob napredovanju bolezni po zdravljenju s krizotinibom. Tako ceritinib kot alektinib sta pokazala značilno višji delež odgovorov, kot tudi zelo značilno daljši čas do napredovanja bolezni ob zdravljenju z ALK TKI v primerjavi s kemoterapijo.<sup>204, 205</sup> Odgovori so bili za do 10x višji, tveganje napredovanja bolezni pa je bilo v primerjavi s kemoterapijo manjše do 80 %.

Več raziskav faze 1 in faze 2 je pokazalo veliko učinkovitost ALK TKI naslednjih generacij, kot sta brigatinib in lorlatinib pri predhodno zdravljenih bolnikih. Ta zdravila nove generacije tudi dobro prehajajo hematoencefalno bariero. Brigatinib je v raziskavi faze 2 pokazal 54-odstotni delež odgovorov zunaj ČŽS in kar 67 % delež odgovorov v ČŽS pri bolnikih z napredovanjem bolezni po zdravljenju s krizotinibom, srednji čas do napredovanja bolezni je bil kar 12,9 meseca.<sup>206</sup> Tudi zdravilo 3. generacije, lorlatinib ima zelo dobro učinkovitost pri bolnikih z napredovanjem bolezni ob ALK TKI, ne samo po zdravlilu 1. generacije krizotinibu, ampak tudi po zdravlilu 2. generacije alektinibu.

Več observacijskih raziskav je potrdilo izredno dolga preživetja bolnikov z ALK pozitivnim NDPR, ki so dobili več redov zdravljenja z ALK TKI, s srednjim celokupnim preživetjem do 89 mesecev v retrospektivni raziskavi.<sup>207</sup> Zato je velikega pomena zaporedno zdravljenje z več ALK TKI.

Vedno več podatkov kaže na to, da je določitev ALK mutacij tekom zdravljenja (v krvi ali v tkivu) in temu prilagojen izbor ALK TKI, najboljši način za doseg dolгих preživetij bolnikov z ALK-pozitivnim NDPR.

Pri bolnikih z napredovanjem bolezni samo v ČŽS ali v nadledvični žlezi je smiselno, po podatkih prospektivne observacijske raziskave, lokalno obsevanje ali kirurška odstranitev zasevkov in nadaljevanje zdravljenja z istim EGFR TKI oziroma ALK TKI.<sup>208</sup>

Prospektivne klinične raziskave faze 1/2 in kohortna evropska raziskava so pri sicer redkih

bolnikov z ROS1 pozitivnim rakom pljuč potrdili zelo veliko učinkovitost krizotiniba.<sup>209-212</sup> Na zdravljenje je odgovorilo do 80 % bolnikov, srednji čas do napredovanja bolezni pa je znašal do 19 mesecev.

Tudi zdravljenje s ceritinibom je v prospektivni raziskavi faze 2 vodilo v visok delež odgovora in srednji čas do napredovanja bolezni kar okoli 19 mesecev pri ROS1-pozitivnih bolnikovih, ki predhodno niso dobili TKI.<sup>213</sup> Ni pa bilo to zdravljenje učinkovito pri majhnem številu bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni s krizotinibom.

Raziskava faze 2 je pri bolnikovih s sicer redko BRAF V600 mutacijo potrdila učinkovitost in varnost kombinacije BRAF/MEK inhibitorjev dabrafeniba in trametiniba pri bolnikovih z razsejanim NDPR. Ta kombinacija je v prvem redu zdravljenja vodila v visok 64 % delež odgovorov, srednji čas do napredovanja bolezni in srednje celokupno preživetje pa sta znašala kar 10,9 oziroma 24,6 mesecev.<sup>214</sup>

Glede na izsledke metanalize zdravljenje z imunoterapijo s samo CPI, pri predhodno zdravljenih bolnikovih z EGFR pozitivnim NDPR, nima dobrobiti v celokupnem preživetju v primerjavi s kemoterapijo.<sup>215</sup> Tudi posamezne manjše raziskave niso pokazale učinkovitosti monoterapije s CPI pri EGFR ali ALK pozitivni bolezni. Izsledki prospektivne raziskave faze 3 pa so pokazali značilno dobrobit kombinacije CPI atezolizumaba z bevacizumabom in kemoterapijo proti samo bevacizumabu in kemoterapiji tudi pri EGFR in/ali ALK pozitivni podskupini bolnikov.<sup>181</sup> Zanesljivih podatkov o učinkovitosti imunoterapije pri ROS-1 ali BRAF pozitivnem NDPR ni na voljo.

## **Povzetek priporočil**

### ***Sistemsko zdravljenje razsejanega EGFR, ALK, ROS1 ali BRAF pozitivnega nedrobnoceličnega pljučnega raka***

- Pri vseh bolnikovih z EGFR pozitivnim, razsejanim NDPR se, ne glede na stanje PS WHO ali starost, v prvem zdravljenju priporoča zdravljenje z EGFR TKI (gefitinibom, erlotinibom, afatinibom ali osimertinibom). Pri bolnikovih brez spremljajočih obolenj ali kontraindikacij je možno sočasno zdravljenje z erlotinibom in bevacizumabom.
- Ob pojavu napredovanja bolezni na EGFR TKI 1. ali 2. generacije se priporoča odvzem krvi in določitev rezistenčne mutacije T790M v cDNK. Če je test negativen, se priporoča ponoven odvzem tumorskega tkiva za določitev mutacije T790.
- V primeru dokazane rezistenčne mutacije T790 se pri bolnikovih po napredovanju bolezni na 1. ali 2. generacijo EGFR TKI priporoča zdravljenje z osimertinibom, v primeru da te mutacije ne najdemo pa kemoterapijo na osnovi platine. Nadaljevanje zdravljenja z EGFR TKI in sočasna priključitev kemoterapije se ne priporoča.
- Pri vseh bolnikovih z ALK-pozitivnim razsejanim NDPR se ne glede na PS WHO ali starost v prvem zdravljenju priporoča zdravljenje s krizotinibom, ceritinibom ali alektinibom. Alektinib ima prednost predvsem pri bolnikovih z zasevki v ČŽS in za preprečevanje pojava zasevkov v ČŽS.

- Pri vseh ALK-pozitivnih bolnikih se po napredovanju bolezni ob zdravljenju s krizotinibom priporoča zdravljenje s ceritinibom, alektinibom ali brigatinibom.
- Pri vseh bolnikih z ROS1 pozitivnim razsejanim NDPR se ne glede na PS WHO v prvem zdravljenju priporoča zdravljenje s krizotinibom. Če so najprej prejeli kemoterapijo, se krizotinib priporoča v prvem naslednjem redu zdravljenja.
- Pri vseh bolnikih z BRAF pozitivnim razsejanim NDPR se v prvem redu zdravljenju priporoča zdravljenje z dabrafenibom in trametinibom.
- V primeru oligoprograsa (predvsem v CŽS ali nadledvičnici) se lahko, ob napredovanju bolezni na prvo TKI zdravljenje, nadaljuje z enakim TKI zdravljenjem ob dodatku lokalnega zdravljenja.
- Zdravljenje s CPI v monoterapiji se pri bolnikih z molekularnimi tarčami ne priporoča. Pri bolnikih pri katerih bolezen napreduje po predhodnem zdravljenju z EGFR oziroma ALK TKI se lahko razmisli o kombinirani terapiji z atezolizumabom, bevacizumabom in kemoterapijo. In sicer v primeru dobrega stanja zmogljivosti (PS WHO 0–1), odsotnosti kontraindikacij za vsa zdravila v kombinaciji in izčrpanega tarčnega zdravljenja.

### **1.3.4. Sistemsko zdravljenje določenih skupin bolnikov z razsejanim pljučnim rakom**

#### **1.3.4.1. Sistemsko zdravljenje starostnikov**

Številne raziskave so potrdile dobrobit zdravljenja z monokemoterapijo pri starostnikih z napredovalim NDPR v dobrem splošnem stanju zmogljivosti. Dve metaanalizi pa sta pokazali boljši odgovor na zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine v primerjavi z monokemoterapijo brez platine, ena pa tudi boljše celokupno preživetje.<sup>216</sup>

Kemoterapija na osnovi platine ima več sopojev kot monokemoterapija, prednjači febrilna nevtropenija in s sepsa povezana smrt.

Pri starostnikih se pred uvedbo sistemskega zdravljenja priporoča celovita geriatrična ocena, ki vključuje oceno stanja zmogljivosti, spremljajočih bolezni in stanj, socialnoekonomskih razmer, kognitivno in emocionalno oceno, oceno prehranjenosti, farmakološko oceno (število zdravil, možne interakcije) in oceno geriatričnih sindromov (demenca, delirij, depresija, padci, spontani zlomi kosti).<sup>217</sup>

Učinkovitost EGFR ali ALK TKI pri starostnikih je primerljiva učinkovitosti teh zdravljenj pri mlajših.

Podanalize randomizirane klinične raziskave so pokazale, da je imunoterapija primerljivo učinkovita pri starostnikih glede na mlajše bolnike, tako v prvem kot v drugem redu zdravljenja. Prav tako so primerljivi sopojevi.<sup>165, 175-178</sup>

#### **1.3.4.2. Sistemsko zdravljenje bolnikov v slabem splošnem stanju zmogljivosti**

Pri bolnikih s PS WHO 2 je kemoterapija v primerjavi z najboljšo podporno oskrbo v več individualnih raziskavah vodila v podaljšanje preživetja in izboljšano kakovost življenja. Metaanaliza je pokazala večji delež odgovorov in boljše preživetje pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo na osnovi platine v primerjavi z monokemoterapijo kljub pričakovano več sopojvam.<sup>218</sup>

Pri določenih bolnikih je slabo splošno stanje zmogljivosti posledica rakavega obolenja in lahko pričakujemo izboljšanje stanja po kemoterapiji. Pri drugih pa zaradi pridruženih obolenj in kemoterapije lahko pričakujemo nadaljnje poslabšanje stanja.

Podatkov o učinkovitosti in varnosti kemoterapije pri bolnikih v zelo slabem splošnem stanju zmogljivosti ni na voljo. Tarčna zdravila pa se lahko varno uporabijo tudi pri bolnikih v slabem in zelo slabem PS WHO.<sup>219</sup>

Na voljo je premalo podatkov o učinkovitosti in varnosti imunoterapije, saj so bili bolniki v slabem splošnem stanju zmogljivosti večinoma izključeni iz randomiziranih kliničnih raziskav imunoterapije. Klinična raziskava z nivolumabom je pokazala manjšo učinkovitost in primerljive sopojave pri bolnikih v slabšem splošnem stanju zmogljivosti v primerjavi z bolniki v dobrem splošnem stanju zmogljivosti.<sup>220</sup>

#### **Povzetek priporočil**

##### ***Sistemsko zdravljenje starostnikov in sistemsko zdravljenje bolnikov v slabem splošnem stanju zmogljivosti***

- Pri bolnikih, starejših od 70 let v dobrem splošnem stanju zmogljivosti in ustreznim delovanjem notranjih organov, brez pomembnih sočasnih internističnih obolenj, je priporočena kemoterapije na osnovi platine. Bolnike, ki za to niso primerni, zdravimo z monokemoterapijo.
- Pri starejših bolnikih se priporoča zdravljenje z imunoterapijo (tako monoterapijo kot v kombinaciji s kemoterapijo) glede na standardna priporočila v prvem in drugem redu.
- Pred dokončno odločitvijo o zdravljenju s kemoterapijo ali imunoterapijo se pri starostnikih priporoča celovita geriatrična ocena.
- Pri izbranih bolnikih v slabem splošnem stanju zmogljivosti je možnost zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine, po možnosti s karboplatinom, pri ostalih pa monokemoterapija.
- Pri bolnikih z zelo slabim splošnim stanjem zmogljivosti se zdravljenje s kemoterapijo ali imunoterapijo ne priporoča, medtem ko pri zdravljenju s tarčnimi zdravili ni omejitev glede na starost ali splošnega stanja zmogljivosti.
- Vedno pa je treba, tako pri starostnikih kot tudi pri bolnikih v slabem splošnem stanju zmogljivosti, zdravljenje s kemoterapijo zelo skrbno pretehtati, načrtovati in voditi.



### 1.3.5. Splošni principi sistemskega zdravljenja napredovalega pljučnega raka

Prenehanje kajenja pri bolnikih s pljučnim rakom lahko izboljša izhod zdravljenja. Kajenje lahko negativno vpliva na učinkovitost sistemskega zdravljenja.<sup>221</sup>

Paliativno zdravljenje samo ali dodano k specifični onkološki terapiji zmanjša simptome bolezni, izboljša kakovost življenja in izboljša celokupno preživetje bolnikov z razsejanim pljučnim rakom.<sup>222</sup>

Izvajanje sistemskega zdravljenja s strani za to usposobljenega specialista izboljša izhode zdravljenja.<sup>223</sup>

### Povzetek priporočil

#### *Splošni principi sistemskega zdravljenja pljučnega raka*

- Bolnikom se v katerem koli stadiju pljučnega raka priporoča prenehanje kajenja.
- Pri vseh bolnikih z razsejanim NDPR se, ne glede na specifično zdravljenje, priporoča t. i. zgodnja paliativna oskrba.
- Sistemsko zdravljenje izvaja samo specialist z izkazanim znanjem in izkušnjami na področju sistemskega zdravljenja raka. Priporočene sheme sistemskega zdravljenja so samo okvirni napotek za odmerke in kombinacije zdravil, vsak specialist osebno odgovarja za uporabljeno shemo.

### 1.3.6. Paliativno obsevanje

Paliativna obsevanja so učinkovit način zdravljenja bolnikov z razširjenimi ali lokoregionalno napredovalimi oblikami pljučnega raka, ko je bolezen neozdravljiva, sistemsko zdravljenje izčrpano ter je obvladovanje (ali preprečevanje) simptomov bolezni in kakovost življenja bolnikov najpomembnejši cilj zdravljenja.<sup>222</sup> Najpogosteje so paliativno obsevani kostni in možganski zasevki ter primarni pljučni tumor.

#### *1.3.6.1. Obsevanje primarnega pljučnega tumorja*

Paliativno obsevanje primarnega tumorja je indicirano pri bolnikih z razsejano obliko bolezni, pri katerih so v ospredju težko obvladljivi simptomi in znaki kot posledica lokoregionalne rasti tumorja, če tumor, ki težave povzroča, lahko zajamemo v obsevalno polje.<sup>205, 224, 225</sup> Paliativno obsevanje primarnega pljučnega tumorja prihaja v poštev tudi pri omejeni obliki bolezni, ko obsevanje z radikalno dozo ni mogoče zaradi nezmožnosti doseganja restrikcij na zdrava tkiva ter z obsevanjem želimo doseči odložitev simptomatike, kot tudi pri bolnikih s slabšim stanjem zmogljivosti, ki zapletov radikalnega zdravljenja ne bi prenesli.<sup>224</sup>

Tipične indikacije za obsevanje primarnega tumorja so: hemoptize, kašelj, bolečina, dispneja, obstruktivska pljučnica, disfagija zaradi kompresije tumorja, sindrom zgornje vene kave, stridor. Ko so simptomi posledica malignega plevralnega izliva, limfangiokarcinomatose ali multilobarne/difuzne prizadetosti pljučnega parenhima, obsevanje pljuč ni indicirano.<sup>224</sup>

Številne prospektivne randomizirane raziskave z različnimi režimi frakcionacije so dokazale učinkovitost paliativnega obsevanja pri lajšanju bolnikovih simptomov, kljub temu pa najbolj optimalna frakcionacija obsevanja še ni jasna.<sup>226</sup> Metaanalize raziskav, vključno z največjo Cochranove metaanalizo, niso dokazale dobrobiti katere od frakcionacij glede vpliva na simptome ali kakovost življenja, so pa režimi z višjimi dozami na frakcijo imeli za posledico nekoliko višji delež akutne toksičnosti, predvsem na račun radioezofagitisa, ter večji delež poznih mielitisov pri najbolj hipofrakcioniranih shemah.<sup>227, 228</sup> Omenjena analiza ni dokazala jasne koristi visokodoznih režimov glede preživetja neselektioniranih bolnikov, medtem ko so druge prospektivne in retrospektivne analize pokazale dobrobit pri 1- in 2-letnem preživetju bolnikov v boljšem stanju zmogljivosti po obsevanju z dozami nad 35 Gy/10 BED (npr. 30 Gy v 10 frakcijah).<sup>226, 229-231</sup> Pri bolnikih, ki niso primerni za visokodozno paliativno obsevanje in ki nimajo izraženih simptomov (ali minimalno), prihaja v poštev tudi odloženo obsevanje ob njihovem pojavu. Randomizirana prospektivna raziskava namreč ni pokazala dobrobiti takojšnjega paliativnega obsevanja v primerjavi z odloženim, kar se tiče preživetja, kakovosti življenja in psiholoških posledic odloga zdravljenja.<sup>232</sup>

Različne krajše sheme obsevanja (npr. 20 Gy v 5 frakcijah, 17 Gy v 2 frakcijah, 8–10 Gy v 1 frakciji) imajo dokazano vsaj enakovreden učinek na olajšanje posameznih simptomov bolnikov, ki zaradi slabega stanja zmogljivosti ne bi imeli koristi od daljših, časovno zamudnih shem.<sup>226, 231</sup> Poleg tega imajo krajše sheme obsevanja prednost pri tistih bolnikih, ki prejemajo paliativno kemoterapijo, saj jih tako lažje umestimo med posamezne cikle, ki jih na račun obsevanja ni potrebno zamakniti.<sup>224</sup> Ko se uporabljajo višjedozne frakcionacije (npr. več kot 30 Gy EQD2), se priporoča uporaba obsevalnih tehnik, ki dokazano omejijo akutne in pozne posledice na zdrava tkiva (3D-konformna RT, IMRT, VMAT).<sup>225</sup>

### **1.3.6.2. Obsevanje kostnih zasevkov**

Pri 30–40 % bolnikih s pljučnim rakom se pojavijo kostni zasevki v naravnem poteku bolezni; srednje preživetje teh bolnikov je sedem mesecev.<sup>233</sup> Večina prospektivnih randomiziranih raziskav je pokazala enakovrednost različnih frakcionacij in shem obsevanja glede protibolečinskega učinka prvič obsevanih bolnikov (30 Gy v 10 frakcijah, 24 Gy v 6 frakcijah, 20 Gy v 5 frakcijah, in enkratno obsevanje z 8 Gy).<sup>234</sup> Razlika, ki se pojavlja med več in eno obsevalno frakcijo, je v potrebi po ponovnem obsevanju prizadetega mesta: to je potrebno pri 8 % bolnikov po več frakcijah ter v kar 20 % po eni sami frakciji.<sup>235</sup>

Za zdaj ni jasnih dokazov za izbiro različnih režimov frakcionacije glede na histologijo primarnega tumorja oz. anatomsko lokacijo kostnega zasevka.<sup>234</sup> Nekateri smernice pa priporočajo nekoliko višje celokupne doze pri kostnih zasevkih z mehko tkivno maso (20–30 Gy v 5–10 frakcijah) kot tistih brez te (8–30 Gy v 1–10 frakcijah).<sup>225</sup> Vsa svetovna priporočila pa smatrajo enkratno obsevanje kot zdravljenje izbora pri bolnikih v slabem stanju zmogljivosti in kratko pričakovano življenjsko dobo.<sup>225, 233, 234, 236</sup>

Uporaba bisfosfonatov oz. denosumaba ne more nadomestiti paliativnega obsevanja bolečih kostnih zasevkov, lahko pa metodi učinkovito kombiniramo.<sup>234</sup> Visokokonformne tehnike obsevanja se lahko uporabljajo pri bolnikih z novo odkritimi ponovitvami tumorjev hrbtenice ali paraspinalnih regij, njihova rutinska uporaba pa se za zdaj ne priporoča.<sup>234</sup>

### **1.3.6.3. Obsevanje drugih metastatskih mest**

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

### **1.3.6.4. Obsevanje možganskih zasevkov**

Pri NDPR so možganski zasevki prisotni v 30 do 44 %. Njihova incidenca narašča, najverjetneje zaradi daljšega preživetja bolnikov ob terapiji s TKI in/ali imunoterapijo.<sup>237, 238, 239</sup>

Zasevke v možganih v prvi vrsti diagnosticiramo s CT glave s KS. Za bolj natančno oceno števila zasevkov pa je potrebno opraviti še MRI glave s KS. Večina možganskih zasevkov (80 %) se pojavi v velikih možganih, 15 % v malih možganih in 5 % v možganskem deblu. V večini primerov na MRI slikanju glave diagnosticiramo številne možganske zasevke in v večini primerov slej kot prej postanejo simptomatski.<sup>238</sup>

Za odločitev o zdravljenju so predvsem pomembni prognostični dejavniki ter namen zdravljenja.

### **Prognostični dejavniki**

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

Pri odločitvah za zdravljenje možganskih zasevkov in napoved preživetja bolnikov s pljučnim rakom uporabljamo stopenjsko prognostično ocenjevalno lestvico (GPA, angl. *Graded prognostic assessment*). Prva ocenjevalna lestvica je bila skupna za NDPR in drobnocelični pljučni rak (Tabela 2, 3). Leta 2017 je bila izdana posodobljena verzija s podatki za NDPR, imenovana Lung-molGPA, ki poleg že navedenih prognostičnih dejavnikov upošteva tudi molekularne označevalce (Tabela 4).<sup>239-245</sup> Izračunano srednje preživetje za NDPR je prikazano v tabeli 5.

Tabela 2. Stopenjska prognostična ocenjevalna lestvica pri bolnikih z nedrobnoceličnim in drobnoceličnim pljučnim rakom.<sup>244</sup>

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

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

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

Srednje preživetje (meseči)	GPA 0–1	GPA 1.5–2.0	GPA 2.5–3	GPA 3.5–4
Meseči	3	5,5	9,4	14,8

GPA – prognostična ocenjevalna lestvica;

Tabela 4. Stopenjska prognostična ocenjevalna lestvica z molekularnimi označevalci (Lung-molGPA) za nedrobnocelični pljučni rak.<sup>245</sup>

Pomembni prognostični dejavniki	GPA kriteriji		
	0 točk	0,5 točke	1 točka
Starost	≥ 70 let	< 70 let	/
PS (Karnofsky)	< 70 %	80 %	90–100 %
Zasevki izven ČŽS	da	/	ne
Število MZ	> 4	1–4	/
Genetski status	EGFR in ALK negativen/neznan	/	EGFR ali ALK pozitiven

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

Tabela 5. Srednje preživetje pri nedrobnoceličnem pljučnem raku glede na Lung-molGPA za bolnike z novo odkritimi možganskimi zasevki<sup>245</sup>

Srednje preživetje (meseči)	GPA 0–1	GPA 1.5–2.0	GPA 2.5–3	GPA 3.5–4
Žlezni NDPR	6,9	13,7	26,5	46,8
Nežlezni NDPR	5,3	9,8	12,8	/

GPA – prognostična ocenjevalna lestvica; NDPR – nedrobnocelični pljučni rak

## Namen zdravljenja

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

## Zdravljenje

### *Omejeno število možganskih zasevkov (1–3)*

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

Če gre za omejeno število možganskih zasevkov, sta operacija in SRS enakovredni obliki zdravljenja, z enako lokalno kontrolo in srednjim preživetjem bolnikov.<sup>246</sup>

Dodatek obsevanja cele glave po operaciji in SRS izboljša lokalno kontrolo, ne podaljša pa preživetja bolnikov z NDPR, poslabša pa nevrokognitivne sposobnosti in splošno zmogljivost bolnikov.<sup>245, 247-249</sup>

Po operaciji enega možganskega zasevka se zaradi boljše lokalne kontrole ter ohranitve nevrokognitivne sposobnosti odločamo za obsevanje pooperativne votline.<sup>205, 238, 245, 247, 248, 250-252</sup> Če bolnik ne prejme dodatnega obsevanja cele glave, je prvo leto priporočeno redno sledenje bolnika z MRI slikanjem glave vsake 3 mesece ter nato redno na 4 do 6 mesecev in ob pojavu simptomov.<sup>250</sup>

Za obsevanje cele glave se odločimo pri bolnikih s slabšo prognozo (slab PS WHO, zasevki zunaj ČŽS brez dodatnih možnosti zdravljenja) ter pri večjih možganskih zasevkih ( $\geq 4$  cm), ki povzročajo nevrološko simptomatiko. Pri slednjih v primeru boljše prognoze lahko dodamo tudi dodatno lokalno zdravljenje bodisi z operacijo ali dodatno dozo na posamezen možganski zasevek.<sup>253</sup>

### *Zdravljenje številnih možganskih zasevkov*

Pri bolnikih s številnimi možganskimi zasevki ( $\geq 4$ ) je v prvi vrsti indicirano zdravljenje z obsevanjem cele glave (Tabela 7). V primeru boljše prognoze pride v poštev tudi obsevanje cele glave s SRS/RT dodatkom doze, predvsem v primeru večjih zasevkov, ki povzročajo nevrološko simptomatiko.<sup>205, 238, 245, 247, 248</sup>

V primeru slabše prognoze, je glede na rezultate raziskav obsevanje cele glave v primerjavi s podporno in simptomatsko terapijo enako učinkovito, zato je odločitev o izbiri večkrat težka in individualna.<sup>254, 255</sup>

### *Zdravljenje novih oziroma recidivnih možganskih zasevkov*

Glede na prospektivne raziskave obsevanja 1 do 3 možganske zasevke s SRS z ali brez ob-

sevanja cele glave, je pri obsevanju s SRS brez obsevanja cele glave verjetnost/pogostnost lokalnega recidiva 10 do 30 % in pojav novih možganskih zasevkov 40 do 70 %.<sup>245, 247</sup>

Možnosti zdravljenja so operacija, SRS oziroma stereotaktično hipofrakcionirano obsevanje (SRT), samo obsevanje cele glave ali pa kombinacije le-teh. Odločanje o najprimernejšem zdravljenju je individualno na multidisciplinarnem konziliju glede na kontrolo bolezni zunaj CŽS, dozajšnje zdravljenje, PS WHO, število možganskih zasevkov.

## **Predpisane doze**

### ***Stereotaktično obsevanje***

SRS je tehnika obsevanja, ko v eni frakciji apliciramo obsevalno dozo, ki je predpisana na majhno, natančno definirano tarčo. SRT pa je ista tehnika z dozo razdeljeno na omejeno število frakcij (do 5). Zahteva zelo natančno lokalizacijo tarče in bolnikovega položaja ter slikovno vodeno obsevanje.

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

### ***Obsevanje cele glave***

Pri obsevanju cele glave je načrtovanje zdravljenja enostavnejše in hitrejše. Za pripravo bolnikov lahko uporabimo rentgenski ali CT-simulator, ter obsevamo z 2 D ali 3 D obsevanjem.

Glede na raziskave imajo standardno uporabljene frakcionacije obsevanja glave (10 x 3 Gy ali 5 x 4 Gy) enako celokupno preživetje in učinkovitost pri lajšanju simptomov.<sup>253, 256</sup>

O sočasnem obsevanju in zdravljenju s TKI (ALK ali EGFR) ni dovolj podatkov v literaturi. O prekinitvi zdravljenja s TKI v času obsevanja glave se odločamo individualno, prav tako o sočasni aplikaciji ostale sistemske terapije.

Tabela 6. Zdravljenje solitarnega možganskega zasevka.<sup>247</sup>

Prognostični dejavniki	Zasevek	Velikost MZ	Možnosti zdravljenja (nivo dokazov)
Dobra prognoza (pričakovano srednje preživetje $\geq 3$ mesece)	Mogoča popolna resektabilnost	$\leq 3-4$ cm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OP in RT cele glave (raven 1)</li> <li>• SRS in RT cele glave (raven 1)</li> <li>• Samo SRS (raven 1)</li> <li>• OP s SRS/RT dodatkom doze na pooperativno votlino z ali brez RT cele glave (raven 3)</li> </ul>
		$> 3-4$ cm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OP in RT cele glave (raven 1)</li> <li>• OP s SRS/RT dodatkom doze na pooperativno votlino z ali brez RT cele glave (raven 3)</li> </ul>
	Neresektabilen	$\leq 3-4$ cm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SRS z ali brez RT cele glave (raven 1), samo SRS (raven 1)</li> </ul>
		$> 3-4$ cm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RT cele glave (raven 3)</li> </ul>
Slaba prognoza (pričakovano srednje preživetje $< 3$ mesece)			<ul style="list-style-type: none"> <li>• RT cele glave (raven 3)</li> <li>• Samo podporno zdravljenje (raven 3)</li> </ul>

MZ – možganski zasevki; RT – obsevanje; SRS – stereoradiokirurgija; OP – operacija

Tabela 7. Zdravljenje številnih možganskih zasevkov.<sup>247</sup>

Prognostična skupina	Lastnosti MZ	Možnosti zdravljenja
Dobra prognoza (pričakovano preživetje $\geq 3$ mesece)	$\leq 3-4$ cm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SRS in RT cele glave (raven 1)</li> <li>• SRS (raven 1)</li> <li>• RT cele glave (raven 1)</li> </ul>
	MZ povzročal/-jo učinek mase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OP + RT cele glave (raven 3)</li> </ul>
Slaba prognoza (pričakovano preživetje $< 3$ mesece)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• RT cele glave (raven 3)</li> <li>• Podporno zdravljenje brez RT cele glave (raven 3)</li> </ul>

MZ – možganski zasevki; RT – obsevanje; SRS – stereoradiokirurgija; OP – operacija

## 2. DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK

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

Za določitev TNM stadija se uporablja najnovejša klasifikacija (8. izdaja, 2018), dodatno pa se DPR deli na dve večji skupini.<sup>257</sup> Omejena oblika bolezni (angl. *Limited disease*) zajema nerazsejano bolezen, ki jo lahko varno zajamemo v obsevalno polje in obsevamo z radikalno dozo. Razširjena bolezen (angl. *Extended disease*) pa predstavlja vse ostale oblike omejene bolezni in vse razsejane oblike bolezni.<sup>258</sup>

### 2.1. Zelo omejena oblika bolezni

Pri zelo omejeni obliki bolezni (T1-2N0M0) najboljše rezultate zdravljenja omogoča kirurško zdravljenje z lobektomijo in mediastinalno disekcijo. Če bezgavke niso zajete s tumorskim tkivom, se priporoča dopolnilna kemoterapija. V primeru zajetosti bezgavk N1, se poleg kemoterapije lahko odločimo tudi za obsevanje (sočasno ali zaporedno), pri zajetosti N2 bezgavk pa je obsevanje (sočasno ali zaporedno) poleg kemoterapije priporočljivo (Algoritem 8).<sup>225, 259</sup>

V primeru radikalne operacije primarnega tumorja se pri bolnikih z DPR priporoča po operaciji kemoterapija s platino in etopozidom.

### 2.2. Omejena oblika bolezni

Osnova zdravljenja omejene oblike bolezni (T1-4 N1-3 M0) je kombinacija kemoterapije in obsevanja.

Meta analiza pri več kot 2.000 bolnikih je pokazala, da pri omejeni obliki bolezni torakalno obsevanje omogoča 25–30 % zmanjšanje lokalnih ponovitev in 5–7 % izboljšano dvoletno preživetje v primerjavi s samo kemoterapijo.<sup>260</sup> Standardno zdravljenje je sočasno obsevanje in sistemska terapija in ima prednost pred zaporednim zdravljenjem.<sup>261</sup> Zaželeno je, da se obsevanje začne že ob prvem ali drugem krogu kemoterapije.<sup>262</sup> Kratek čas od začetka katere koli terapije do zaključka obsevanja kaže značilno boljše rezultate preživetja.<sup>163</sup>

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

Minimalni standard za radikalno obsevanje je CT-planirano 3D-konformno obsevanje, pri paliativnem obsevanju je dopuščeno tudi 2D-neplanirano obsevanje. Naprednejše tehnike (4D- in <sup>18</sup>F-FDG PET CT-simulacija ter IMRT, VMAT, IGRT obsevanje) so zaželeno v



primeru, ko na ta način lažje dosežemo oz. zagotovimo ustrezno visoko dozo na tumor oz. PTV ob spoštovanju restrikcij na zdrava tkiva.

**Tarčni volumen:** Tarčni volumen se določi na osnovi diagnostičnih preiskav ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET CT ali CT), ki niso starejše od 8 tednov. Če se uporabi  $^{18}\text{F}$ -FDG PET CT za simulacijo, mora biti narejen v položaju za obsevanje.<sup>263</sup> Pri bolnikih, ki so začeli zdravljenje s kemoterapijo omejimo tarčni volumen na velikost tumorja po zdravljenju s kemoterapijo. V tarčni volumen je treba vključiti vse bezgavčne lože s patološkimi bezgavkami, ki so citološko potrjene ali  $^{18}\text{F}$ -FDG PET CT pozitivne ob diagnozi (INI, angl. *Involved Nodal Irradiation*).<sup>264, 265</sup> Dokončno soglasje glede elektivne vključitve bezgavk (ENI, angl. *Elective Nodal Irradiation*), to je bezgavk, kjer obstaja večja verjetnost, da so zajete s tumorjem, pa ta ni dokazana, še ni doseženo.<sup>264, 265</sup> V retrospektivnih in prospektivnih raziskavah se je izkazalo, da vključitev INI vodi v nizko stopnjo lokalnih ponovitev (0–11 %, večinoma < 5 %). V raziskavah, kjer so za planiranje uporabili simulacijo s  $^{18}\text{F}$ -FDG PET CT pa je bila ta stopnja še bistveno nižja (1,7–3 %).<sup>266-269</sup>

**Doza in režim obsevanja:** Optimalna doza in načrt še nista natančno določena. Rezultati raziskav iz leta 1999 in 2004 kažejo, da je obsevanje z dozo 45 Gy v 3 tednih (1,5 Gy dvakrat dnevno) boljše od 45 Gy v 5 tednih (1,8 Gy dnevno).<sup>269, 270</sup> V primeru obsevanja dvakrat dnevno je potreben najmanj 6 urni razmik med posameznimi frakcijami. Pri obsevanju enkrat dnevno uporabljamo konvencionalno frakcionacijo s skupno dozo 60–66 Gy.<sup>271-274</sup> Rezultati raziskave CONVERT kažejo, da je dvoletno preživetje med obsevanjem dvakrat dnevno (45 Gy po 1,5 Gy v 3 tednih) primerljivo z enkrat dnevno obsevanjem (66 Gy po 2 Gy v 6,5 tedna), 56 % (95 % CI 50–61) proti 51 % (95 % CI 45–57), ravno tako tudi srednje preživetje: 30 mesecev (95 % CI 24–34) proti 25 mesecem (95 % CI 21–31), (HR 1,17, 95 % CI 0,95–1,45;  $p = 0,15$ ).<sup>275</sup> Standardno zdravljenje pri DPR ostaja dvakrat dnevno obsevanje, dopuščeno pa je tudi enkrat dnevno obsevanje.

### 2.2.1. Profilaktično obsevanje glave

Pri bolnikih z omejeno obliko bolezni in dobrim odgovorom na kemoterapijo je dokazano, da profilaktično obsevanje glave (PCI, angl. *Prophylactic Cranial Irradiation*) zmanjša nastanek možganskih zasevkov in izboljša celokupno preživetje.<sup>276, 277</sup>

Pri bolnikih z razširjeno obliko bolezni je dokazano, da PCI zmanjša pojav možganskih zasevkov, vendar si raziskave glede preživetja nasprotujejo. Randomizirana EORTC raziskava je dokazala izboljšano preživetje, japonska raziskava, v kateri so pred obsevanjem uporabljali MRI, ki je bolj natančna metoda za ugotavljanje zasevkov, pa ne.<sup>278, 279</sup> PCI je smiselna le pri bolnikih s PS WHO 0–1, ki so dosegli zelo dober odgovor na sistemsko zdravljenje.

**Doza pri PCI:** najoptimalnejši odmerek za obsevanje glave je 25 Gy v 10 frakcijah. Randomizirana raziskava primerjave dveh režimov obsevanja (36 Gy proti 25 Gy) je pokazala

na veliko nevrotoksičnost in celo večjo umrljivost pri bolnikih, ki so bili obsevani z višjo dozo.<sup>280</sup>

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

**Preiskave pred PCI:** Priporočena preiskava pred PCI je MRI glave, dopuščen je tudi CT s KS. Preiskava naj bo opravljena do 6 tednov pred začetkom obsevanja.

**Posledica zdravljenja:** Višja starost in doza so najzanesljivejši napovedni dejavnik tveganja za nastanek kronične nevrotoksičnosti. V raziskavi RTOG 0212 je imelo 83 % bolnikov starejših od 60 let po 12 mesecih kronične nevrotoksične pojave, pri bolnikih mlajših od 60 let pa je bilo takšnih 54 % ( $p = 0,009$ ).<sup>281</sup>

**Izbor bolnikov:** Za zdravljenje s PCI so primerni le bolniki z dobrim stanjem zmogljivosti po WHO (0–1). Bolniki z okrnjenim nevrokognitivnim delovanjem in predhodnim ali trenutnim nevrološkim obolenjem niso primerni za PCI.<sup>282</sup>

## 2.3. Razširjena oblika bolezni

### 2.3.1. Sistemsko zdravljenje razsejanega drobnoceličnega pljučnega raka

Kombinacija kemoterapije z imunoterapijo<sup>283</sup> se je v raziskavi faze 3 izkazala za učinkovitejšo od samo kemoterapije v prvem redu zdravljenja razsejanega drobnoceličnega raka pljuč in sicer v smislu značilno daljšega tako časa do napredovanja bolezni kot celokupnega preživetja.

Dve metaanalizi sta pokazali boljše preživetje bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo na osnovi platine (z ali brez etopozida) v primerjavi s starejšimi shemami kemoterapije brez platine in/ali etopozida.<sup>284, 285</sup>

Rezultati metaanalize podatkov posameznih bolnikov, ki so bili vključeni v 4 randomizirane raziskave, niso pokazali razlike v učinkovitosti (čas do napredovanja bolezni, celokupno preživetje) kemoterapije na osnovi cisplatina ali karboplatina. Različni so samo neželeni učinki. Cisplatin povzroča več nevrotoksičnosti in nefrotoksičnosti, medtem ko je karboplatin povezan z več mielotoksičnosti. Premalo je podatkov, da bi lahko z gotovostjo dejali, da sta cisplatin in karboplatin enakovredna pri vseh podskupinah bolnikov (omejena bolezen, mladi bolniki), zato je zanje standard cisplatin/etopozid.<sup>286</sup>

Pri omejeni bolezni se je kombinacija cisplatina in etopozida izkazala za superiorno glede celokupnega preživetja v primerjavi s kombinacijo ciklofosamid – epirubicin – vinkristin. Pri razširjeni bolezni pa sta bili obe kemoterapevtski shemi enakovredni, s primerljivim preživetjem in kakovostjo življenja.<sup>287</sup>

Kombinacija platine in irinotekana se ni pokazala za superiorno, temveč enakovredno kombinaciji platine in etopozida, imata pa shemi različno toksičnost.

Ni zanesljivih dokazov o učinkovitosti vzdrževalne kemoterapije pri DPR. Prav tako ni dokazov, da dodatek tretjega citostatika ali intenzifikacija sheme izboljšata preživetje. Pri bolnikih, katerih bolezen napreduje že med zdravljenjem s kemoterapijo prvega reda ali neposredno po zaključku kemoterapije prvega reda (< 6 tednov), je dobrobit kemoterapije drugega reda zelo majhna. Na zdravljenje z drugim redom odgovori manj kot 20 % bolnikov, zato se kemoterapija drugega reda pri teh bolnikih ne priporoča. Pri ostalih bolnikih je smiseln razmislek o kemoterapiji drugega reda.

Izsledki randomizirane klinične raziskave, ki je primerjala kemoterapijo drugega reda topotekan proti CAV (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin) pri bolnikih v dobrem PS WHO, so pokazali enako učinkovitost, primerljiv odgovor na zdravljenje in primerljivo srednje preživetje med shemama, vendar manj sopojavov pri topotekanu.<sup>288</sup> V ločeni raziskavi je bila tudi potrjena primerljiva učinkovitost topotekana per os ali parenteralno.

## Povzetek priporočil

### *Sistemsko zdravljenje bolnikov z razsejanim drobnoceličnim pljučnim rakom*

- Bolnikom z razsejanim DPR, v dobrem splošnem stanju zmogljivosti, se v prvem redu zdravljenja priporoča kombinacija kemoterapije (karboplatin, etopozid) z imunoterapijo z atezolizumabom.
- Bolnikom z razsejanim DPR, v dobrem splošnem stanju zmogljivosti, s prisotnimi kontraindikacijami za prejetje imunoterapije, se priporoča zdravljenje s 4 do 6 ciklusi kemoterapije s platino (cis- ali karboplatin) in etopozidom. Več kot 4 do 6 ciklusov kemoterapije ali vzdrževalna kemoterapija se ne priporoča.
- Ob kontraindikaciji za zdravljenje s shemo platina/etopozid se priporoča shema ciklofosamid/doksorubicin (epirubicin)/vinkristin, izjemoma sheme cisplatin/irinotekan, karboplatin/gemcitabin ali topotekan.
- V primeru napredovanja bolezni med kemoterapijo ali v obdobju do 6 tednov po zaključku kemoterapije prvega reda, se kemoterapija drugega reda ne priporoča.
- Kemoterapija drugega reda s shemo CAV ali s topotekanom per os ali i. v. se priporoča pri bolnikih, katerih odgovor na kemoterapijo prvega reda je trajal vsaj 6 tednov po zaključeni kemoterapiji.
- Pri bolnikih z razsejanim DPR, katerih bolezen je napredovala po več kot 6 mesecih od zaključka kemoterapije prvega reda, se lahko ponovno uporabi kemoterapija na osnovi platine.

### **2.3.2. Obsevanje bolnikov z razsejanim drobnoceličnim pljučnim rakom**

Izbranim bolnikom, ki so imeli odgovor na kemoterapijo, lahko ponudimo konsolidacijsko obsevanje. Konsolidacijsko obsevanje bolniki dobro prenašajo in imajo manj simptomatskih ponovitev v prsnem košu, pri nekaterih bolnikih pa izboljša tudi preživetje.<sup>289, 290</sup>

Raziskava CREST, ki je primerjala kemoterapijo z dodatnim obsevanjem (30 Gy v 10 frakcijah) ali brez, ni potrdila primarnega cilja raziskave, to je izboljšane enoletne preživetja pri bolnikih z dodanim obsevanjem. Pokazala pa je višji odstotek preživetja brez napredovanja bolezni v 6 mesecih med obsevanimi bolniki (24 % proti 7 %,  $p = 0,001$ ); in boljše dvoletno preživetje obsevanih bolnikov (13 % proti 3 %,  $p = 0,004$ ) brez toksičnosti višje stopnje pri obsevanih bolnikih.<sup>291, 292</sup> Podanaliza te raziskave je pokazala, da konsolidacijsko obsevanje prsnega koša pri bolnikih, ki imajo po kemoterapiji kompleten odgovor, ni prineslo jasne dobrobiti.<sup>292</sup> Druga podanaliza bolnikov, pri katerih po kemoterapiji ostajajo tri ali več metastatska mesta ali številni kostni ali jetrni zasevki, prav tako ni pokazala dobrobiti konsolidacijskega obsevanja prsnega koša, zato se pri teh bolnikih individualno odločamo o dodatnem obsevanju.<sup>292</sup>

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

### **2.3.2.1. Možganski zasevki**

**Način obsevanja:** Pri zdravljenju možganskih zasevkov DPR, tudi po kirurški resekciji, ima prednost obsevanje cele glave pred stereotaktičnim obsevanjem, saj se pri tej bolezni razvijejo multipli možganski zasevki.<sup>293, 294</sup> Po kirurški resekciji se lahko odločimo za dodatek doze na ležišče zasevka. Pri bolnikih, ki so predhodno imeli obsevanje cele glave, je ponovno obsevanje indicirano, če je interval od predhodnega obsevanja CŽS več kot 5 mesecev. Če je CŽS edino mesto aktivne bolezni, je vredno razmisliti tudi o lokalnem hipofrakcioniranem obsevanju.<sup>295</sup>

**Doza:** Priporočena doza je 30 Gy v 10 frakcijah, dopuščeno je tudi krajše obsevanje 20 Gy v 5 frakcijah. Pri reiradiacijah se doza določi individualno glede na predhodno prejeta dozo.

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

### **2.3.2.2. Obsevanje drugih metastatskih mest**

Veljajo principi paliativnega obsevanja primarnega tumorja in zasevkov nedrobnoceličnega pljučnega raka, glejte poglavje 1.3.6.

### 3. PALIATIVNA OSKRBA BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM

Paliativna oskrba je aktivna celostna pomoč bolnikom z napredovalo kronično neozdravljivo boleznijo ter njihovim bližnjim, slednjim tako v času bolezni kot v procesu žalovanja. Ni opredeljena z določenim obolenjem, starostjo bolnika, njegovim svetovnonazorskim prepričanjem, raso in drugimi lastnostmi, temveč temelji na oceni stanja bolnika z neozdravljivo boleznijo, oceni prognoze njegove bolezni ter oceni specifičnih potreb. Cilj paliativne oskrbe je zmanjševanje trpljenja, izboljševanje kakovosti življenja in ohranjanje dostojanstva bolnika s tem, da omogočimo zgodnje odkrivanje, oceno in ustrezno obravnavo bolečine ter drugih telesnih, psiholoških, socialnih in duhovnih problemov. S paliativno oskrbo spodbujamo bolnikovo avtonomijo in ga podpremo pri odločitvah glede zdravljenja.<sup>296-298</sup>

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

#### 3.1. Obdobja paliativne oskrbe

Paliativna oskrba se začne ob diagnozi neozdravljive bolezni in se sprva aktivno prepleta s specifičnim onkološkim zdravljenjem (zgodnja paliativna oskrba). V tem obdobju s paliativnim pristopom skrbimo za čim boljše bolnikovo splošno stanje, čim lažje soočanje z boleznijo, neželenimi učinki specifičnega zdravljenja in tako vplivamo tudi na učinkovitost zdravljenja. Dokazano je, da je paliativna oskrba pri bolnikih s pljučnim rakom najbolj učinkovita, če se z njo začne dovolj zgodaj v procesu bolezni in da ne vpliva le na kakovost življenja, ampak tudi na podaljšano preživetje.<sup>205, 299, 300</sup>

Ključnega pomena je zgodnja vključitev bolnikovih bližnjih. Spodbuja se vpetost bolnika v socialne dejavnosti in njegovim bližnjim postopno prevzemanje bremena oskrbe, ko se začne bolnikovo stanje slabšati. Z vključevanjem bolnika in bližnjih v soodločanje glede zdravljenja in oskrbe dosežemo zadajanje dosegljivih ciljev, ki so v skladu z bolnikovimi prioriteta in vrednotami.<sup>297, 298</sup>

Ko postane specifična onkološka terapija neučinkovita ali prenaporna za bolnika in se z njo ne dosega več cilja izboljšanja bolnikovega stanja, se obravnava bolnika usmeri v lajšanje težav zaradi napredovale bolezni, na potek same bolezni pa ne moremo več vplivati (pozna paliativna oskrba). To je obdobje, ko se je potrebno, zaradi zagotavljanja bolnikovih vrednot in dostojanstva, vedno znova preišljeno in strokovno odločiti o najprimernejših korakih v zdravljenju in oskrbi ter se hkrati zavestno izogibati agresivnim, škodljivim in nepotrebnim načinom zdravljenja. To je tudi skrajni čas, da se v obravnavo vključi bolnikove bližnje, če do zdaj še niso bili.<sup>297, 298, 301</sup>

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

### **3.2. Izvajalci paliativne oskrbe**

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

Paliativno oskrbo v 80–90 % lahko zagotavlja osnovni paliativni tim, le v 10–20 % pa so simptomi tako kompleksni, da bolnik potrebuje specializirano paliativno oskrbo.<sup>301</sup>

Osnovna paliativna oskrba se izvaja na vseh ravneh zdravstvenega sistema in socialnega varstva: na bolnikovem domu, v zdravstvenih domovih, v bolnišnicah, centrih za rehabilitacijo, pri izvajalcih institucionalnega varstva, nevladnih organizacijah – hospicij in drugih ustanovah. Osnovni paliativni tim na primarni ravni sestavljajo družinski zdravnik in patronažna medicinska sestra.<sup>301, 302</sup>

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

Specializirane paliativne time sestavlja osebje z dodatnimi specialnimi znanji iz paliativne oskrbe in lahko delujejo znotraj bolnišnic (oddelki in enote za paliativno oskrbo) ali zunaj bolnišnic v obliki mobilnih paliativnih timov.<sup>302</sup>

### **3.3. Paliativna oskrba pri bolnikih s pljučnim rakom**

Bolnike z razsejanim pljučnim rakom zaradi narave bolezni in pogostih pridruženih obolenj pestijo številni simptomi osnovne bolezni in spremljajočih obolenj oziroma stanj (KOPB, slaba prehranjenost ...). Med njimi so najpogostejši kašelj, dispneja, utrujenost, bolečine, hemoptize, invalidnost, socialna izolacija, anoreksija ter izguba telesne teže, delirij, anksioznost, depresija in drugi.<sup>299–301</sup>

Zdravljenje se prilagaja bolnikovemu splošnemu stanju, stanju bolezni in bolnikovim željam. Načeloma ob reverzibilnih simptomih vzročno ukrepamo (primer: plevralni izliv – izpraznilna punkcija), ob ireverzibilnih vzrokih pa simptome lajšamo z medikamentoznimi in nemedikamentoznimi ukrepi (primer: dispneja ob difuzni metastatski prizadetosti pljučnega tkiva – medikamentozni in nemedikamentozni ukrepi za lajšanje dispneje).

Posebno pozornost je potrebno nameniti simptomom in potrebam bolnikov v zadnjih dneh življenja, ko je v ospredju zagotavljanje udobja in dostojanstva bolnikov.<sup>301</sup>

### 3.4. Paliativni interventni posegi

#### Obravnava endobronhialne tumorske zapore

Rekanalizacija bronha je smiselna, če je za tumorsko zaporo funkcionalen pljučni parenhim z odprtimi bronhi in če pljučno žilje za ta predel pljuč ni zaprto (tumor, strdek).<sup>303, 304</sup>

- V primeru endobronhialne eksofitične tumorske rašče z zaporo ali z grozečo zaporo centralnega bronha napravimo rigidno ali fleksibilno bronhoskopijo v splošni anesteziji za rekanalizacijo bronha. Za odstranjevanje tumorskega tkiva lahko uporabimo metode, ki imajo takojšen učinek: mehansko (kleščice, "coring" s cevjo rigidnega bronhoskopa), elektrokavter (elektroda, zanka), laser ali ekstrakcija s kriosondo. Pri vzpostavljanju hemostaze si lahko pomagamo tudi z argon plazma koagulatorjem, v primeru hujše krvavitve pa z začasnim tamponiranjem. Pri delnih zaporah bronhov lahko uporabimo metode z zakasnelim učinkom: krioterapijo, fotodinamično terapijo ali zunanje obsevanje prizadetega predela, če bolnik ni respiratorno ogrožen.<sup>305, 306</sup>
- Pri stisnjenih bronhih zaradi ektramuralne tumorske kompresije uporabimo balonsko dilatacijo, takoj zatem pa vstavimo endobronhialno opornico (stent) ustrezne velikosti.<sup>305-307</sup>
- Pri mešanih zaporah odstranimo eksofitično komponento tumorja, po potrebi opravimo balonsko dilatacijo in nato vstavimo endobronhialno opornico.<sup>305, 306</sup>

#### Obravnava malignega in paramalignega plevralnega izliva

Najprej preverimo, če ne gre za centralno zaporo bronhov (CT pljuč, po potrebi še bronhoskopija). S plevralno manometrijo ugotovljamo morebitni sindrom ujetja pljuč in ob ugodnem poteku drenaže v celoti izpraznimo plevralni izliv.<sup>308</sup>

- V primeru popolnega razpetja pljuč izvedemo torakoskopsko plevrodezo s 5g kalibriranega talka ob ustrezni analgetski podpori. Ostale oblike plevrodeze, vključno s talkovo suspenzijo so manj učinkovite.<sup>309</sup> Plevrodezo izvedemo zgodaj v poteku bolezni, ker na ta način dosežemo večjo uspešnost postopka, zgodnjo učinkovito paliacijo in preprečimo nastanek sindroma ujetja pljuč.
- V primeru nerazpenjanja pljuč je najoptimalnejša oblika paliacije vstavitvev tuneliranega trajnega plevralnega katetra za intermitentno praznjenje.<sup>310</sup>

#### Obravnava hemoptiz in hemoptoe

Pri hemoptizah je indicirana bronhoskopija, da ugotovimo izvor in kraj krvavitve in po možnosti izvedemo hemostazo.<sup>311</sup> V primeru srednje velikega ali masivnega izkašljevanja krvi je najučinkovitejši ukrep embolizacija bronhialne arterije.<sup>312</sup> V primeru ponovne krvavitve je embolizacijo potrebno ponoviti. Premostitveni ukrep je vstavitvev stenta ali tamponada za zaporo lobarnega bronha, ki je izvor krvavitve.<sup>313</sup> V primeru hemoptiz prihaja v poštev tudi paliativno hemostiptično obsevanje (glejte poglavje 1.3.6.1).

### **3.5. Paliativni kirurški posegi**

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

Napravimo jo lahko kot:

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









**IV. SLEDENJE**

## 1. SPLOŠNA PRIPOROČILA

Bolnike s pljučnim rakom je po radikalnem zdravljenju potrebno skrbno spremljati, da lahko dovolj zgodaj odkrijemo in zdravimo morebitne z zdravljenjem povezane zaplete, ponovitev rakave bolezni ali pojav novega primarnega pljučnega raka in s tem izboljšamo bolnikovo kakovost življenja in preživetje.<sup>314</sup> Za odkrivanje in zdravljenje morebitnih zgodnjih zapletov v sledenju priporočamo v roku 6 tednov po zdravljenju pregled pri kirurgu ali radioterapevtu. Kasnejše spremljanje zaradi zaznave ponovitve ali pojava novega pljučnega raka se lahko izvaja pri specialistu, ki je bolnika zdravil (kirurg ali radioterapevt), v sodelovanju s pulmologom, ki bo lahko obvladal tudi pogosto pridružene pljučne in druge bolezni.

Bolniki po resekciji pljuč zaradi NDPR stadija I–II imajo 20 % tveganje za ponovitev osnovne maligne bolezni in 7 % tveganje za pojavnost druge primarne maligne bolezni.<sup>315</sup> Tveganje za ponovitev je prva 4 leta 6–10 % na bolnika/leto, po tem obdobju upade na 2 %. Nasprotno, tveganje za pojav drugega primarnega raka s časom ne upada in v povprečju znaša 3–6 % letno.<sup>316</sup> Tveganje je celo do 10x višje kot je bilo za pojav prvega malignega obolenja pri dolgoletnih kadilcih.<sup>10</sup>

Spremljanje naj vključuje klinično (anamneza, vključno z beleženjem kakovosti življenja, telesni pregled) in radiološko spremljanje vsakih 3–6 mesecev prvi dve leti, zatem enkrat letno.<sup>84, 316, 317</sup> CT je priporočen vsaj enkrat letno, od tretjega leta dalje nizko-dozni. Pri bolnikih z večjim tveganjem za ponovitev bolezni (loko-regionalno napredovala bolezen) se individualno odločamo za pogostejše preglede in CT-preiskave v prvem letu. Intenzivnost spremljanja individualno prilagodimo tudi glede na bolnikovo sposobnost za dodatno zdravljenje. Nove slikovno sumljive lezije je potrebno potrditi cito/histološko (CT in <sup>18</sup>F-FDG PET CT nista dovolj specifična).<sup>84</sup> Vse bolnike je potrebno spodbujati k opustitvi kajenja cigaret, ker kajenje poslabšuje možnosti ugodnega izhoda.

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

Bolnike po SBRT se sledi v ambulantni vsake tri mesece po ustaljenem postopku. Zaradi posebnosti SBRT postopka pa je potrebno opraviti CT pljuč in testiranje pljučne funkcije po 3 in 9 mesecih, nato pa enkrat letno. Slike CT mora pregledati in oceniti radiolog, ki se posebej ukvarja z diagnostiko v prsnem košu in pozna radiološke značilnosti posledic SBRT. Pri utemeljenem sumu na recidiv se dodatno opravi še <sup>18</sup>F-FDG PET CT oz. v dogovoru z radiologom še preiskavo MRI.

## 2. RADIOLOŠKA PRIPOROČILA SLEDENJA

### 2.1. Ocena učinka terapije

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

#### 2.1.1. Ocena s preiskavo PET-CT

Pri oceni učinka terapije s <sup>18</sup>F-FDG PET-CT uporabljamo merila EORTC za metabolični odgovor na terapijo pri solidnih tumorjih. Ta opredeljujejo:

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

Kot posledica onkološkega zdravljenja lahko pride do: 1. *vnetja* in s tem zvišanega kopičenja označene glukoze kot posledica povečane perfuzije, kopičenja FDG v vnetnicah in nastajajoči fibrozi; 2. do *metaboličnega stunning fenomena po kemoterapiji*, z zmanjšanim prehodom in kopičenjem FDG v celicah, kar je najizrazitejše neposredno po kemoterapiji in 3. zvišanega kopičenja označene FDG v kostnem mozgu in vranici, kot posledica uporabe rastnih faktorjev.

Tem posledicam so prilagojena tudi priporočila o tem, kdaj je najprimernejši trenutek za <sup>18</sup>F-FDG PET CT- preiskavo za oceno zdravljenja: 1. za oceno odgovora *med kemoterapijo* – najmanj 14 dni po začetku 2. ciklusa; 2. *med neoadjuvantno kemoterapijo* – 2–3 tedne po 2. ciklusu; 3. *po neoadjuvantni kemoterapiji* – vsaj 14 dni po zadnji terapiji; 4. za *ugotavljanje morebitnega ostanka bolezni* po kemoterapiji – 3–6 tednov po zadnjem ciklusu; 5. vsaj 3–6 mesecev *po obsevanju* in 6. 2–3 tedne *po dolgodelujočih rastnih faktorjih*.

#### 2.1.2. Ocena z merili RECIST 1.1.

Za oceno učinka terapije pri CT-preiskavi uporabljamo kriterije RECIST 1.1 in morfološke kriterije v primeru kaviranih lezij pri zdravljenju s tarčnimi zdravili ter iRECIST pri zdravljenju z imunoterapijo.

RECIST kriteriji so standardizirana ocena učinka terapije za solidne tumorje. Temelji na konceptu tarčnih in netarčnih lezij, gre za kombinacijo kvalitativne in kvantitativne ocene.

## Tarčne lezije

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

## Netarčne lezije

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

## Nove lezije

### Interpretacija učinka terapije:

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

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

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

Stabilna bolezen (SD) → Nič od zgoraj naštetega.

Tabela 8. Ocena učinka zdravljenja s kriteriji RECIST

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

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

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

### 2.1.3. Ocena z merili iRECIST

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

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

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

Za ustrezno obravnavo na CT-preiskavi prsnega koša naključno odkritih nodularnih lezij v pljučih se ravnamo po zadnjih priporočilih Fleischnerjevega društva (leto 2017).<sup>318</sup> Priporočila veljajo za naključno odkrite nodule pri imunsko nekompromitiranih bolnikih, starejših od 35 let, ki nimajo znanega ali suspektnega oddaljenega malignoma ali kliničnih znakov okužbe. Pri delno solidnih nodulih je potrebno ločeno navesti povprečno vrednost tako velikosti celotnega nodula kot velikosti solidnega dela. Sledenje nodulov, ki imajo tipičen izgled fibrozne spremembe ali intrapulmonalne bezgavke, kljub doseženemu velikostnemu kriteriju s CT-preiskavo ni potrebno.

Dejavniki tveganja, da naključno odkriti nodul predstavlja malignom so opredeljeni kot: anamnestični podatek o kajenju, anamnestični podatek o izpostavljenosti azbestu, radiju ali uranu, družinska anamneza pljučnega raka, starost, ženski spol, nepravilni robovi nodula, lokacija nodula v zgornjih režnjih, številčnost nodulov, prisotnost emfizema ali intersticijske pljučne fibroze.

Tabela 9. Solidni nekalcinirani noduli

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

*m – meseci*

Tabela 10. Delno solidni noduli

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

### 2.3. Presejanje

Vedno več je podatkov, da presejanje za raka pljuč zmanjša umrljivost zaradi raka pljuč. Priporoča se nizkodozni CT kot presejalna metoda. Ni povsem jasno, kdo so ogrožene skupine, ki jih presejanje zajame in kakšen je optimalni interval presejanja.<sup>10, 319</sup> V tem trenutku se priporoča presejanje v sklopu klinične raziskave.









**V. KRATICE**

- 3D** – tridimenzionalno (načrtovanje obsevanja)
- 4D CT** – štiridimenzionalna računalniška tomografija (z upoštevanjem premikov zaradi dihanja)
- <sup>18</sup>F-FDG PET CT** – pozitronska emisijska tomografija in računalniška tomografija
- ALK** – anaplastična limfomska kinaza (angl. *Anaplastic Lymphoma Kinase*)
- ALK TKI** – proti ALK usmerjeni tirozin kinazni inhibitorji
- BB** – (endo)bronhialna biopsija
- BED** – biološko ekvivalentna doza
- BRAF** – gen iz skupine protoonkogenov
- CAV** – kemoterapija v sestavi ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin
- cDNK** – cirkulirajoča tumorska DNK
- CPET** – kardiorespiratorno obremenitveno testiranje (angl. *Cardiopulmonary Exercise Test*)
- CPI** – inhibitorji kontrolnih točk (angl. *Check Point Inhibitor*)
- CR** – popolni odgovor
- CT** – računalniška tomografija
- CTV** – klinični tarčni volumen (angl. *Clinical Target Volume*)
- CŽS** – centralni živčni sistem
- D<sub>L,co</sub>** – difuzijska kapaciteta pljuč za ogljikov monoksid
- DPR** – drobnocelični pljučni rak
- EBUS** – transmuralna punkcija s pomočjo bronhoskopa z ultrazvočno sondo
- EGFR** – receptor za epidermalni rastni faktor (angl. *Epidermal Growth Factor Receptor*)
- EGFR TKI** – proti EGFR usmerjeni tirozin kinazni inhibitorji
- EKG** – elektrokardiogram
- ENI** – elektivno obsevanje mediastinalnih bezgavk (angl. *Elective Lymph Node Region Irradiation*)
- EORTC** – Evropsko organizacija za raziskovanje in zdravljenje raka (angl. *European Organisation for the Research and Treatment of Cancer*)
- EQD2** – ekvivalentna doza za 2 Gy
- ESMO** – Evropsko združenje internistov onkologov (angl. *European Society for Medical Oncology*)
- FEV1** – volumen izdihanega zraka v prvi sekundi
- FISH** – fluorescenčna in situ hibridizacija
- GGO** – lezije gostote mlečnega stekla (angl. *Ground Glass Opacity*)
- GPA** – prognostična ocenjevalna lestvica
- GTV** – tarčni volumen (angl. *Gross Tumor Volume*)
- Her2** – receptor za humani rastni dejavnik (angl. *Human Epidermal Growth Factor Receptor*)
- IASLC** – Mednarodna organizacija za raziskave pljučnega raka (angl. *International Association for the Study of Lung Cancer*)
- iCPD** – potrjen progres (angl. *Confirmed Progression Disease*)
- IGRT** – slikovno vodeno obsevanje (angl. *Image-Guided Radiation Therapy*)
- IMRT** – intenzivno modulirano obsevanje (angl. *Intensity-Modulated Radiotherapy*)
- INI** – obsevanje prizadetih mediastinalnih bezgavk (angl. *Involved Lymph Node Region Irradiation*)
- iRECIST** – merila za odgovor na zdravljenje solidnih tumorjev z imunoterapijo (angl. *Immune RECIST*)

**iUPD** – nepotrjen progres (angl. *Unconfirmed Progression Disease*)  
**KRAS** – gen iz skupine protoonkogenov  
**KS** – kontrastno sredstvo  
**KT** – kemoterapija  
**MCBS** – Lestvica velikosti klinične koristi (angl. *Magnitude of Clinical Benefit Scale*)  
**MET** – gen iz skupine protoonkogenov  
**MLD** – povprečna doza na pljuča (angl. *Mean Lung Dose*)  
**MRI** – magnetno resonančno slikanje  
**MZ** – možganski zasevki  
**NDPR** – nedrobnocelični pljučni rak  
**NGS** – sekvencioniranje naslednje generacije (angl. *Next Generation Sequencing*)  
**NPPR** – neploščatocelični pljučni rak  
**NTRK** – gen iz skupine protoonkogenov  
**OS** – celokupno preživetje (angl. *Overall Survival*)  
**PBP** – perbronhialna punkcija  
**PCI** – profilaktično obsevanje glave (angl. *Prophylactic Cranial Irradiation*)  
**PD** – napredovanje (progres) bolezni (angl. *Progressive Disease*)  
**PD-L1** – ligand programirane smrti 1 (angl. *Programmed Death Ligand 1*)  
**PFS** – čas do napredovanja bolezni (angl. *Progression Free Survival*)  
**PORT** – postoperativno obsevanje (angl. *Postoperative Radiotherapy*)  
**ppoD<sub>L,co</sub>** – pričakovana pooperativno vrednost DL,CO  
**ppoFEV1** – pričakovana pooperativna vrednost FEV1  
**PPR** – ploščatocelični pljučni rak  
**PR** – delni odgovor (angl. *Partial Response*)  
**PS WHO** – splošno stanje zmogljivosti po lestvici WHO (angl. *Performance Status*)  
**PTV** – planirni volumen (angl. *Planning Target Volume*)  
**RATS** – robotska operacija (angl. *Robotic Assisted Thoracoscopic Surgery*)  
**RCRI** – indeks tveganja za kardialne dogodke (angl. *Revised Cardiac Risk Index*)  
**RECIST** – kriteriji za odgovor na zdravljenje solidnih tumorjev (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*)  
**RET** – gen iz skupine protoonkogenov  
**ROS1** – gen iz skupine protoonkogenov  
**RSK** – razširjeni strokovni kolegij  
**RT** – radioterapija  
**RTG p. c.** – rentgenogram prsnega koša  
**SBRT** – stereotaktično obsevanje telesa (angl. *Stereotactic Body Radiation Therapy*)  
**SD** – stabilna bolezen  
**SRS** – stereoradiokirurgija (angl. *Stereoradiosurgery*)  
**SRT** – stereotaktično hipofrakcionirano obsevanje  
**SUV** – standardiziran nivo privzema (angl. *Standardized Uptake Value*)  
**TBB** – transbronhialna biopsija  
**TBNA** – transbronhialna igelna aspiracija

**TD** – tumorska doza

**TKI** – tirozin kinazni inhibitorji

**TMB** – tumorsko mutacijsko breme

**TNM** – klasifikacija malignih tumorjev (angl. *TumorNodusMetastases*)

**T-RCRI** – indeks tveganja za kardialne dogodke pri kirurških posegih v prsnem košu (angl. *Thoracic Revised Cardiac Risk Index*)

**UZ** – ultrazvok

**VATS** – videotorakoskopska operacija (angl. *Video Assisted Thoracoscopic Surgery*)

**VEGFR** – receptor za vaskularni endotelijski rastni faktor (angl. *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*)

**VMAT** – volumetrična modulirana ločna terapija (angl. *Volumetric Arc Therapy*)

**V<sub>O<sub>2</sub> maks.</sub>** – največja poraba kisika

**WHO** – Svetovna zdravstvena organizacija (angl. *World Health Organization*)









# **VI. LITERATURA**

1. Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, et al. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th edition ed. New York: Oxford University Press; 2018.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68: 394-424.
3. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, et al. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol*. 2017; 51: 47-55.
4. Zadnik V, Primic Žakelj M, Lokar K, et al. Epidemiologija in register raka. In: SLORA, ed. *Slovenija in rak: Onkološki inštitut Ljubljana*; 2018.
5. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391: 1023-1075.
6. Vinas F, Ben Hassen I, et al. Delays for diagnosis and treatment of lung cancers: a systematic review. *Clin Respir J*. 2016; 10: 267-271.
7. Triller N, Bereš V, Rozman A. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer: Can the period between the onset of symptoms and the diagnosis and treatment be shortened? *Zdravniški vestnik* 2010; 79: 618-622.
8. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, et al. Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16: 412-441.
9. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, et al. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143: e1S-e29S.
10. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011; 365: 395-409.
11. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, et al. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143: e121S-e141S.
12. Navani N, Spiro G. Symptoms and signs of lung cancer. In: Spiro S, Huber R, Janes S, eds. *Thoracic Malignancies*. Vol 44. Sheffield: *Eur Respir Monogr*; 2009: 71-87.
13. Del Giudice ME, Young SM, Vella ET, et al. Systematic review of guidelines for the management of suspected lung cancer in primary care. *Can Fam Physician*. 2014; 60: e395-404.
14. Sheard S, Moser J, Sayer C, Stefanidis K, Devaraj A, Vlahos I. Lung Cancers Associated with Cystic Airspaces: Underrecognized Features of Early Disease. *Radiographics*. 2018;38:704-717.
15. Padovani B, Mouroux J, Seksik L, et al. Chest wall invasion by bronchogenic carcinoma: evaluation with MR imaging. *Radiology*. 1993; 187: 33-38.
16. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology*. 1991; 178: 705- 713.

17. Purandare NC, Kulkarni AV, Kulkarni SS, et al. 18F-FDG PET/CT-directed biopsy: does it offer incremental benefit? *Nucl Med Commun*. 2013; 34: 203-210.
18. Bilsky MH, Vitaz TW, Boland PJ, et al. Surgical treatment of superior sulcus tumors with spinal and brachial plexus involvement. *J Neurosurg*. 2002; 97: 301-309.
19. Dartevelle P, Macchiarini P. Surgical management of superior sulcus tumors. *Oncologist*. 1999; 4: 398-407.
20. El-Sherief AH, Lau CT, Wu CC, et al. International association for the study of lung cancer (IASLC) lymph node map: radiologic review with CT illustration. *Radiographics*. 2014; 34: 1680-1691.
21. Dales RE, Stark RM, Raman S. Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 141: 1096-1101.
22. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, et al. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology*. 1999; 213: 530- 536.
23. Wu Y, Li P, Zhang H, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer*. 2013; 132: E37-47.
24. Boland GW, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M, et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology*. 2011; 259: 117-126.
25. Qu X, Huang X, Yan W, et al. A meta-analysis of (1)(8)FDG-PET-CT, (1)(8)FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. *Eur J Radiol*. 2012; 81:1007- 1015.
26. Bury T, Barreto A, Daenen F, et al. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med*. 1998; 25: 1244-1247.
27. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143: e142S-e165S.
28. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med*. 2013; 369: 910-919.
29. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest*. 2012; 142: 385-393.
30. Eberhardt R, Anantham D, Ernst A, et al. Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 36-41.
31. Steinfort DP, Bonney A, See K, et al. Sequential multimodality bronchoscopic investigation of peripheral pulmonary lesions. *Eur Respir J*. 2016; 47: 607-614.
32. Ali MS, Trick W, Mba BI, et al. Radial endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2017; 22: 443-453.
33. Khandhar SJ, Bowling MR, Flandes J, et al. Electromagnetic navigation bronchos-

- copy to access lung lesions in 1,000 subjects: first results of the prospective, multicenter NAVIGATE study. *BMC Pulm Med.* 2017; 17: 59.
34. Triller N, Dimitrijevic J, Rozman A. A comparative study on endobronchial ultrasound-guided and fluoroscopic-guided transbronchial lung biopsy of peripheral pulmonary lesions. *Respir Med.* 2011; 105 Suppl 1:S74-77.
  35. Asano F, Ishida T, Shinagawa N, et al. Virtual bronchoscopic navigation without X-ray fluoroscopy to diagnose peripheral pulmonary lesions: a randomized trial. *BMC Pulm Med.* 2017; 17: 184.
  36. Bugalho A, Ferreira D, Eberhardt R, et al. Diagnostic value of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for accessible lung cancer lesions after non-diagnostic conventional techniques: a prospective study. *BMC Cancer.* 2013; 13: 130.
  37. Maekura T, Sugimoto C, Tamiya A, et al. Combination of virtual bronchoscopic navigation, endobronchial ultrasound, and rapid on-site evaluation for diagnosing small peripheral pulmonary lesions: a prospective phase II study. *J Thorac Dis.* 2017; 9: 1930-1936.
  38. Wang C, Li X, Zhou Z, et al. Endobronchial ultrasonography with guide sheath versus computed tomography guided transthoracic needle biopsy for peripheral pulmonary lesions: a propensity score matched analysis. *J Thorac Dis.* 2016; 8: 2758-2764.
  39. Han Y, Kim HJ, Kong KA, et al. Diagnosis of small pulmonary lesions by transbronchial lung biopsy with radial endobronchial ultrasound and virtual bronchoscopic navigation versus CT-guided transthoracic needle biopsy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018; 13: e0191590.
  40. Mondoni M, Carlucci P, Di Marco F, et al. Rapid on-site evaluation improves needle aspiration sensitivity in the diagnosis of central lung cancers: a randomized trial. *Respiration.* 2013; 86: 52-58.
  41. Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJ, et al. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial. *Eur Respir J.* 2012; 39: 685-690.
  42. Gordon CE, Feller-Kopman D, Balk EM, et al. Pneumothorax following thoracentesis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 332-339.
  43. Dancel R, Schnobrich D, Puri N, et al. Recommendations on the Use of Ultrasound Guidance for Adult Thoracentesis: A Position Statement of the Society of Hospital Medicine. *J Hosp Med.* 2018; 13: 126-135.
  44. Abouzgheib W, Bartter T, Dagher H, et al. A prospective study of the volume of pleural fluid required for accurate diagnosis of malignant pleural effusion. *Chest.* 2009; 135: 999-1001.
  45. Shingyoji M, Nakajima T, Yoshino M, et al. Endobronchial ultrasonography for positron emission tomography and computed tomography-negative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98: 1762-1767.
  46. Herth FJ, Krasnik M, Kahn N, et al. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single

- bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. *Chest*. 2010; 138: 790-794.
47. Ong P, Grosu H, Eapen GA, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for systematic nodal staging of lung cancer in patients with N0 disease by computed tomography and integrated positron emission tomography-computed tomography. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12: 415-419.
  48. Steinfort DP, Siva S, Leong TL, et al. Systematic Endobronchial Ultrasound-guided Mediastinal Staging Versus Positron Emission Tomography for Comprehensive Mediastinal Staging in NSCLC Before Radical Radiotherapy of Non-small Cell Lung Cancer: A Pilot Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e2488.
  49. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143: e211S-e250S.
  50. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy*. 2015; 47: 545-559.
  51. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143: e166S-e190S.
  52. Puente-Maestu L, Villar F, Gonzalez-Casurran G, et al. Early and long-term validation of an algorithm assessing fitness for surgery in patients with postoperative FEV(1) and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide < 40%. *Chest*. 2011; 139: 1430-1438.
  53. Ferguson MK, Watson S, Johnson E, et al. Predicted postoperative lung function is associated with all-cause long-term mortality after major lung resection for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 45: 660-664.
  54. Ha D, Mazzone PJ, Ries AL, et al. The Utility of Exercise Testing in Patients with Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016; 11: 1397-1410.
  55. Le Roux PY, Leong TL, Barnett SA, et al. Gallium-68 perfusion positron emission tomography/computed tomography to assess pulmonary function in lung cancer patients undergoing surgery. *Cancer Imaging*. 2016; 16: 24.
  56. Taylor MD, LaPar DJ, Isbell JM, et al. Marginal pulmonary function should not preclude lobectomy in selected patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 147: 738- 744; Discussion 744-746.
  57. Salati M, Brunelli A. Risk Stratification in Lung Resection. *Curr Surg Rep*. 2016; 4: 37.
  58. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009; 34: 17-41.
  59. Brunelli A, Refai MA, Salati M, et al. Carbon monoxide lung diffusion capacity imp-

- roves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 29: 567-570.
60. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, et al. Peak oxygen consumption during cardio-pulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. *Chest.* 2009; 135: 1260- 1267.
  61. Giordano A, Calcagni ML, Meduri G, et al. Perfusion lung scintigraphy for the prediction of postlobectomy residual pulmonary function. *Chest.* 1997; 111: 1542-1547.
  62. Wernly JA, DeMeester TR, Kirchner PT, et al. Clinical value of quantitative ventilation-perfusion lung scans in the surgical management of bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980; 80: 535-543.
  63. Thomas DC, Blasberg JD, Arnold BN, et al. Validating the Thoracic Revised Cardiac Risk Index Following Lung Resection. *Ann Thorac Surg.* 2017; 104: 389-394.
  64. Brunelli A, Varela G, Salati M, et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90: 199-203.
  65. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation.* 1999; 100: 1043-1049.
  66. Travis D, Brambilla E, Burke A, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC; 2015.
  67. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2018; 142: 321-346.
  68. Mok T, Carbone D, Hirsch F. IASLC Atlas of EGFR testing in Lung Cancer: IASLC; 2017.
  69. Tsao M, Hirsch F, Yatabe Y. IASLC Atlas of ALK and ROS1 testing in Lung Cancer: IASLC; 2016.
  70. Tsao M, Kerr K, Dacic S, et al. IASLC Atlas of PD-L1 immunohistochemistry testing in Lung cancer: IASLC; 2017.
  71. Rosen JE, Keshava HB, Yao X, et al. The Natural History of Operable Non-Small Cell Lung Cancer in the National Cancer Database. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101: 1850-1855.
  72. Asamura H. Role of limited sublobar resection for early-stage lung cancer: steady progress. *J Clin Oncol.* 2014 ; 32: 2403-2404.
  73. Koike T, Kitahara A, Sato S, et al. Lobectomy versus segmentectomy in radiologically pure solid small-sized non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101: 1354-1360.
  74. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60: 615-622; discussion 622-613.
  75. Kara M, Sak SD, Orhan D, et al. Changing patterns of lung cancer; (3/4 in.) 1.9 cm; still a safe length for bronchial resection margin? *Lung Cancer.* 2000; 30: 161-168.

76. Cao C, Manganas C, Ang SC, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013; 16: 244-249.
77. Yan TD, Black D, Bannon PG, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 2553-2562.
78. Rami Porta R. Staging Handbook in Thoracic Oncology IASLC 2016.
79. Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Annals of surgery*. 1998; 227: 138-144.
80. Arriagada R, Auperin A, Burdett S, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010; 375: 1267-1277.
81. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, et al. E1505: Adjuvant chemotherapy +/- bevacizumab for early stage NSCLC—Outcomes based on chemotherapy subsets. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 8507-8507.
82. Petrelli F, Barni S. Non-cancer-related mortality after cisplatin-based adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: a study-level meta-analysis of 16 randomized trials. *Med Oncol*. 2013; 30: 641.
83. Kelsey CR, Marks LB, Hollis D, et al. Local recurrence after surgery for early stage lung cancer: an 11-year experience with 975 patients. *Cancer*. 2009; 115: 5218-5227.
84. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28: iv1-iv21.
85. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2998-3006.
86. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2017; 15: 504-535.
87. Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for operable early-stage lung cancer: Findings from the NRG Oncology RTOG 0618 Trial. *JAMA Oncol*. 2018; 4: 1263-1266.
88. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3290-3296.
89. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: S94-100.
90. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery?

- Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 81: 1352-1358.
91. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 5153-5159.
  92. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 84: 1060-1070.
  93. Timmerman R, Papiez L, McGarry R, et al. Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest*. 2003; 124: 1946-1955.
  94. Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 630-637.
  95. Louie AV, Senan S, Patel P, et al. When is a biopsy-proven diagnosis necessary before stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer?: A decision analysis. *Chest*. 2014; 146: 1021-1028.
  96. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, et al. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 70: 685-692.
  97. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. Primary Study Endpoint Analysis for NRG Oncology/ROG 0813 Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Centrally Located Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 94: 5-6.
  98. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015; 10: 1675-1684.
  99. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374: 379-386.
  100. White A, Kucukak S, Bueno R, et al. Pneumonectomy is safe and effective for non-small cell lung cancer following induction therapy. *J Thorac Dis*. 2017; 9: 4447-4453.
  101. Weder W, Collaud S, Eberhardt WE, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139: 1424- 1430.
  102. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143: e314S-e340S.
  103. Detterbeck F. What to do with "Surprise" N2?: intraoperative management of patients with non- small cell lung cancer. *J Thoracic Oncol*. 2008; 3: 289-302.
  104. Fernando HC, Goldstraw P. The accuracy of clinical evaluative intrathoracic staging in lung cancer as assessed by postsurgical pathologic staging. *Cancer*. 1990; 65: 2503-2506.



105. Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2015; 26: 1573-1588.
106. Detterbeck FC. Changes in the treatment of Pancoast tumors. *Ann Thorac Surg*. 2003; 75: 1990-1997.
107. Hillinger S, Weder W. Extended surgical resection in stage III non-small cell lung cancer. *Front Radiat Ther Oncol*. 2010; 42: 115-121.
108. Kwong KF, Edelman MJ, Suntharalingam M, et al. High-dose radiotherapy in trimodality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and excellent long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 129: 1250-1257.
109. Marulli G, Battistella L, Mammana M, et al. Superior sulcus tumors (Pancoast tumors). *Ann Transl Med*. 2016; 4: 239.
110. Liao ZX, Komaki RR, Thames HD, Jr., et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76: 775-781.
111. Chun SG, Hu C, Choy H, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 56-62.
112. Olszyna-Serementa M, Socha J, Wierchowski M, et al. Patterns of failure after postoperative radiotherapy for incompletely resected (R1) non-small cell lung cancer: implications for radiation target volume design. *Lung cancer*. 2013; 80: 179-184.
113. Feng W, Fu XL, Cai XW, et al. Patterns of local-regional failure in completely resected stage IIIA(N2) non-small cell lung cancer cases: implications for postoperative radiation therapy clinical target volume design. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 88: 1100-1107.
114. Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan DK, et al. Surgical management of non-small-cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994; 107: 19-27; discussion 27-18.
115. 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: 257-263.
116. Patel SH, Ma Y, Wernicke AG, et al. Evidence supporting contemporary postoperative radiation therapy (PORT) using linear accelerators in N2 lung cancer. *Lung cancer*. 2014; 84: 156-160.
117. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72: 695-701.
118. Wagner H, Jr. Postoperative radiation therapy for patients who have resected

- non-small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005; 19: 283-302, vi.
119. Billiet C, Peeters S, Decaluwe H, et al. Postoperative radiotherapy for lung cancer: Is it worth the controversy? *Cancer Treat Rev.* 2016; 51: 10-18.
  120. Kepka L, Bujko K, Garmol D, et al. Delineation variation of lymph node stations for treatment planning in lung cancer radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2007; 85: 450-455.
  121. Spoelstra FO, Senan S, Le Pechoux C, et al. Variations in target volume definition for postoperative radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of an international contouring study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: 1106-1113.
  122. Billiet C, De Ruyscher D, Peeters S, et al. Patterns of locoregional relapses in patients with contemporarily staged Stage III-N2 NSCLC treated with induction chemotherapy and resection: Implications for postoperative radiotherapy target volumes. *J Thorac Oncol.* 2016; 11: 1538-1549.
  123. Gomez A, Gonzalez JA, Counago F, et al. Evidence-based recommendations of postoperative radiotherapy in lung cancer from Oncologic Group for the Study of Lung Cancer (Spanish Radiation Oncology Society). *Clin Transl Oncol.* 2016; 18: 331-341.
  124. Jing X, Meng X, Sun X, et al. Delineation of clinical target volume for postoperative radiotherapy in stage IIIA-pN2 non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 823-831.
  125. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol.* 2007; 25: 313-318.
  126. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 644-649.
  127. Marra A, Eberhardt W, Pottgen C, et al. Induction chemotherapy, concurrent chemoradiation and surgery for Pancoast tumour. *Eur Respir J.* 2007; 29: 117-126.
  128. Pless M, Stupp R, Ris HB, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet.* 2015; 386: 1049-1056.
  129. Chen Y, Peng X, Zhou Y, et al. Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2018; 16: 8.
  130. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ.* 1995; 311: 899-909.
  131. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2181-2190.
  132. O'Rourke N, Roque IFM, Farre Bernado N, et al. Concurrent chemoradiotherapy

- in non-small cell lung cancer. The Cochrane database Syst Rev. 2010: Cd002140.
133. Vokes EE, Herndon JE, 2nd, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 1698-1704.
  134. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 5755- 5760.
  135. Vrankar M, Stanic K. Long-term survival of locally advanced stage III non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy and perspectives for the treatment with immunotherapy. *Radiol Oncol*. 2018; 52: 281-288.
  136. Vrankar M, Zwitter M, Bavcar T, et al. Induction gemcitabine in standard dose or prolonged low- dose with cisplatin followed by concurrent radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase II clinical trial. *Radiol Oncol*. 2014; 48: 369-380.
  137. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III Non- Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1919-1929.
  138. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2342-2350.
  139. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*. 1987; 59: 1874-1881.
  140. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *The Lancet Oncol*. 2015; 16: 187-199.
  141. Mauguen A, Le Pechoux C, Saunders MI, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 2788-2797.
  142. Fernandes AT, Shen J, Finlay J, et al. Elective nodal irradiation (ENI) vs. involved field radiotherapy (IFRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A comparative analysis of toxicities and clinical outcomes. *Radiother Oncology*. 2010; 95:1 78-184.
  143. Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III non small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 2007; 30: 239-244.
  144. Liang J, Bi N, Wu S, et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2017; 28: 777-783.

145. Steuer CE, Behera M, Ernani V, et al. Comparison of concurrent use of thoracic radiation with either Carboplatin-Paclitaxel or Cisplatin-Etoposide for patients with Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 1120-1129.
146. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized phase III trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 953-962.
147. Rulach R, Hanna GG, Franks K, et al. Re-irradiation for locally recurrent lung cancer: evidence, risks and benefits. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2018; 30: 101-109.
148. McAvoy S, Ciura K, Wei C, et al. Definitive reirradiation for locoregionally recurrent non-small cell lung cancer with proton beam therapy or intensity modulated radiation therapy: predictors of high- grade toxicity and survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90: 819-827.
149. Evans JD, Gomez DR, Amini A, et al. Aortic dose constraints when reirradiating thoracic tumors. *Radiother Oncol* 2013; 106: 327-332.
150. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: S3-9.
151. Nieder C, De Ruyscher D, Gaspar LE, et al. Reirradiation of recurrent node-positive non-small cell lung cancer after previous stereotactic radiotherapy for stage I disease: A multi-institutional treatment recommendation. *Strahlenther Onkol.* 2017; 193: 515-524.
152. 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.
153. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 8-10.
154. Torok JA, Gu L, Tandberg DJ, et al. Patterns of Distant Metastases After Surgical Management of Non-Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2017; 18: e57-e70.
155. Gomez DR, Blumenschein GR, Jr, Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multi-centre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 1672-82.
156. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2014; 15: 346-355.
157. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, et al. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143: e369S-e399S.
158. Cheufou DH, Welter S, Chalvatzoulis E, et al. Surgery of primary lung cancer with oligometastatic M1b synchronous single brain metastasis: analysis of 37 cases. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 62: 612- 615.

159. Detterbeck FC, Bolejack V, Arenberg DA, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposals for the Classification of Lung Cancer with Separate Tumor Nodules in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016; 11: 681-692.
160. Tonnies M, Pfannschmidt J, Bauer TT, et al. Metastasectomy for synchronous solitary non-small cell lung cancer metastases. *Ann Thorac Surg*. 2014; 98: 249-256.
161. Griffioen GH, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, et al. Treatment of multiple primary lung cancers using stereotactic radiotherapy, either with or without surgery. *Radiother Oncol*. 2013; 107: 403-408.
162. Chang JY, Liu YH, Zhu Z, et al. Stereotactic ablative radiotherapy: a potentially curable approach to early stage multiple primary lung cancer. *Cancer*. 2013; 119: 3402-3410.
163. De Ruyscher D, Wanders R, van Baardwijk A, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol*. 2012; 7: 1547-55.
164. Gan GN, Weickhardt AJ, Scheier B, et al. Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogressive disease in anaplastic lymphoma kinase- positive lung cancer patients receiving crizotinib. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 88: 892-8.
165. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 537-546.
166. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2078-2092.
167. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small- Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2040-2051.
168. Doherty M, Delos Santos S, Putri RA, et al. First-Line pembrolizumab With or Without Chemotherapy in PD-L1 positive NSCLC: A Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Thorac Oncol*. 2018; 13: S465-S466.
169. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2093-2104.
170. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4617-4625.
171. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346: 92-98.
172. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3543-3551.

173. de Castria TB, da Silva EM, Gois AF, et al. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; Cd009256.
174. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 2055-2062.
175. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1627-1639.
176. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373: 123-135.
177. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389: 255-265.
178. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387: 1540-1550.
179. Hanna N, Shepherd FA, Fossella 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: 1589-1597.
180. 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: 1836-1843.
181. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2288-2301.
182. Papadimitrakopoulou VA, Cobo M, Bordoni R, et al. IMpower132: PFS and Safety Results with 1L Atezolizumab + Carboplatin/Cisplatin + Pemetrexed in Stage IV Non-Squamous NSCLC. In: International Association for the Study of Lung Cancer's (IASLC) 2018 World Conference on Lung Cancer (WCLC); 2018 Sept 23-26. Toronto.
183. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 2895-2902.
184. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. BEYOND: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 2197-2204.
185. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2542-2550.
186. Soria JC, Mauguen A, Reck M, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy

- as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24: 20-30.
187. Lima AB, Macedo LT, Sasse AD. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2011; 6: e22681.
  188. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 143-155.
  189. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2014; 384: 665-673.
  190. Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. IMPower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *J Clin Oncol.* 2018; 36: LBA9000-LBA9000.
  191. Cufer T, Knez L. Update on systemic therapy of advanced non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014; 14: 1189-1203.
  192. Furuya N, Fukuhara T, Saito H, et al. Phase III study comparing bevacizumab plus erlotinib to erlotinib in patients with untreated NSCLC harboring activating EGFR mutations: NEJ026. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 9006-9006.
  193. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 577-589.
  194. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1454-1466.
  195. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non- Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378: 113-125.
  196. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 376: 629-640.
  197. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2167-2177.
  198. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017; 389: 917-929.
  199. Cho BC, Kim DW, Bearz A, et al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, taken with a low-fat meal versus 750 mg in fasted state in patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* 2017; 12: 1357- 1367.

200. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 390: 29-39.
201. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated alk-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377: 829-838.
202. Zhou C, Lu Y, Kim SW, et al. Primary results of ALESIA: A randomised, phase III, open-label study of alectinib vs crizotinib in Asian patients with treatment-naïve ALK+ advanced NSCLC. *Ann Oncol*. 2018; 29 (Suppl 9): 174.
203. Popat S, Tiseo M, Gettinger S, et al. ALTA-1L (ALK in lung cancer trial of Brigatinib in 1st Line): A randomized, phase 3 trial of brigatinib (BRG) versus crizotinib (CRZ) in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-naïve, advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2016; 27 (Suppl 6): 1289TIP.
204. Shaw AT, Kim TM, Crino L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18: 874-886.
205. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 27: v1-v27.
206. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 2490-2498.
207. Duruisseaux M, Besse B, Cadranet J, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget*. 2017; 8: 21903-21917.
208. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012; 7: 1807-1814.
209. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol*. 2019; 30: 1121-1126.
210. Moro-Sibilot D, Faivre L, Zalcman G, et al. Crizotinib in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results of the ACSé phase II trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33: (Suppl 15): 8065-8065.
211. Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 1405-1411.
212. Shaw AT, Solomon BJ. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372: 683-684.
213. Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib



- in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 2613-2618.
214. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 984-993.
  215. Lee CK, Man J, Lord S, et al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018; 4: 210-216.
  216. Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Lin F, Yao Y. Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung*. 2012; 190: 477-485.
  217. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 1824-1831.
  218. Bronte G, Rolfo C, Passiglia F, et al. What can platinum offer yet in the treatment of PS2 NSCLC patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015; 95: 306-317.
  219. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1394-1400.
  220. Spigel D, Schwartzberg L, Waterhouse D, et al. P3.02c-026 Is Nivolumab Safe and Effective in Elderly and PS2 Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)? Results of CheckMate 153: Topic: IT. *J Thorac Oncol*. 2017; 12: S1287-S1288.
  221. Baser S, Shannon VR, Eapen GA, et al. Smoking cessation after diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status. *Chest*. 2006; 130: 1784-1790.
  222. Temel JS, Greer JA, Admane S, et al. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: results of a randomized study of early palliative care. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 2319-2326.
  223. Čufer T *Onkologija*. 2000;
  224. Rodrigues G, Videtic GM, Sur R, et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Pract Rad Oncol*. 2011; 1: 60-71.
  225. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative Radiotherapy for Bone Metastases: An ASTRO Evidence – Based Guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 79(4): 965-976.
  226. Fairchild A, Harris K, Barnes E, et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4001-4011.
  227. Stevens R, Macbeth F, Toy E, et al. Palliative radiotherapy regimens for patients with thoracic symptoms from non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 1: Cd002143.
  228. Ma JT, Zheng JH, Han CB, et al. Meta-analysis comparing higher and lower dose radiotherapy for palliation in locally advanced lung cancer. *Cancer Sci*. 2014; 105: 1015-1022.

229. Macbeth FR, Bolger JJ, Hopwood P, et al. Randomized trial of palliative two-fraction versus more intensive 13-fraction radiotherapy for patients with inoperable non-small cell lung cancer and good performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1996; 8: 167-175.
230. Janssen S, Kaesmann L, Schild SE, et al. Impact of the Radiation Dose and Completion of Palliative Radiotherapy on Survival in Patients Treated for Locally Advanced Lung Cancer. Anticancer Res. 2016; 36: 1825-1828.
231. Louie AV, Rodrigues G, Cheung P, et al. A review of palliative radiotherapy for lung cancer and lung metastases. J Radiat Oncol. 2012; 1: 221-226.
232. Falk SJ, Girling DJ, White RJ, et al. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial. BMJ. 2002; 325: 465.
233. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res. 2006; 12: 6243s-6249s.
234. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. Pract Radiat Oncol. 2017; 7: 4-12.
235. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. J Clin Oncol. 2007; 25: 1423-1436.
236. Fairchild A. Palliative radiotherapy for bone metastases from lung cancer: Evidence-based medicine? World J Clin Oncol. 2014; 5: 845-857.
237. Shi AA, Digumarthy SR, Temel JS, et al. Does initial staging or tumor histology better identify asymptomatic brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? J Thorac Oncol. 2006; 1:205- 210.
238. Tsakonas G, De Petris L, Ekman S. Management of brain metastasized non-small cell lung cancer (NSCLC) - From local treatment to new systemic therapies. Cancer Treat Rev. 2017; 54: 122-131.
239. Stanic K, Zwitter M, Hitij NT, et al. Brain metastases in lung adenocarcinoma: impact of EGFR mutation status on incidence and survival. Radiol Oncol. 2014; 48: 173-183.
240. Debevc L. Pomen zamejitve bolezni in ocena sposobnosti bolnika za zdravljenje pljučnega raka. Zdrav Vestn; 2006; 75: 389-399.
241. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. Oncologist. 2007; 12: 884-898.
242. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 37: 745-751.
243. Villa S, Weber DC, Moretones C, et al. Validation of the new Graded Prognostic Assessment scale for brain metastases: a multicenter prospective study. Radiat Oncol. 2011; 6: 23.
244. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival

- for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 419-425.
245. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol*. 2017; 3: 827-831.
  246. Qin H, Wang C, Jiang Y, et al. Patients with single brain metastasis from non-small cell lung cancer equally benefit from stereotactic radiosurgery and surgery: a systematic review. *Med Sci Monit*. 2015; 21: 144-152.
  247. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952- 26001 study. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 134-141.
  248. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *Jama*. 2006; 295: 2483-2491.
  249. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *Jama*. 1998; 280: 1485-1489.
  250. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 91: 710-717.
  251. Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract radiat oncol*. 2012; 2: 210-225.
  252. Soffiatti R, Abacioglu U, Baumert B, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol*. 2017; 19: 162-174.
  253. Wood DE, Kazerooni E, Baum SL, et al. Lung cancer screening, version 1.2015: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015; 13: 23-34.
  254. Nieder C, Norum J, Dalhaug A, et al. Radiotherapy versus best supportive care in patients with brain metastases and adverse prognostic factors. *Clin Exp Metastasis*. 2013; 30: 723-729.
  255. Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK. Clinical practice guideline on the optimal radiotherapeutic management of brain metastases. *BMC cancer*. 2005; 5: 34.
  256. Rades D, Bohlen G, Dunst J, et al. Comparison of short-course versus long-course whole-brain radiotherapy in the treatment of brain metastases. *Strahlenther Onkol*. 2008; 184: 30-35.
  257. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016; 11: 300-311.
  258. Micke P, Faldum A, Metz T, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung

- Cancer--what limits limited disease? *Lung Cancer*. 2002; 37: 271-276.
259. Yang CF, Chan DY, Speicher PJ, et al. Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 1057-1064.
260. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1618-1624.
261. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 3054-3060.
262. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 4837-4845.
263. Videtic GM, Belderbos JS, Spring Kong FM, Kepka L, Martel MK, Jeremic B. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: small-cell lung cancer (SCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72: 327-334.
264. Xia B, Chen GY, Cai XW, et al. Is involved-field radiotherapy based on CT safe for patients with limited-stage small-cell lung cancer? *Radiother Oncol*. 2012; 102: 258-262.
265. van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R, et al. Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 77: 329-336.
266. Hu X, Bao Y, Zhang L, et al. Omitting elective nodal irradiation and irradiating postinduction versus preinduction chemotherapy tumor extent for limited-stage small cell lung cancer: interim analysis of a prospective randomized noninferiority trial. *Cancer*. 2012; 118: 278-287.
267. Colaco R, Sheikh H, Lorigan P, et al. Omitting elective nodal irradiation during thoracic irradiation in limited-stage small cell lung cancer--evidence from a phase II trial. *Lung Cancer*. 2012; 76: 72-77.
268. Liengswangwong V, Bonner JA, Shaw EG, et al. Limited-stage small-cell lung cancer: patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. *J Clin Oncol*. 1994; 12: 496-502.
269. Turrisi AT, 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999; 340: 265-271.
270. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 59: 943-951.
271. Choi NC, Herndon JE, 2nd, Rosenman J, et al. Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-

- stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 3528- 3536.
272. Miller KL, Marks LB, Sibley GS, et al. Routine use of approximately 60 Gy once-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56: 355-359.
273. Roof KS, Fidias P, Lynch TJ, et al. Radiation dose escalation in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57: 701-708.
274. Bogart JA, Herndon JE, 2nd, Lyss AP, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59: 460-468.
275. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1116-1125.
276. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1999; 341: 476-484.
277. Arriagada R, Le Chevalier T, Riviere A, et al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. *Ann Oncol.* 2002; 13: 748-754.
278. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357: 664-672.
279. Seto T, Takahashi T, Yamanaka T, et al. Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED- SCLC): Results of a Japanese randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32:7503-7503.
280. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 467-474.
281. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: 77-84.
282. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 78-84.
283. 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; 379: 2220-2229.
284. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer.* 2000; 83: 8-15.
  285. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2000; 30: 23-36.
  286. 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: 1692-1698.
  287. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 4665-4672.
  288. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 658-667.
  289. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 2092-2099.
  290. Yee D, Butts C, Reiman A, et al. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2012; 102: 234-238.
  291. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 385: 36-42.
  292. Slotman BJ, van Tinteren H. Which patients with extensive stage small-cell lung cancer should and should not receive thoracic radiotherapy? *Transl Lung Cancer Res.* 2015; 4: 292-294.
  293. Son CH, Jimenez R, Niemierko A, et al. Outcomes after whole brain reirradiation in patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82: e167-172.
  294. Sadikov E, Bezjak A, Yi QL, et al. Value of whole brain re-irradiation for brain metastases--single centre experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007; 19: 532-538.
  295. Wegner RE, Olson AC, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases from small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: e21-27.
  296. Hui D, De La Cruz M, Mori M, et al. Concepts and definitions for "supportive care," "best supportive care," "palliative care," and "hospice care" in the published literature, dictionaries, and textbooks. *Support Care Cancer.* 2013; 21: 659-685.
  297. Radbruch, L, Payne, S, Bercovitch M, et al. White paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe part 1--recommendations from the Euro-

- pean Association for Palliative Care. *Eur J Palliat Care*. 2009; 16: 278–289.
298. Radbruch L, Payne S, Bercovitch M, et al. White paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe part 2–recommendations from the European Association for Palliative Care. *Eur J Palliat Care*. 2010; 17: 22–33.
  299. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(8): 733–42.
  300. Temel JS, Greer JA, El-Jawahri A et al. Effects of early integrated palliative care in patients with lung and GI cancer: a randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 834–841.
  301. Schrijvers D, Cherny NI on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines on palliative care: advanced care planning. *Ann Oncol*. 2014; 25 (suppl\_3): iii138–iii142.
  302. Gaertner J, Frechen S, Sladek M, et. Palliative care consultation service and palliative care unit: why do we need both? *Oncologist*. 2012; 17(3): 428–435.
  303. Ost DE, Ernst A, Grosu HB, et al. Therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction: success rates and impact on dyspnea and quality of life. *Chest*. 2015; 147: 1282–1298.
  304. Razi SS, Lebovics RS, Schwartz G, et al. Timely airway stenting improves survival in patients with malignant central airway obstruction. *Ann Thorac Surg*. 2010; 90: 1088–1093.
  305. Guibert N, Mazieres J, Marquette CH, et al. Integration of interventional bronchoscopy in the management of lung cancer. *Eur Respir Rev*. 2015; 24: 378–391.
  306. Murgu SD, Egressy K, Laxmanan B, et al. Central Airway Obstruction: Benign Strictures, Tracheobronchomalacia, and Malignancy-related Obstruction. *Chest*. 2016; 150: 426–441.
  307. Herth FJ, Eberhardt R. Airway stent: what is new and what should be discarded. *Curr Opin Pulm Med*. 2016; 22: 252–256.
  308. Grabczak EM, Krenke R, Zielinska-Krawczyk M, et al. Pleural manometry in patients with pleural diseases - the usefulness in clinical practice. *Respir Med*. 2018; 145: 230–236.
  309. Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016:CD010529.
  310. Bertolaccini L, Viti A, Paiano S, et al. Indwelling Pleural Catheters: A Clinical Option in Trapped Lung. *Thorac Surg Clin*. 2017; 27: 47–55.
  311. Cordovilla R, Bollo de Miguel E, Nunez Ares A, et al. Diagnosis and Treatment of Hemoptysis. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52: 368–377.
  312. Panda A, Bhalla AS, Goyal A. Bronchial artery embolization in hemoptysis: a systematic review. *Diagn Interv Radiol*. 2017; 23: 307–317.
  313. Sakr L, Dutau H. Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. *Respiration*. 2010; 80: 38–58.
  314. Chen YY, Huang TW, Chang H, et al. Optimal delivery of follow-up care following pulmonary lobectomy for lung cancer. *Lung Cancer (Auckl)*. 2016; 7: 29–34.
  315. Mollberg NM, Ferguson MK. Postoperative surveillance for non-small cell lung

- cancer resected with curative intent: developing a patient-centered approach. *Ann Thorac Surg.* 2013; 95: 1112-1121.
316. Lou F, Huang J, Sima CS, et al. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 145: 75-81; discussion 81-72.
317. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, et al. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143: e437S-e454S.
318. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology.* 2017; 284: 228-243.
319. Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax.* 2017; 72: 48-56.
320. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2385-2394.
321. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1963-1971.
322. Novello S, Mazieres J, Oh IJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol.* 2018; 29: 1409-1416.
323. Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 1236-1244.



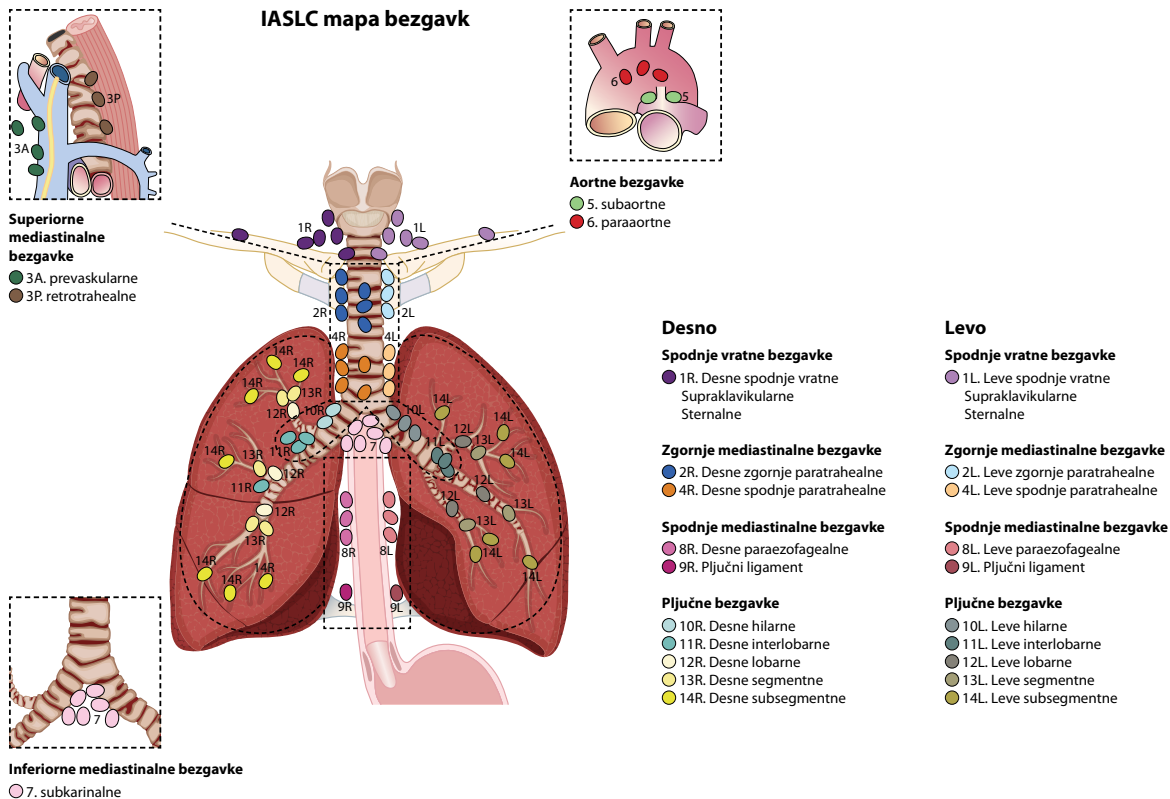






## **VII. PRILOGE**

## Priloga 1. IASLC-mapa bezgavk



## Priloga 2. Stadiji TNM pljučnega raka

T/M	Podkategorija	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

## Priloga 3. Citološki in histološki protokol izvida

### *Citopatologija in male biopsije*

1. Navedemo mesto odvzema in vrsto posega (način primarnega vzorčenja).
2. Histološka tipizacija sledi novi terminologiji za male biopsije in citološke vzorce WHO klasifikacija 2015.<sup>66</sup> Jasno mora biti izražena zanesljivost diagnoze (npr. nedvomno, bolj verjetno, možno ...)
3. Navedene morajo biti opravljene dodatne metode (npr. imunohistokemija) z rezultati.
4. Če je izvedeno testiranje prediktivnih biomarkerjev, rezultate navedemo in interpretiramo.

### *Kirurški vzorci*

1. Lega tumorja. Navedemo oddaljenost tumorja od najbližje reseksijske ploskve:
  - Pri centralnih tumorjih je pomembna oddaljenost tumorja od razcepišča sapnika (glavne karine) in od reseksijske ploskve bronha.
  - Pri perifernih tumorjih in večjih centralnih tumorjih je pomembna oddaljenost od visceralne plevre.
  - V primeru klinaste/robne resekcije in segmentektomije navedemo oddaljenost tumorja od parenhimske reseksijske ploskve.
 Če tumor zajema več kot en reženj, to navedemo.

2. Velikost tumorja je njegov največji premer, ki ga izmerimo v mm. Velikost tumorja določimo v fiksiranem vzorcu. Pri mikroskopskem pregledu upoštevamo velikost invazivnega dela tumorja in morebitno intraalveolarno širjenje tumorja in ustrezno popravimo velikost tumorja navzgor. V primeru nejasnosti pri meritvi velikosti tumorja zaradi različnih vzrokov se posvetujemo z radiologom.
3. Atelektaza in/ali obstruktivski pnevmonitis sta pogosti spremembi distalno v pljučih pri centralnih tumorjih. Obseg omenjenih sprememb zabeležimo.
4. Histološka tipizacija sledi WHO klasifikaciji 2015 pljučnih tumorjev.<sup>66</sup> Za diagnozo ploščatoceličnega karcinoma je obvezna prisotnost keratina, poroženevanja in/ali medceličnih stikov. Pri adenokarcinomu mora biti prepričljivo izražena žlezna morfološka diferenciacija (vzorec rasti: lepidični, acinarni, papilarni, mikropapilarni, kribriformni, solidni z mucinsko produkcijo: >5 celic z intracitoplazemskimi vakuolami v dveh zaporednih poljih visoke povečave). Pri adenokarcinomih obvezno navedemo vse morfološke vzorce rasti v 5-odstotnih deležih. Pozorni smo na prisotnost in obseg invazije pri lepidičnem vzorcu rasti. Za diagnozo nevroendokrinih tumorjev potrebujemo imunohistokemični dokaz nevroendokrinega fenotipa.
5. Odnos do visceralne plevre je prognostično pomemben. S tumorjem preraščena visceralna plevra ali zajeta parietalna plevra pomenita višji T.

6. Lokalna invazija v sosednje anatomske strukture mora biti navedena (parietalna plevra, prsna stena, velike žile, perikard, srčni preddvor, prepona, mediastinalno maščevje).
7. Satelitni tumorski noduli (T3) so tumorski depoziti v istem režnju kot primarni tumor in so od njega oddaljeni več kot 5 mm. Tumorski depoziti z enako morfologijo v drugem režnju na isti strani (T4) ali v drugem pljučnem krilu (M1a) štejejo za zasevke. V primeru sinhronih tumorjev določimo TNM stadij za vsakega posebej.
8. V primeru neoadjuvantnega zdravljenja je v reseciranem vzorcu tumorja potrebno določiti delež ohranjenega vitalnega tumorja. Temu ustrezno mora biti prilagojeno vzorčenje tumorja. TNM stadij na koncu izvida izrazimo z yp. V primeru popolnega odgovora (ni ohranjenega vitalnega tumorja v resektatu) je stadij ypT0.
9. Širjenje tumorja v bezgavke določa N stadij. Bolj kot število s tumorjem zaseženih bezgavk je pomembna navedba zasežene bezgavčne lože. S tumorjem neposredno zajeta bezgavka (običajno intrapulmonalna) šteje kot pozitivna. Če z nemorfološkiimi metodami (običajno imunohistokemično) dokažemo izolirane tumorske celice ali skupke tumorskih celic <0.2 mm, je stadij N0.
10. Resekcijske ploskve vključujejo bronh in žilo, ter v primeru dodatnih resekcij še pljučni parenhim, prsno steno in mediastinum.
11. Če v vzorcu reseciranega tumorja izvedemo testiranja prediktivnih biomarkerjev (npr. EGFR, ALK, ROS1 ...), rezultat navedemo v izvidu.
12. Upoštevamo SNOMED kodiranje in veljavno TNM klasifikacijo.
13. Priporočeni, vendar neobvezni podatki v izvidu so naslednji, ki so znanstveno prešibko podprti ali za njih ni splošnega soglasja, enotnega mnenja:
  - Diferenciacija karcinoma oz. histološko gradiranje za ploščatocelični karcinom.
  - Perinevralna in žilna invazija.
  - Velikost tumorja v treh dimenzijah.
  - Za N1 bezgavke ločeno navajanje ali gre za neposredno infiltracijo s tumorjem ali zasevke.
  - Širjenje tumorja preko bezgavčne ovojnice.
  - Prisotnost z azbestom povzročene prizadetosti pljuč, ki je rizični dejavnik za vznik pljučnega karcinoma in ima lahko legalne posledice.
  - Če v plevralnem izpirku, ki ga pridobimo ob operaciji, dokažemo karcinomske celice, je resekcija lahko označena kot R1.

## Priloga 4. Lestvica klinične učinkovitosti sistemskega zdravljenja pri razsejanem pljučnem raku (prirejeno po ESMO – MCBS)<sup>205, 320–323</sup>

Schema zdravljenja	Raziskava	Kontrola	Dobrobit (razlika v mes ali srednji PFS)	Stopnja po MCBS
pembrolizumab (PD-L1 ≥ 50 %)	KEYNOTE 024 <sup>165</sup>	platina dvojček	OS 15,8 m	5
pembolizumab + platina – pemetrexed	KEYNOTE 189 <sup>166</sup>	platina-pemetreksed	OS 3,0 m	4
pembrolizumab (PD-L1 ≥ 1 %)	KEYNOTE-010 <sup>178</sup>	docetaksel	OS 1,9 m	5
nivolumab	CheckMate 017 <sup>176</sup>	docetaksel	OS 3,2 m	5
nivolumab	CheckMate 057 <sup>175</sup>	docetaksel	OS 2,8 m	5
atezolizumab	OAK <sup>177</sup>	docetaksel	OS 4,2 m	5
pemetreksed-cisplatin	Scagliotti JCO 2008 <sup>172</sup>	gemcitabin-cisplatin	OS 1,4 m	4
erlotinib	Optimal/ CTONG0802 <sup>191</sup>	karboplatin-gemcitabin	PFS 8,5 m	4
	Eurtac <sup>191</sup>	platina dvojček	PFS 4,5 m	4
gefitinib	IPASS <sup>191</sup>	karboplatin-paklitaksel	PFS 3,3 m	4
afatinib	LuxLung 3 <sup>191</sup>	pemetreksed-cisplatin	PFS 4,2 m	4
osimertinib	AURA3 <sup>196</sup>	pemetreksed-platina	PFS 5,7 m	4
osimertinib	FLAURA <sup>195</sup>	gefitinib ali erlotinib	PFS 8,7 m	4
krizotinib	PROFILE 1014 <sup>197</sup>	pemetreksed-cisplatin	PFS 3,9 m	4
	PROFILE 1007 <sup>313</sup>	pemetreksed ali docetaksel	PFS 4,7 m	4
krizotinib	PROFILE 1001 <sup>314</sup>	brez	srednji PFS 19,2 m	3
dabrafenib trametinib	Planchard <sup>214</sup>	brez	srednji PFS 10,9	2
ceritinib	ASCEND 5 <sup>204</sup>	pemetreksed ali docetaksel	PFS 3,8 m	4
	ASCEND 4198	platina dvojček	PFS 8,5 m	4
alektinib	ALUR <sup>315</sup>	pemetreksed ali docetaksel	PFS 8,2 m	4
	ALEX <sup>201</sup>	krizotinib	PFS 15,3 m	4
paliativno zdravljenje – kemoterapija	Temel NEJM 2010 <sup>222</sup>	kemoterapija	OS 2,7 m	4
bevacizumab – erlotinib	JO25567 <sup>316</sup>	erlotinib	PFS 6,3 m	3
bevacizumab – karbo-platin – paklitaksel	Sandler NEJM 2006 <sup>185</sup>	karboplatin-paklitaksel	OS 2,0 m	2
nintedanib – docetaksel	LUME-Lung1 <sup>188</sup>	docetaksel	OS 2,0m	2

ESMO – European Society for Medical Oncology; MCBS – Magnitude of Clinical Benefit Scale

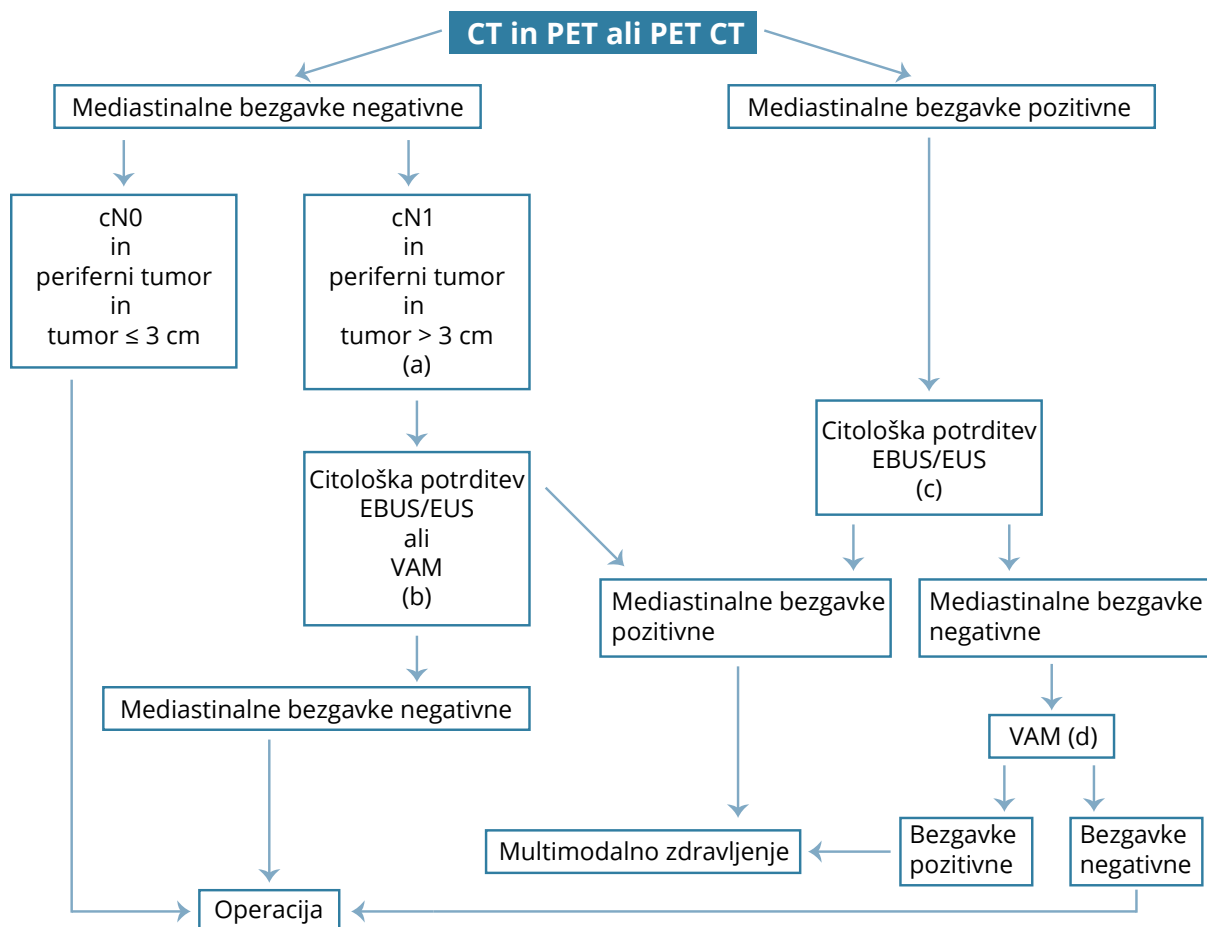






# VIII. ALGORITMI

## 1. Algoritem za diagnostiko lokoregionalnih bezgavk pri bolnikih z nemetastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom



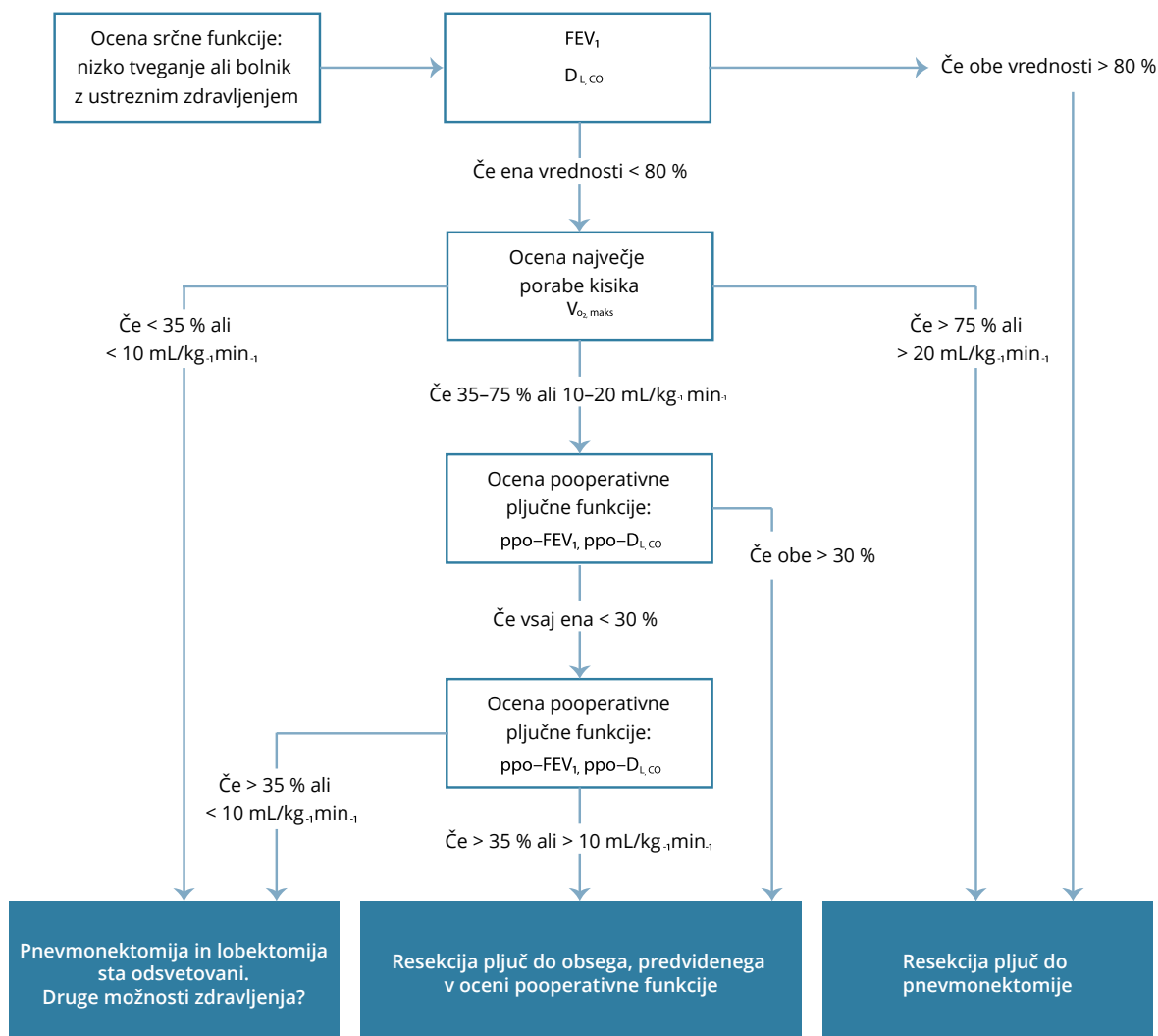
a): pri tumorjih > 3 cm (predvsem pri adenokarcinomih z visoko metabolno aktivnostjo) je potrebna invazivna diagnostika

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

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

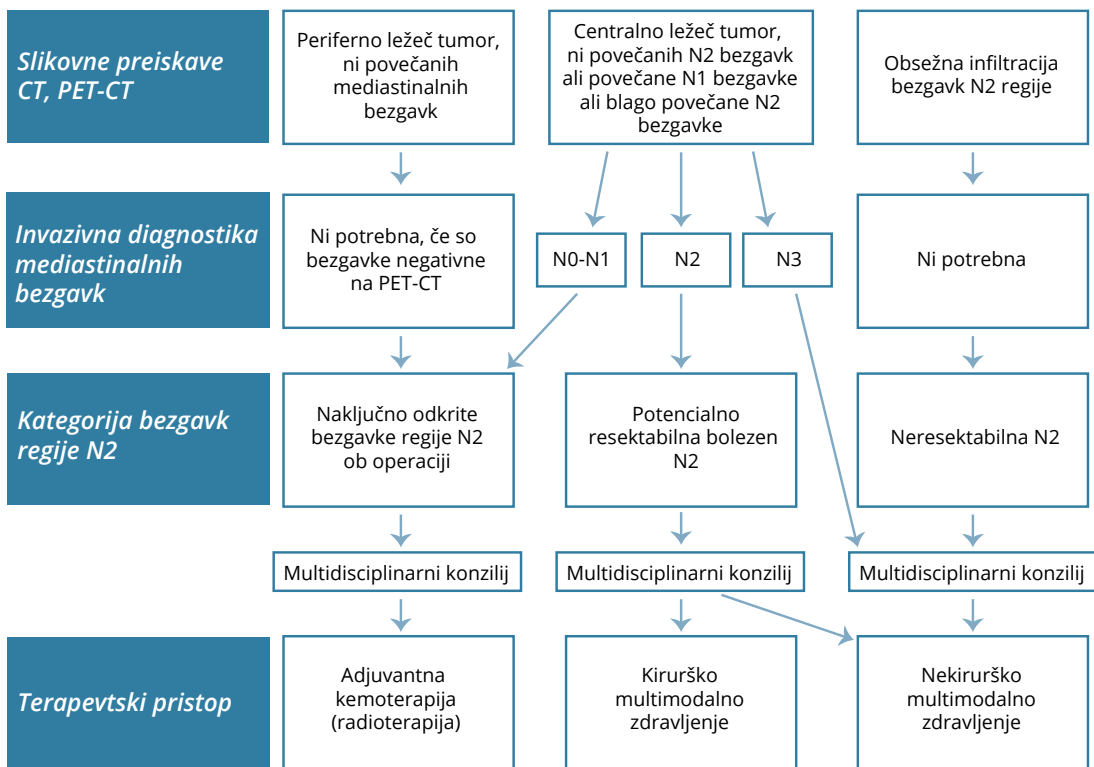
d): zaradi visoke prognostične napovedne vrednosti po <sup>18</sup>F-FDG PET CT-pozitivnih ali po CT-povečanih mediastinalnih bezgavk v primeru negativnega izvida z EBUS/EUS se priporoča videoasistirana mediastinoskopija (VAM)

## 2. Algoritem za oceno kardiorespiratorne rezerve pred resekcijo pri bolnikih s pljučnim tumorjem<sup>58</sup>

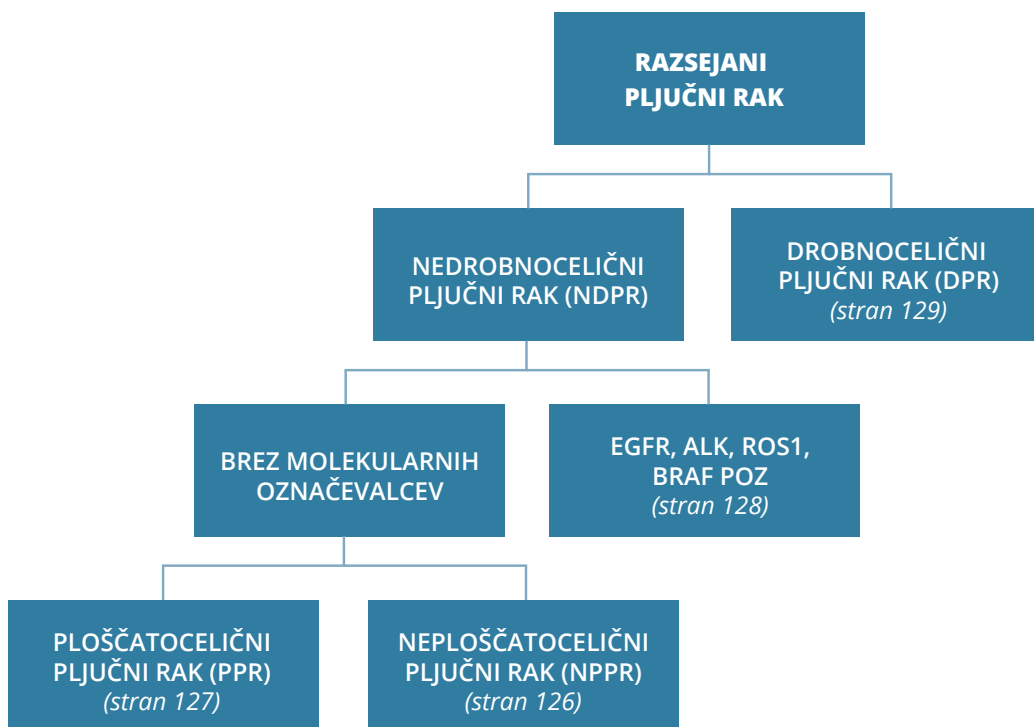


ppo: predvidena po-operativna vrednost; FEV<sub>1</sub>: količina izdihanega zraka v prvi sekundi; D<sub>L,CO</sub>: difuzijska kapaciteta pljuč za CO;  
V<sub>O<sub>2</sub>, maks</sub>: največja poraba kisika

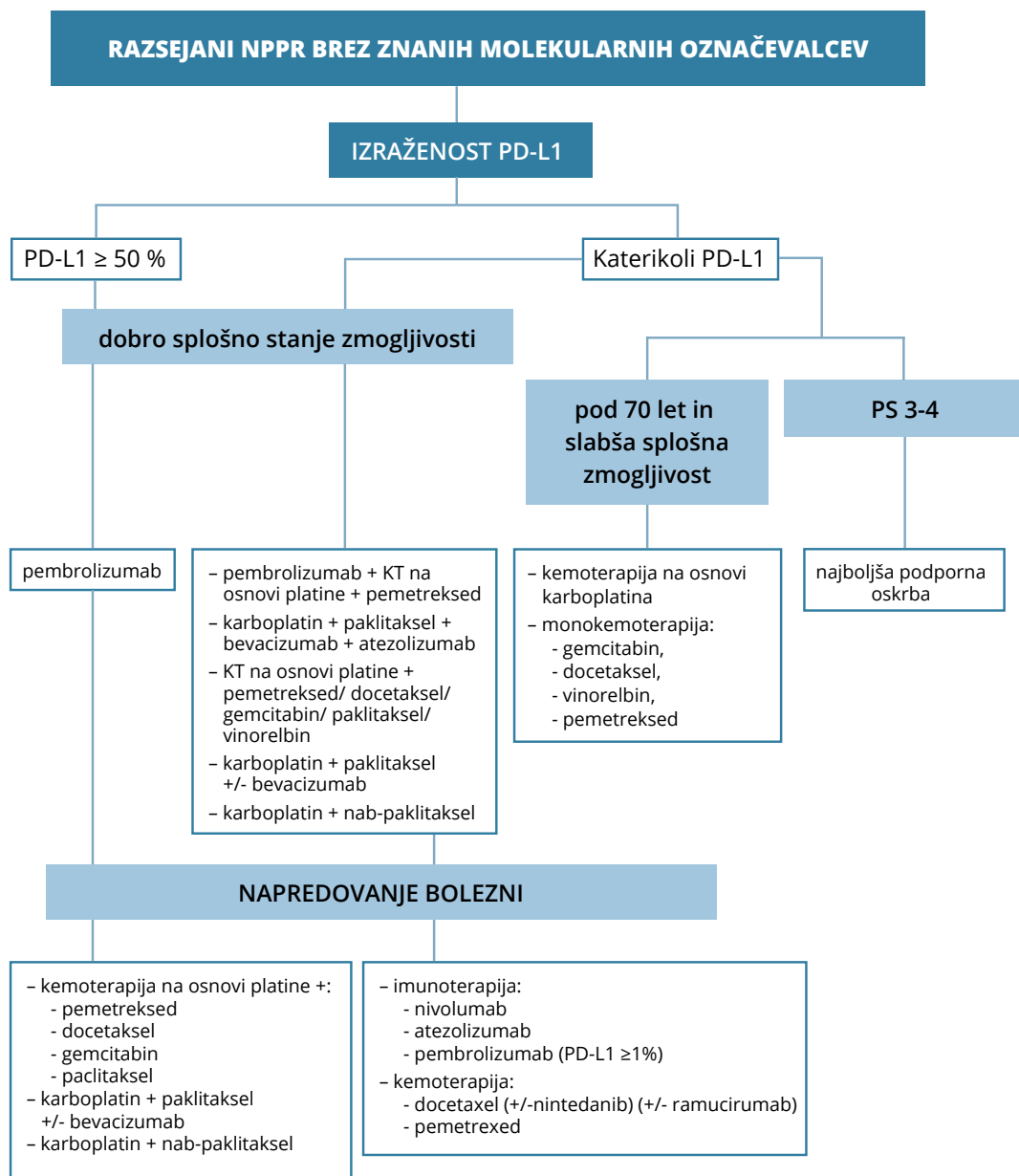
### 3. Algoritem obravnave bolnikov z lokalno napredovalim nemetastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom



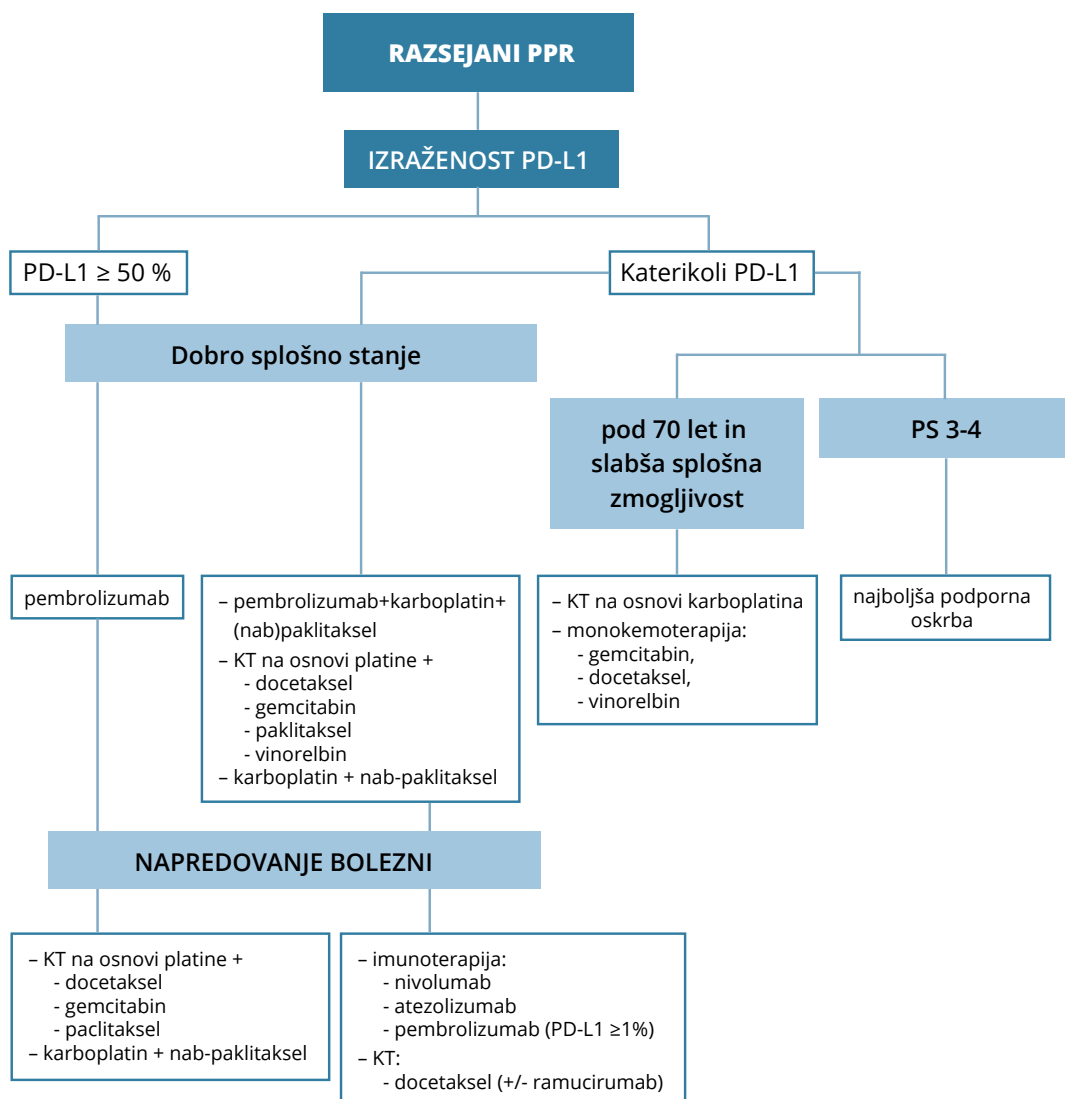
#### 4. Algoritem sistemskega zdravljenja razsejanega pljučnega raka



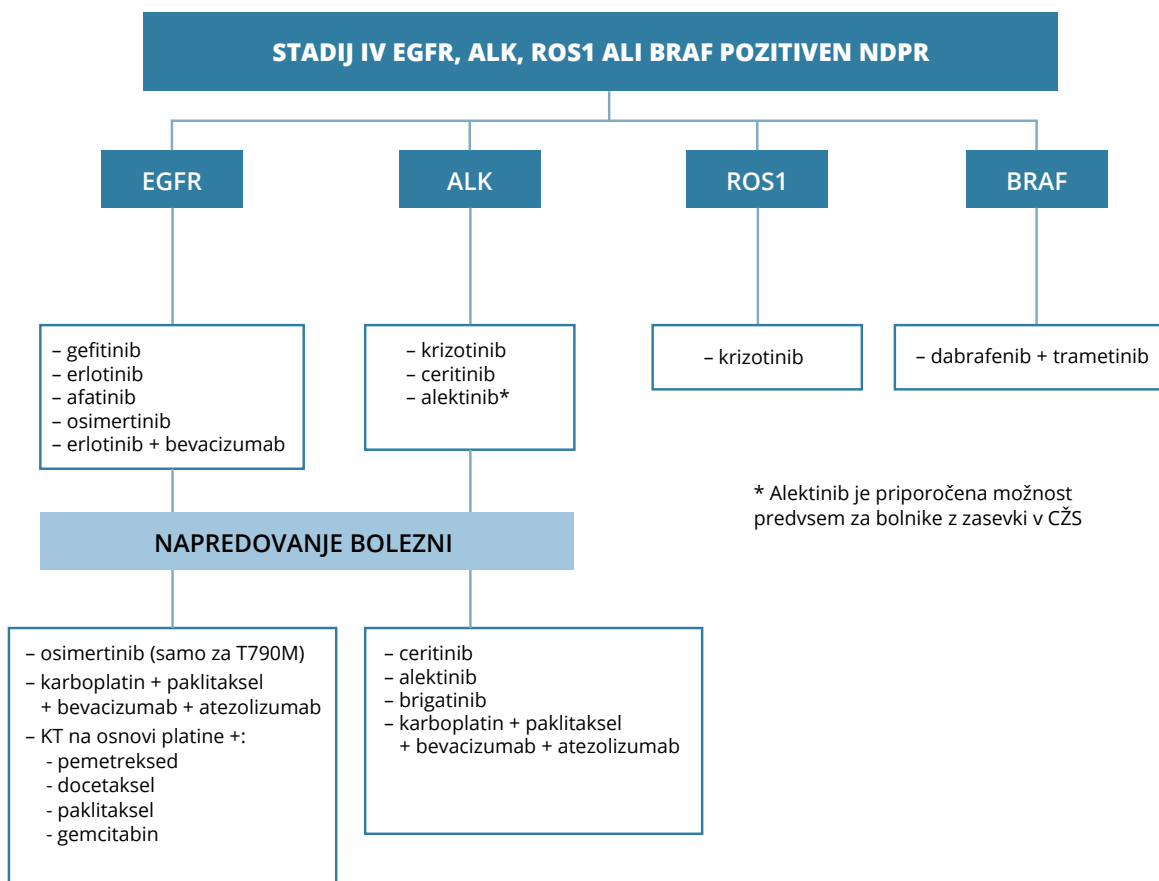
## 5. Algoritem sistemskega zdravljenja razsejanega neploščatoceličnega pljučnega raka brez znanih molekularnih označevalcev



## 6. Algoritem sistemskega zdravljenja razsejanega ploščatoceličnega pljučnega raka



## 7. Algoritem sistemskega zdravljenja razsejanega EGFR, ALK, ROS1 in BRAF pozitivnega nedrobnoceličnega pljučnega raka





## 8. Algoritem zdravljenja drobnoceličnega pljučnega raka

