

Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia

Redakcja:

Maciej Krzakowski, Jacek Jassem

Zespół autorski:

**Maciej Krzakowski, Jacek Jassem, Rafał Dziadziuszko,
Dariusz M. Kowalski, Włodzimierz Olszewski, Tadeusz Orłowski,
Witold Rzyman, Malwina Smorczevska**

Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Zasady te powinny być jednak interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji obowiązującym w Polsce. W przypadku wątpliwości należy się upewnić co do aktualnych możliwości refundacji poszczególnych procedur.

Spis treści

Rak płuca	71
Epidemiologia i etiologia	71
Patomorfologia i charakterystyka biologiczna	71
Diagnostyka.....	73
Badanie podmiotowe.....	73
Badanie przedmiotowe	73
Ocena stanu sprawności	75
Badania obrazowe.....	75
Badania laboratoryjne.....	76
Ocena patomorfologiczna	76
Ocena zaawansowania	78
Ocena wydolności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego.....	78
Leczenie.....	81
Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopnie I-III A	81
Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IIIA i IIIB	84
Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IV	86
Pierwotne leczenie drobnokomórkowego raka płuca	89
Leczenie nawrotów drobnokomórkowego raka płuca.....	90
Obserwacja po leczeniu	91
Złośliwy międzybłoniak opłucnej.....	91
Charakterystyka epidemiologiczna i patomorfologiczna	91
Diagnostyka.....	91
Badanie podmiotowe.....	92
Badanie przedmiotowe	92
Badania obrazowe.....	92
Diagnostyka patomorfologiczna	92
Ocena zaawansowania	93
Leczenie.....	93
Obserwacja po leczeniu	95
Złośliwe nowotwory śródpiersia.....	95
Charakterystyka epidemiologiczna	95
Pierwotne nowotwory grasicy	96
Diagnostyka	96
Leczenie	97

Rak płuca

Epidemiologia i etiologia

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce. W ostatnich latach jest rozpoznawany u około 16 000 mężczyzn i około 6000 kobiet rocznie (standaryzowane współczynniki zachorowalności, odpowiednio, ok. 52 i 17 na 100 000 osób). Spośród nowotworów złośliwych rak płuca jest przyczyną największej liczby zgonów kobiet i mężczyzn. W 2010 roku zarejestrowano 22 512 zgonów, w tym 16 716 u mężczyzn i 6177 u kobiet (standaryzowane współczynniki, odpowiednio, około 54% i 16 na 100 000). Wyższa umieralność w porównaniu z zachorowalnością wynika z niepełnej rejestracji zachorowań.

Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy przede wszystkim od czynnego lub biernego narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego (ok. 90% wszystkich zachorowań), a także — w znacznie mniejszym stopniu — od niektórych fizycznych i chemicznych czynników środowiskowych (np. radon, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe) oraz czynników genetycznych (przede wszystkim związanych z polimorfizmem genów uczestniczących w metabolizmie czynników rakotwórczych dymu tytoniowego i genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA).

Dotychczasowe próby farmakologicznej profilaktyki raka płuca oraz zmniejszenia umieralności w wyniku stosowania badań przesiewowych z użyciem konwencjonalnej rentgenografii i badania cytologicznego płwociny były nieskuteczne. Wyniki przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych przesiewowego badania *National Lung Cancer Screening Trial* (NLCSST) wykazały zmniejszenie o ponad 20% umieralności związanej z rakiem płuca u osób z grupy wysokiego ryzyka zachorowania w następstwie zastosowania niskodawkowej komputerowej tomografii (KT) klatki piersiowej w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki badania mogą się stać podstawą do opracowania programów wtórnej profilaktyki raka płuca. Ewentualne programy przesiewowe muszą jednak być powiązane z profilaktyką pierwotną, obejmującą całkowitą eliminację narażenia na dym tytoniowy, która ma nadal zasadnicze znaczenie. Upowszechnienie przesiewowych badań z wykorzystaniem niskodawkowej KT będzie także zależało od określenia efektywności kosztowej metody oraz wyników toczących się badań europejskich w tym zakresie.

Patomorfologia i charakterystyka biologiczna

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Około 95% wszystkich raków płuca stanowią 4 typy histologiczne: rak gruczołowy (ok. 40% — najczęstszy typ u osób niepalących), rak płaskonabłonkowy (ok. 30%), rak drobnokomórkowy (ok. 15%) oraz rak wielkokomórkowy (ok. 10%). Istnieje stała tendencja do zwiększania udziału raków gruczołowych. Klasyfikacja nabłonkowych nowotworów płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2004 roku (tab. 1) opiera się na kryteriach ustalonych na podstawie mikroskopowej oceny materiału pooperacyjnego, które w przypadku zaawansowanych nowotworów miały ograniczoną wartość. Rozszerzenie możliwości diagnostyki (w tym możliwość uzależnienia interpretacji wyników badań mikroskopowych od metody uzyskania materiału) stanowiło uzasadnienie dla wprowadzenia w 2011 roku zmodyfikowanej klasyfikacji raków gruczołowych opracowanej przez Międzynarodowe Stowarzyszenie do Badań nad Rakiem Płuca (IASLC, *International Association for the Study of Lung Cancer*) (tab. 1).

Tabela 1. Klasyfikacja histologiczna raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (2004) z modyfikacją IASLC dla raka gruczołowego (2011)

Typy	Odmiany
Rak płaskonabłonkowy	— brodawkowaty — jasnokomórkowy — z drobnych komórek — podstawnokomórkowy
Rak drobnokomórkowy	— złożony
Raki gruczołowe (wg IASLC 2011) — zmiana przedinwazyjna <ul style="list-style-type: none"> • nietypowa hiperplazja gruczołowa • gruczolakorak <i>in situ</i> (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) • gruczolakorak minimalnie naciekający (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) — gruczolakorak naciekający (z przewagą utkania <i>lepidic</i> , pęcherzykowego, brodawkowatego, mikro-brodawkowatego, litego z wytwarzaniem śluzu) — inne postacie gruczolakoraka	— sygnetowatokomórkowy
Rak wielkokomórkowy	— z cechami neuroendokrynności — mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności — podstawnokomórkowy — rak limfoepitelioidalny — jasnokomórkowy — z fenotypem prążkowanokomórkowym
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	
Raki pleomorficzne z różnicowaniem rzekomo-mięsakovym, elementami mięsaka wrzecionowatokomórkowego lub olbrzymiokomórkowego — pleomorficzny — wrzecionowatokomórkowy — olbrzymiokomórkowy — mięsakorak — <i>blastoma</i> płuc	
Rakowiaki — typowy — atypowy	
Raki z gruczołów typu śliniankowego — śluzowo-naskórkowy — gruczołowo-torbielowaty — inne	
Raki niesklasyfikowane	

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od pozostałych typów histologicznych wieloma cechami biologicznymi i klinicznymi (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego, che-

miowrażliwość i promieniowrażliwość). Wspomniane odrębności są podstawą stosowanego w praktyce podziału na DRP i niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP).

Klasyfikację histologiczną uzupełnia podział według zróżnicowania (histologiczna złośliwość), który wyróżnia 4 stopnie: GX — brak możliwości określenia zróżnicowania, G1 — zróżnicowanie wysokie, G2 — zróżnicowanie umiarkowane, G3 — zróżnicowanie niskie i G4 — rak niezróżnicowany. Stopień histologicznej złośliwości ma jednak ograniczone znaczenie podczas podejmowania decyzji dotyczącej wyboru leczenia.

Rokowanie chorych na raka płuca zależy przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania, natomiast wiek i płeć chorych oraz typ histologiczny — w przypadku NDRP — mają mniejsze znaczenie. U chorych w zaawansowanym stadium nowotworu istotne znaczenie rokownicze mają stan sprawności i ubytek masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie. W zaawansowanym NDRP rokownicze znaczenie mają również niektóre cechy molekularne nowotworu (np. lepsze rokowanie w przypadku obecności aktywującej mutacji w genie *EGFR* — ok. 10% chorych rasy kaukaskiej). W DRP istotne są biochemiczne wskaźniki masy nowotworu, na przykład wysoka aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH, *lactate dehydrogenase*), która wiąże się z gorszym rokowaniem.

Rak płuca rozwija się w dużych oskrzelach (tzw. zmiana „przywnękowa”) lub obwodowo. Postać obwodowa jest typowa dla raka gruczołowego. Przerzuty raka płuca pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych (w dalszej kolejności: wątroba, mózg, drugie płuco, kości, nadnercza, tkanka podskórna i szpik kostny). Rak płuca może się również szerzyć miejscowo przez naciekanie anatomicznych struktur śródpiersia oraz przepony, opłucnej i ściany klatki piersiowej.

Diagnostyka

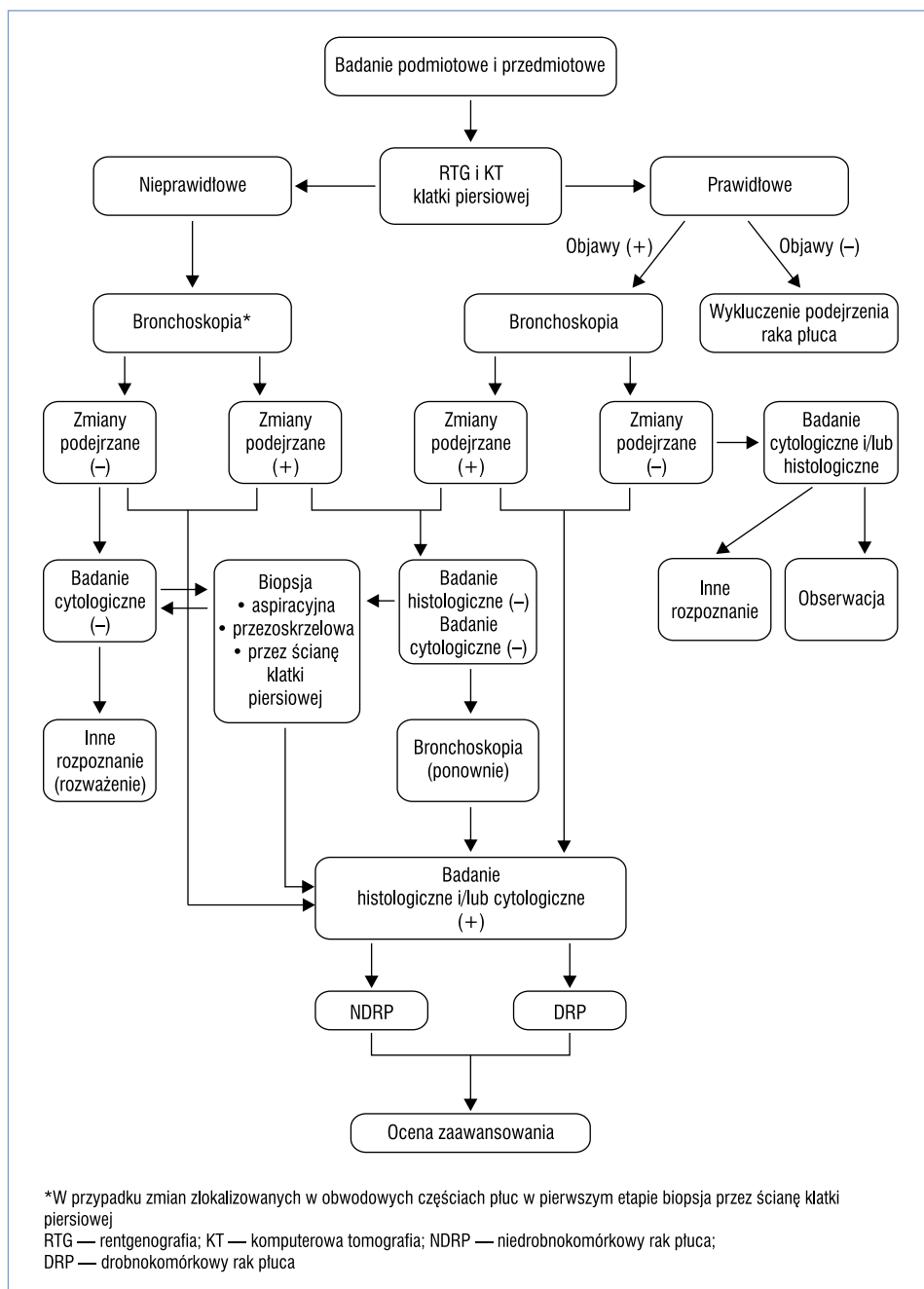
Postępowanie diagnostyczne obejmuje ustalenie rozpoznania i określenie stopnia zaawansowania raka płuca (ryc. 1).

Badanie podmiotowe

W przypadku podejrzenia raka płuca badanie podmiotowe składa się z wywiadu w kierunku objawów (tab. 2) oraz dokładnej oceny czynnego i biernego narażenia na dym tytoniowy, rodzinnego występowania nowotworów oraz narażenia zawodowego.

Badanie przedmiotowe

- W badaniu przedmiotowym osób z podejrzeniem raka płuca należy szczególnie uwzględnić:
- objawy związane ze zwężeniem lub obturacją oskrzela (osłabienie szmeru pęcherzykowego, zlokalizowane świsty nad zajęтым oskrzelem, szmer oskrzelowy lub tchawiczy);
 - powiększenie węzłów chłonnych (zwłaszcza węzłów nadobojczykowych);
 - objawy obecności płynu w jamie opłucnej (stłumienie odgłosu opukowego, osłabienie szmeru pęcherzykowego);
 - objawy obecności płynu w worku osierdziowym i naciekania mięśnia sercowego (powiększenie sylwetki serca, osłabienie tonów serca, poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, refluks wątrobowo-żylny, niska amplituda ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca);
 - objawy zespołu żyły głównej górnej (obrzęk twarzy, powiększenie obwodu szyi, obrzęk kończyn górnych, poszerzenie żył szyjnych i na ścianie klatki piersiowej, zasinienie skóry twarzy i błon śluzowych);



Rycina 1. Zasady postępowania diagnostycznego w raku płuca

- powiększenie wątroby;
- bolesność uciskową w zakresie układu kostnego i ściany klatki piersiowej;
- objawy paranowotworowe;

Tabela 2. Objawy raka płuca

Objawy zależne od guza pierwotnego i miejscowego szerzenia się nowotworu	Objawy ogólne
Kaszel (szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących) Duszność Krwioplucie Ból w klatce piersiowej Nawrotowe lub przedłużające się zapalenia płuc Chrypka Zaburzenia połykania Ból w barku Zespół żyły głównej górnej Zespół Hornera	Ból stawów Ogólne osłabienie Ubytek masy ciała Podwyższenie ciepłoty ciała Zaburzenia czucia powierzchniowego Objawy zakrzepowego zapalenia żył Inne objawy zespołów paranowotworowych

- objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego;
- ocenę masy ciała wobec wartości należnej.

Ocena stanu sprawności

Niezbędnym elementem diagnostyki jest ocena stanu sprawności, którą należy przeprowadzić, posługując się skalą Zubroda-WHO lub Karnofsky'ego.

Badania obrazowe

Objawy radiograficzne raka płuca mogą być bardzo zróżnicowane. Podejrzenie raka płuca powinno szczególnie nasuwać stwierdzenie w konwencjonalnym badaniu rentgenograficznym (RTG) klatki piersiowej w projekcjach tylno-przedniej i bocznej:

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

Prawidłowy wynik konwencjonalnego badania RTG nie wyklucza nowotworu, który może być umiejscowiony w okolicach o ograniczonej dostępności (szczyt płuca lub śródpiersie), stąd u wszystkich chorych z podejrzanymi objawami należy wykonać badanie KT klatki piersiowej z użyciem cieniującego środka podanego dożylnie, które powinno dodatkowo obejmować jamę brzuszną do poziomu nadnerczy. W szczególnych sytuacjach wykonuje się także badanie magnetycznego rezonansu (MR) klatki piersiowej, które może określić stan okolicznych struktur (np. szczytu płuca, ściany klatki piersiowej, przepony lub dużych naczyń).

W przypadku obecności w mięszu płucnym pojedynczego guzka o nieokreślonym charakterze i średnicy powyżej 1 cm pomocne może być badanie pozytonowej emisyjnej tomografii (PET, *positron emission tomography*) w połączeniu z KT (PET-KT). Badanie PET-KT ułatwia różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych oraz określa wskazania do wykonania innych badań lub do obserwacji. Jest pomocne w ocenie zasięgu nowotworu przed planowanym leczeniem chirurgicznym oraz radykalnym napromienianiem, ponieważ ma największą czułość w ocenie stanu układu chłonnego śródpiersia i wykrywaniu odległych przerzutów. Czynnikiem

różnicującym nowotworowy charakter zmian w badaniu PET-KT jest wartość standaryzowanego wychwytu (wskaźnik SUV, *standardised uptake value*), który zależy od wielu zmiennych (np. parametrów aparatury). Z tego powodu określenie ostatecznych wniosków wyłącznie na podstawie wartości SUV nie zawsze jest możliwe. Wskazane jest przeprowadzenie przez każdy zakład analiz zgodności wyników badania PET-KT i patomorfologicznych raportów pooperacyjnych dotyczących stanu węzłów chłonnych. Z uwagi na możliwość uzyskania wyników nieprawdziwie dodatnich lub nieprawdziwie ujemnych wyniki badania PET-KT powinny być traktowane z ostrożnością.

Wyniki nieprawdziwie dodatnie, zwłaszcza w zakresie węzłów chłonnych, mogą występować w przypadku chorób współistniejących przebiegających z reakcją zapalną (np. sarkoidoza, gruźlica lub pylica płuc). W przypadku stwierdzenia dodatniego wyniku badania PET-KT konieczna jest mikroskopowa weryfikacja nowotworowego zajęcia węzłów chłonnych za pomocą ultrasonograficznej bronchfiberoskopii śródoskrzelowej (EBUS, *endobronchial ultrasonography*), śródprzełykowej (EUS, *esophageal ultrasonography*) lub mediastinoskopii.

Badania obrazowe mózgu (najlepiej MR) wykonuje się przed planowanym leczeniem radykalnym (przynajmniej — chorzy w stopniach II i III przed resekcją mięszu płucnego oraz chorzy w stopniu III przed skojarzoną radiochemioterapią, pozostali chorzy — jedynie w przypadku występowania podejrzanych objawów). Ocena stanu układu kostnego (scyntygrafia lub rentgenografia) jest wskazana u chorych z objawami sugerującymi przerzuty.

Badania laboratoryjne

W ramach wstępnej diagnostyki konieczne jest wykonanie morfologii krwi z rozmazem i ocena układu krzepnięcia, przeprowadzenie badań biochemicznych (stężenie w surowicy kreatyniny, mocznika, sodu, potasu, wapnia, bilirubiny, transaminaz, fosfatazy zasadowej, LDH i glukozy) oraz badania ogólnego moczu. Inne badania przeprowadza się w zależności od indywidualnych wskazań. Zarówno we wstępnej diagnostyce, jak i monitorowaniu przebiegu leczenia nie zaleca się oceny surowiczych markerów, na przykład stężenia antygenu rakowo-płodowego (CEA, *carcinoembryonic antigen*) lub fragmentów cytokeratyny 19. (CYFRA 21-1).

Ocena patomorfologiczna

Podstawowe badania w ramach patomorfologicznej diagnostyki raka płuca obejmują histologiczną ocenę wycinka pobranego w czasie bronchofiberoskopii lub cytologiczną ocenę wymazu albo popłuczyn z oskrzeli. W przypadku zmian o obwodowej lokalizacji rozpoznanie ustala się najczęściej na podstawie cytologicznej lub histologicznej oceny materiału uzyskanego drogą biopsji przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela. Obecnie należy dążyć do wykonywania badania histologicznego (np. w przypadku biopsji przez ścianę klatki piersiowej — użycia grubej igły), ponieważ uzyskanie tkankowego materiału pozwala określić typ i podtyp nowotworu oraz wykonać badania molekularne — zalecenie ma szczególne znaczenie w przypadku wyboru systemowego leczenia u chorych, którzy nie kwalifikują się do resekcji mięszu płucnego.

Jeżeli uzyskanie materiału do badania patomorfologicznego za pomocą wymienionych metod jest niemożliwe, zastosowanie znajdują metody alternatywne, do których zaliczają się:

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

- biopsja zmienionych obwodowych węzłów chłonnych;
- mediastinoskopia;
- mediastinotomia;
- bronchofiberoskopia fluorescencyjna z biopsją;
- torakoskopia;
- biopsja ogniska przerzutowego;
- torakotomia (po wyczerpaniu wszystkich innych możliwości).

Ocena mikroskopowa pierwotnych raków płuca polega na rozpoznaniu nowotworu, różnicowaniu DRP i NDRP oraz określeniu typu histologicznego. W większości przypadków pierwotne rozpoznanie mikroskopowe raka płuca opiera się na ocenie drobnych wycinków tkankowych lub materiału cytologicznego. Zaproponowana przez IASLC nowa klasyfikacja gruczolakoraków, oprócz typowych raków inwazyjnych, wprowadza pojęcie gruczolowego raka przedinwazyjnego (*in situ*) zamiast raka oskrzelikowo-pęcherzykowego oraz gruczolakoraka o niewielkiej inwazyjności (tab. 1). Jeżeli obraz mikroskopowy nie pozwala na dokładne określenie typu histologicznego, należy stosować metody immunohistochemiczne (IHC) z wykorzystaniem odpowiedniego panelu przeciwciał (np. rak płaskonabłonkowy — p63 lub p40 i CK5/6, gruczolakorak TTF1 i napsyna A) oraz wykonać barwienie w kierunku obecności śluzu. Wspomniane postępowanie odnosi się również do oceny materiału cytologicznego. Jeżeli obraz mikroskopowy oraz wyniki badań IHC nie pozwalają na szczegółowe określenie typu histologicznego, należy rozpoznać nieokreślonego NDRP (NOS, *not otherwise specified*). Uważa się, że odsetek NDRP o nieokreślonym typie histologicznym nie powinien przekraczać 10% wszystkich rozpoznań. Według zaleceń IASLC rozpoznanie raka wielkokomórkowego może być ustalone jedynie na podstawie oceny całego wyciętego nowotworu. Nie powinno się obecnie rozpoznawać raka wielkokomórkowego na podstawie oceny materiału pochodzącego z wycinków tkankowych lub materiału cytologicznego.

Ocena patomorfologiczna powinna uwzględnić określenie cech neuroendokrywności — na podstawie obrazu mikroskopowego, a w niektórych przypadkach odczynów IHC.

Stosowanie metod IHC umożliwia zwykle różnicowanie pierwotnego raka płuca i przerzutów nowotworów o innych lokalizacjach (w praktyce dotyczy tylko gruczolakoraków).

Dokładne rozpoznanie typu histologicznego raka płuca ukierunkowuje dalszą diagnostykę molekularną i u części chorych umożliwia wybór metody systemowego leczenia.

Współczesna diagnostyka patomorfologiczna u niektórych chorych obejmuje również molekularne badania. Ocenę biomarkerów można przeprowadzić zarówno w materiale tkankowym, jak i cytologicznym (np. w aspiracie uzyskanym w czasie biopsji cienkoigłowej przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela). Niezbędne jest potwierdzenie dostatecznej liczby komórek w badanym preparacie, a w razie potrzeby wskazane jest wykorzystanie metod „zata-piania” materiału cytologicznego w bloku parafinowym.

Podczas kwalifikowania do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i NDRP nieokreślonego należy ocenić w materiale tkankowym stan genu *EGFR* (obecność aktywującej mutacji). Ocena stanu genu *KRAS* jest niepotrzebna, ponieważ mutacje obu wymienionych genów nie występują łącznie. W części przypadków możliwa jest również ocena stanu genu *EGFR* z materiału pobranego przy użyciu cienkoigłowej biopsji i — rzadziej — wymazów oskrzelowych.

U chorych bez narażenia na dym tytoniowy w wywiadzie, z rozpoznaniem gruczolakoraka lub nieokreślonego NDRP i bez obecności mutacji w genie *EGFR*, można dodatkowo prze-

przewodzą badanie w kierunku rearanżacji genu *ALK*, która prowadzi do utworzenia fuzyjnego genu (najczęściej *EML4-ALK*) i występuje u 3–5% chorych, częściej u młodszych i niepalących mężczyzn z podtypem sygnetowatokomórkowym gruczolakoraka. Oznaczanie stanu genu *EML4-ALK* jest jednak celowe tylko w sytuacji, kiedy istnieje możliwość zastosowania kryzotybinu lub innych inhibitorów kinazy tyrozynowej *ALK*. Ocena innych tkankowych i surowiczych biomarkerów nie ma obecnie zastosowania w klinicznej praktyce.

Poszukiwanie mutacji w genach *EGFR* oraz *ALK* nie ma uzasadnienia w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego i DRP.

Z uwagi na ograniczoną ilość materiału tkankowego lub komórkowego — głównie w przypadkach zaawansowanych raków płuca — oraz w celu zapewnienia wysokiej wiarygodności oceny diagnostyka patomorfologiczna z zastosowaniem IHC oraz metod biologii molekularnej powinna być prowadzona wyłącznie w ośrodkach o największym doświadczeniu.

Ocena zaawansowania

Określenie zaawansowania raka płuca obejmuje ocenę stanu guza pierwotnego (cecha T), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) i narządów, w których mogą występować przerzuty (cecha M). U chorych kwalifikowanych do leczenia o intencji radykalnej bezwzględnie konieczne jest określenie wielkości i lokalizacji guza pierwotnego oraz jego stosunku do okolicznych struktur anatomicznych (ściana klatki piersiowej, opłucna, przepona, serce, duże naczynia i przełyk), a także stanu regionalnych węzłów chłonnych. Wykaz badań stosowanych w ocenie zaawansowania przedstawiono w tabeli 3. Łączna ocena cech T, N i M (tab. 4) pozwala na określenie stopnia zaawansowania klinicznego NDRP (tab. 5).

W odniesieniu do oceny zaawansowania DRP obowiązywała dotychczas uproszczona klasyfikacja, która obejmowała stadium choroby ograniczonej (LD, *limited disease*) lub rozległej (ED, *extensive disease*). Pojęciem choroby ograniczonej określano nowotwór, który nie przekracza jednej połowy klatki piersiowej, niezależnie od zajęcia przerzutami wnekowych węzłów chłonnych po stronie zmiany oraz węzłów śródpiersiowych i nadobojczykowych po obu stronach, a także obecności wysięku nowotworowego w jamie opłucnej po stronie guza. Obecność ognisk nowotworu poza tym obszarem oznaczała rozpoznanie stadium choroby rozległej. Najnowsza klasyfikacja nowotworów złośliwych według Międzynarodowej Unii Przeciwrakowej (UICC, *International Union Against Cancer*) zaleca w DRP — podobnie jak w NDRP — stosowanie klasyfikacji TNM.

U chorych poddanych wycięciu mięszu płucnego ostateczny stopień zaawansowania określa się na podstawie patomorfologicznego badania materiału uzyskanego w następnym doszczętnej resekcji mięszu płuca i wycięcia grup węzłowych. Określony w ten sposób „patologiczny” stopień zaawansowania (pTNM) jest bardziej wiarygodny i lepiej odzwierciedla rokowanie chorego niż stopień określony klinicznie (cTNM).

Ocena wydolności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego

Uzupełnieniem diagnostyki przed planowanym leczeniem chirurgicznym oraz radykalną radioterapią (RTH) lub radiochemioterapią (RCTH) powinna być ocena wydolności oddechowej na podstawie badania spirometrycznego (określenie nasilonej objętości wydechowej 1-sekundowej, pojemności życiowej, maksymalnej wentylacji oraz ocena zdolności dyfuzyjnej i gazometrii) i badania wysiłkowego (test 6-minutowego chodu i test „drugiego piętra”) oraz stanu układu sercowo-naczyniowego (elektrokardiografia i echokardiografia oraz — w uzasadnionych sytuacjach — elektrokardiografia wysiłkowa i koronarografia).

Tabela 3. Badania wykonywane w ramach oceny zaawansowania raka płuca

Ocena guza pierwotnego	Ocena węzłów chłonnych	Ocena narządów odległych
<ul style="list-style-type: none"> — RTG — KT (rzadziej MR) — Bronchofiberoskopia — Biopsja przezoskrzelowa — Biopsja przez ścianę klatki piersiowej (zmiany obwodowe) — Badanie cytologiczne płynu opłucnowego lub osierdziowego — Torakoskopia 	<ul style="list-style-type: none"> — KT lub MR — Bronchofiberoskopia — Mediastinoskopia — Mediastinotomia przymostkowa — PET-KT* — Badanie przedmiotowe i BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów nadobojczykowych — Torakoskopia — EUS — EBUS 	<ul style="list-style-type: none"> — USG lub KT jamy brzusznej — Biopsja pojedynczego ogniska w nadnerczu z podejrzeniem przerzutu — KT lub MR mózgu [DRP — zawsze/ /NDRP — przed planowanym leczeniem radykalnym (szczegóły w tekście) i podejrzenie kliniczne] — Scyntygrafia kości (DRP — planowane leczenie skojarzone/NDRP — podejrzenie kliniczne) — Obustronna trepanobiopsja szpiku z talerza biodrowego** (DRP — planowane leczenie skojarzone/ /NDRP — nigdy rutynowo) — PET-KT* — BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych zmian

*W ocenie układu chłonnego śródpiersia u chorych z potencjalnymi wskazaniami do chirurgicznego leczenia badanie PET-KT jest metodą uzupełniającą (ujemny wynik badania PET-KT uzasadnia rezygnację z mediastinoskopii, nawet w przypadku stwierdzenia znamienne powiększonych węzłów chłonnych w badaniu KT; dodatni wynik badania PET-KT nie oznacza obecności przerzutów i w każdym przypadku wymaga weryfikacji histologicznej za pomocą mediastinoskopii lub biopsji pod kontrolą USG). Poza tym u chorych z potencjalnymi wskazaniami do chirurgicznego leczenia badanie PET-KT pozwala na bardziej precyzyjną ocenę narządów odległych (szczególnie nadnerczy). Podejrzenie zmian w węzłach chłonnych śródpiersia lub innych narządach nie zwalnia z konieczności wykonania biopsji. Wykonanie badania PET-KT jest wskazane w ocenie zaawansowania nowotworu przed planowanym leczeniem chirurgicznym oraz jest przydatne w ocenie zasięgu choroby u chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP przed podjęciem decyzji o zastosowaniu radykalnej RTH lub RCTH. Badanie PET-KT nie ma uzasadnienia w ocenie zaawansowania DRP

**Rutynowe wykonanie biopsji trepanacyjnej nie jest konieczne u chorych z prawidłową aktywnością LDH, bez cech przerzutów do kości w badaniu scyntygraficznym i bez małopłytkowości; RTG — konwencjonalna rentgenografia; KT — komputerowa tomografia; MR — magnetyczny rezonans; BAC — biopsja aspiracyjna cienkoigłowa; EUS — przezprzelykowa ultrasonografia; USG — ultrasonografia; EBUS — przezoskrzelowa ultrasonografia; PET — pozytonowa emisyjna tomografia; LDH — dehydrogenaza kwasu mlekowego

Tabela 4. Klasyfikacja TNM w raku płuca (UICC, 2009)

Cecha	Charakterystyka
T	
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych
T1a	Guz o średnicy nie większej niż 2 cm
T1b	Guz o średnicy większej niż 2 cm, ale nie większej niż 3 cm
T2	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 7 cm z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: <ul style="list-style-type: none"> — zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej — naciekanie opłucnej trzewnej — towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki bez zajęcia całego płuca

Tabela 4. Klasyfikacja TNM w raku płuca (UICC, 2009) (cd.)

T2a	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm
T2b	Guz o średnicy większej niż 5 cm, ale nie większej niż 7 cm
T3	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub każdej wielkości z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: — ściana klatki piersiowej (w tym guz górnego otworu klatki piersiowej) — przepona — nerw przeponowy — opłucna śródpiersiowa — osierdzie lub Guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej bez jej zajęcia lub Guz z towarzyszącą niedodmą lub zapaleniem całego płuca lub współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca
T4	Guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: — śródpiersie — serce — wielkie naczynia — tchawica — nerw krtaniowy wsteczny — przełyk — kręgi — ostroga główna lub Guz każdej wielkości z współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca
N	
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
M	
MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucznej lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucznej/osierdzia
M1b	Przerzuty w odległych narządach

Tabela 5. Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC, 2009)

Stopień	Charakterystyka		
Rak utajony	TX	NO	MO
0	Tis	NO	MO
IA	T1a, T1b	NO	MO
IB	T2a	NO	MO
IIA	T2b	NO	MO
	T1a, T1b	N1	MO
IIB	T2b	N1	MO
	T3	NO	MO
IIIA	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	MO
	T3	N1, N2	MO
	T4	NO, N1	MO
IIIB	T4	N2	MO
	Każde T	N3	MO
IV	Każde T	Każde N	M1

Leczenie

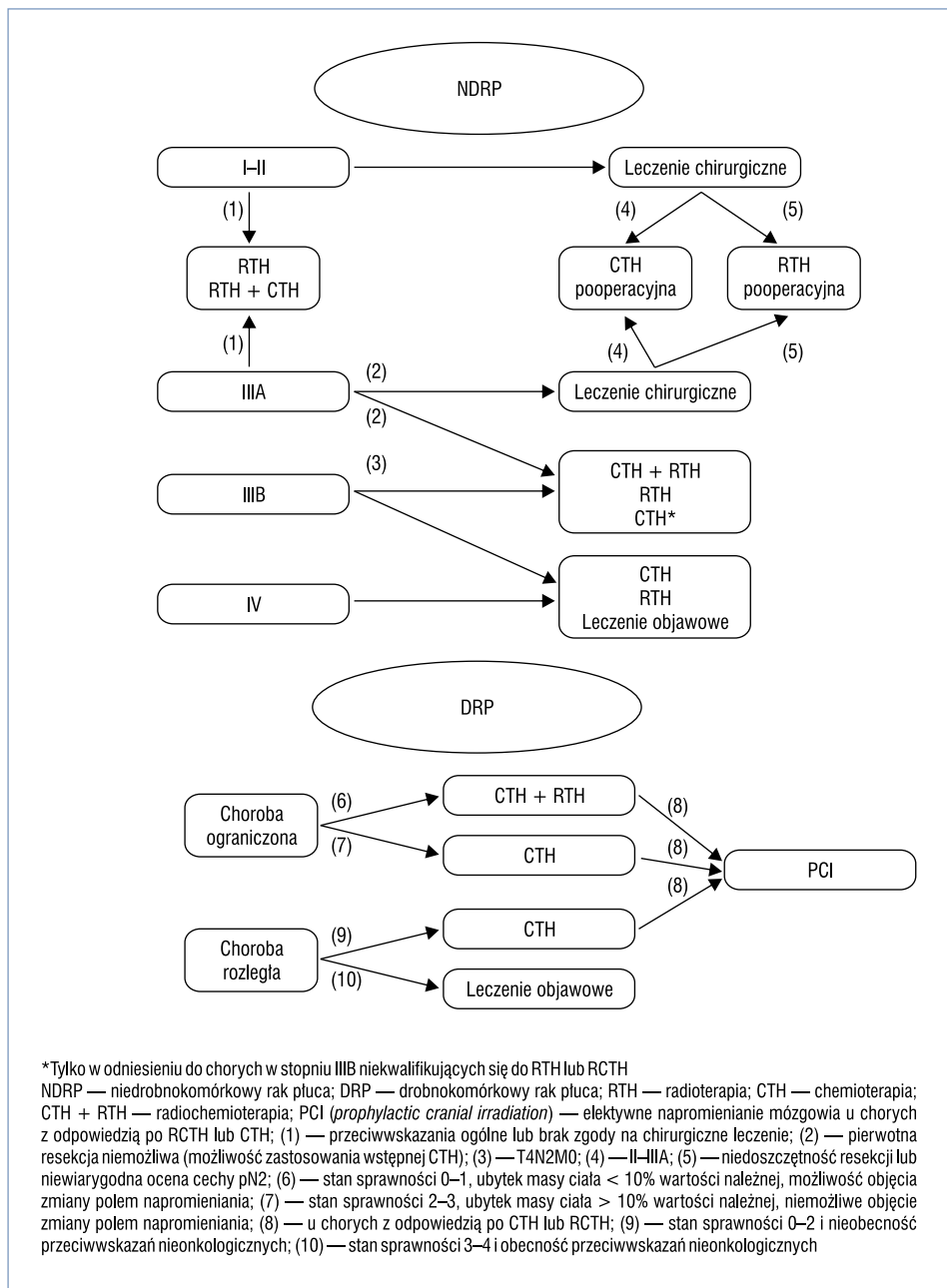
Ogólne zasady pierwotnego leczenia chorych na raka płuca przedstawiono na rycinie 2. Leczenie powinno być zaplanowane przed jego rozpoczęciem przez wielospecjalistyczny zespół (torakochirurg, radioterapeuta, onkolog kliniczny, pneumonolog, radiodiagnosta i patomorfolog) i prowadzone w ośrodkach z pełną dostępnością obowiązujących współcześnie metod diagnostyki, leczenia chirurgicznego oraz RTH i CTH. Ośrodki takie powinny mieć odpowiednie doświadczenie i możliwości skojarzonego leczenia oraz postępowania w przypadkach często nieuniknionych powikłań.

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopnie I–IIIA

Leczenie chirurgiczne

U chorych na NDRP w stopniach I i II oraz u wybranych chorych w stopniu IIIA (bez cechy N2) leczeniem z wyboru jest pierwotna doszczętna resekcja miąższu płucnego. U chorych w stopniu IIIA z obecnością cechy N2 wyniki pierwotnego leczenia chirurgicznego są złe. Resekcja miąższu płucnego może być rozważana u niektórych chorych w tej grupie, pod warunkiem zastosowania wstępnej CTH i uzyskania odpowiedzi w obrębie węzłów chłonnych.

Metodą z wyboru u chorych, którzy kwalifikują się do resekcji, jest lobektomia. Pneumonektomię wykonuje się w zasadzie wyłącznie w sytuacji, gdy lobektomia nie zapewni doszczętności wycięcia. Obu rodzajom resekcji musi towarzyszyć usunięcie węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia. Materiał pooperacyjny powinien zawierać przynajmniej 6 węzłów chłonnych z grup N1 (3 węzły) i N2 (3 węzły). Wpływ rozległości limfadenektomii na wyniki leczenia chirurgicznego nie został ostatecznie ustalony, ale bardziej rozległe wycięcie układu chłonnego pozwala na pełniejsze określenie pooperacyjnego zaawansowania nowotworu i ułatwia kwalifikację do uzupełniającego leczenia. U chorych w I stopniu zaawansowania i z guzem o średnicy poniżej 5 cm lobektomię można wykonać metodą wideotorakoskopową.



Rycina 2. Zasady pierwotnego postępowania terapeutycznego w raku płuca

Resekcja bardziej ograniczona niż lobektomia ma uzasadnienie jedynie u chorych z istotnym ograniczeniem rezerw oddechowych.

Jeżeli przeprowadzenie resekcji jest niemożliwe z powodu istotnych przeciwwskazań medycznych lub niewyrażenia zgody przez chorego, należy rozważyć radykalną konformalną RTH w dawce 66–76 Gy (dawki frakcyjne 1,8–2,0 Gy). Leczenie to można zastosować u chorych w dobrym stanie sprawności i bez istotnego ograniczenia wydolności oddechowo-kръżeniowej. U chorych z obwodowym guzem o niewielkich wymiarach (T1 lub T2) i bez przerzutów w węzłach chłonnych wykrytych w badaniach obrazowych (KT lub PET-KT), którzy nie kwalifikują się do chirurgicznego leczenia z powodu ograniczenia wydolności oddechowej i/lub kръżeniowej, postępowaniem z wyboru jest stereotaktyczna RTH, która pozwala uzyskać odsetek miejscowych wyleczeń zbliżony do wyników chirurgicznego leczenia. Rola stereotaktycznej RTH w guzach zlokalizowanych przywnękowo jest nadal przedmiotem badań.

Wartość metod ablacyjnych (termoablacja, krioablacja) u chorych z ograniczeniem wydolności oddechowo-kръżeniowej wymaga oceny w ramach prospektywnych badań i obecnie nie powinno się ich stosować w praktyce klinicznej.

Pooperacyjna radioterapia

Wyniki badań z losowym doбором chorych oraz ich metaanaliz wskazują, że pooperacyjna RTH w stopniach zaawansowania pI–pIIIA zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotów miejscowych, ale nie wydłuża czasu przeżycia, a w stopniach I i II może mieć niekorzystny wpływ na przeżycie. Głównym ograniczeniem wspomnianych metaanaliz są suboptymalne techniki RTH stosowane we wcześniejszych badaniach klinicznych oraz nieodpowiedni dobór chorych. Przedstawione ostatnio wyniki kolejnej metaanalizy badań z losowym doбором chorych sugerują korzystny efekt nowoczesnej RTH pooperacyjnej w odniesieniu do miejscowej kontroli i czasu przeżycia w stopniu zaawansowania pIII. Wyniki te wymagają jednak prospektywnego potwierdzenia.

Uzupełniającej RTH pooperacyjnej nie zaleca się w przypadku doszczętnego wycięcia nowotworu (margines chirurgiczny wolny od nowotworu) i stwierdzenia w mikroskopowym badaniu pooperacyjnym cechy pN0 lub pN1, pod warunkiem wiarygodnego oznaczenia cechy pN. Pooperacyjna RTH u chorych z cechą pN2 nie znalazła dotychczas oparcia w dowodach najwyższego stopnia i jest obecnie oceniana w klinicznym badaniu III fazy.

Wskazania do stosowania pooperacyjnej RTH obejmują:

- obecność komórek nowotworowych w linii cięcia w pooperacyjnym badaniu histologicznym;
- niewiarygodne określenie cechy pN2.

W uzupełniającej RTH stosuje się dawkę 55–65 Gy (dawka frakcyjna 1,8–2,0 Gy dziennie) z frakcjonowaniem konwencjonalnym i przy użyciu wiązki megawoltowej (4–15 MeV). Leczenie powinno się rozpocząć w ciągu 6 tygodni od operacji.

Pooperacyjna chemioterapia

Wyniki badań z losowym doбором chorych wskazują, że zastosowanie pooperacyjnej CTH wiąże się ze zwiększeniem wskaźników 5-letniego przeżycia w granicach 0–15% (w metaanalizie — 5%). Znamienne korzyści z zastosowania uzupełniającej CTH dotyczą wyłącznie chorych w stopniu II i IIIA (w tym również chorych poddanych pooperacyjnej RTH), natomiast nie są związane z płcią, wiekiem i histologicznym typem nowotworu. U chorych w stopniu IA uzupełniająca CTH nieznacznie pogarsza rokowanie, natomiast w stopniu IB ma nieokreślone znaczenie.

Pooperacyjna CTH obejmuje 3–4 cykle 2-lekowego schematu zawierającego cisplatynę w dawce 80–100 mg/m² w dniu 1. w skojarzeniu z winorelbina w dawce 25–30 mg/m² w dniach 1. i 8. (rytm — co 3 tygodnie), którego skuteczność jest najlepiej udokumentowana. Uzupełniającą CTH można stosować jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, z pełną rekonwalescencją po operacji oraz bez istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań medycznych do CTH. Ryzyko niepożądanych działań podczas pooperacyjnej CTH jest wyższe u chorych powyżej 70. roku życia oraz u chorych poddanych pneumonektomii. W przypadku jednoczesnych wskazań do RTH (np. „dodatni” margines chirurgiczny) można rozważyć sekwencyjne zastosowanie uzupełniającej CTH i RTH. Przydatność molekularnych czynników rokowniczych i predykcyjnych w kwalifikacji do pooperacyjnej CTH nie została ostatecznie potwierdzona.

Leczenie przedoperacyjne

W dotychczasowych badaniach przedoperacyjną CTH stosowano głównie u wybranych chorych w stopniu zaawansowania IIIA z cechą pN2, przy czym optymalna strategia leczenia nie została ostatecznie określona. Wyłącznie leczenie chirurgiczne nie przynosi zadowalających wyników. W ostatnio opublikowanej metaanalizie wyników 15 badań z losowym doбором, z udziałem 2385 chorych w stopniach zaawansowania IB–IIIA stwierdzono zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 13%, odpowiadające bezwzględnej różnicy w przeżyciach 5-letnich o 5% (znamienna różnica) u osób poddanych przedoperacyjnej CTH w porównaniu z leczeniem wyłącznie chirurgicznym.

Przedoperacyjną CTH można rozważyć szczególnie u chorych w stopniu zaawansowania IIIA, zawsze na podstawie decyzji wielodyscyplinarnego zespołu, po wiarygodnym określeniu stanu węzłów chłonnych śródpiersia (badania obrazowe i EBUS lub mediastinoskopia — cecha pN2). Leczenie obejmuje 2–3 cykle 2-lekowej CTH z zastosowaniem cisplatyny i jednego z leków trzeciej generacji (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel lub docetaksel), przy monitorowaniu odpowiedzi i tolerancji. Leczenie chirurgiczne (z wyboru lobektomia, ponieważ wykonanie pneumonektomii nie wydłuża przeżycia w porównaniu z leczeniem zachowawczym) można przeprowadzić po ustąpieniu objawów hematologicznej toksyczności i/lub po około 3-tygodniowej przerwie od podania ostatniego cyklu CTH. Warunkiem kwalifikacji do resekcji jest uzyskanie potwierdzonej histologicznie całkowitej odpowiedzi w węzłach chłonnych śródpiersia.

Przedoperacyjna RCTH nie poprawia wyników i ma charakter doświadczalny, z wyjątkiem chorych z rozpoznaniem raka górnego otworu klatki piersiowej (tzw. guz Pancoasta), u których równoczesne zastosowanie CTH (2 cykle 2-lekowego schematu zawierającego cisplatynę) oraz RTH (dawka 50–60 Gy) w większości przypadków umożliwia wykonanie doszczętnej resekcji. Zabieg chirurgiczny należy przeprowadzić po upływie 4–6 tygodni od zakończenia RCTH.

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IIIA i IIIB

Chorzy z rozpoznaniem NDRP w stopniu IIIA, u których nie można wykonać pierwotnej doszczętnej resekcji z powodu zaawansowania nowotworu lub innych przyczyn, powinni otrzymać RTH lub RCTH według zasad leczenia obowiązujących w stopniu IIIB.

Wśród chorych na NDRP w stopniu IIIB można wyodrębnić podgrupy o bardzo różnym rokowaniu. Pierwotne leczenie chirurgiczne według zasad postępowania w stopniach II–IIIA można rozważyć u wybranych chorych w stopniach T4N0 lub T4N1, natomiast chorzy w stop-

niach T1–3N3 i T4N2–N3 nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego i w tej grupie metodą z wyboru jest RTH lub RCTH. Wspomniane różnice w postępowaniu uzasadniają prowadzenie pełnej diagnostyki z uwzględnieniem stanu węzłów chłonnych grup N2 i N3. Obecność płynu w jamie opłucnej lub osierdziu (potwierdzona badaniem cytologicznym materiału uzyskanego za pomocą punkcji lub torakoskopii) kwalifikuje obecnie nowotwór do stopnia M1 i stanowi wskazanie do leczenia według zasad obowiązujących w uogólnionej chorobie.

Wyniki badań z losowym doбором chorych i ich metaanaliz wskazują, że skojarzenie RTH z CTH (RCTH) jest skuteczniejsze w porównaniu z wyłączną RTH. Jednoczesna RCTH jest skuteczniejsza niż sekwencyjne stosowanie obu metod, kosztem znamienne wyższego ryzyka ostrego zapalenia przelyku oraz nieznamienne większej pneumotoksyczności i mielotoksyczności. Jednocześnie RCTH można stosować jedynie w specjalistycznych ośrodkach dysponujących obiema metodami oraz możliwościami leczenia powikłań. Do RCTH, zwłaszcza jednoczesnej, kwalifikują się wyłącznie chorzy w dobrym stanie sprawności, bez znacznego ubytku masy ciała, z ograniczoną masą guza i odpowiednią wydolnością oddechową. U części chorych, którzy nie kwalifikują się do jednoczesnej RCTH (np. z powodu zbyt rozległego nowotworu), można rozważyć podanie 2–3 cykli CTH przed RTH, przy ścisłym monitorowaniu odpowiedzi, przy czym RTH należy rozpocząć w ciągu 2–3 tygodni od zakończenia CTH (dłuższy odstęp niweczy efekt przedoperacyjnej CTH). W przypadku progresji należy zakończyć CTH i niezwłocznie rozpocząć RTH. Chemioterapia stosowana przed lub po równoczesnej RCTH nie zwiększa skuteczności leczenia, natomiast wiąże się z nasilonymi działaniami niepożądanymi i nie jest zalecana.

Radykalna RTH stosowana wyłącznie lub w skojarzeniu z CTH obejmuje podanie dawki 60–66 Gy przy użyciu wiązki fotonów o wysokiej energii z konwencjonalnym frakcjonowaniem (1,8–2,0 Gy dziennie) i konformalnym planowaniem. Podwyższenie dawki powyżej 70 Gy nie przynosi korzyści klinicznej. Napromieniana objętość powinna obejmować obszar guza pierwotnego oraz zajętych węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia. Celowość napromieniania niepodjętych klinicznie grup węzłowych, w tym zwłaszcza przeciwległych węzłów śródpiersowych i węzłów nadobojczykowych, jest przedmiotem kontrowersji. Obecnie przeważa tendencja do zwiększania dawki RTH, kosztem zmniejszania napromienianego obszaru.

Przeciwwskazaniami do RTH o radykalnym założeniu są: upośledzony stan sprawności (stopień 2. wg skali Zubroda-WHO lub poniżej 70 w skali Karnofsky'ego), obecność płynu w jamie opłucnej, czynne zakażenie, ubytek masy ciała powyżej 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia oraz współwystępowanie innych chorób (nasilona niewydolność układu sercowo-naczyniowego lub oddechowego, niedawno przebyty zawał serca lub udar mózgu, niewydolność nerek). W wymienionych sytuacjach należy rozważyć zastosowanie paliatywnej RTH lub CTH.

W ramach równoczesnej RCTH stosuje się cisplatynę (75–100 mg/m² — dzień 1. lub 15–30 mg/m² — dzień 1., 2. i 3.) w skojarzeniu z etopozydem (100–120 mg/m² — dzień 1., 2. i 3.) lub winorelbina (25–30 mg/m² — dzień 1. i 8.). W przypadku sekwencyjnej RCTH można zastosować skojarzenia cisplatyny z jednym spośród wyżej wymienionych leków lub docetakselem (75 mg/m² — dzień 1.), paklitakselem (200 mg/m² — dzień 1.), gemcytabiną (1000–1250 mg/m²; w tym skojarzeniu cisplatynę podaje się wyłącznie w dawce 75–100 mg/m² — dzień 1.). Gemcytabina i docetaksel nie powinny być stosowane równocześnie z RTH. U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny można podać karboplatynę (AUC 6 — dzień 1.) w skojarzeniu z wymienionymi lekami. Kolejne cykle CTH,

zarówno w RCTH sekwencyjnej, jak i jednoczesnej, należy powtarzać w odstępach 21-dniowych.

U chorych z przeciwwskazaniami do RCTH można zastosować wyłączną RTH o założeniu radykalnym.

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IV

Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważyć zastosowanie CTH, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib, erlotynib lub afatynib), paliatywnej RTH lub jedynie leczenia objawowego. Wybór metody systemowego leczenia (chemioterapia lub inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR) powinien być uzależniony od cech molekularnych nowotworu (u chorych z zaburzeniami w genach *EGFR* i *ALK* postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie, a u pozostałych — chemioterapia) Z tego powodu istotne jest ustalenie histologicznego typu nowotworu, a u chorych na gruczolakoraka — obecności mutacji w genie *EGFR* i, jeśli jej nie stwierdzono, rearanżacji genu *ALK*. Jeśli informacje te nie są dostępne i nie da się wykonać oznaczenia w archiwalnym materiale z guza, celowe jest wykonanie ponownej biopsji. Obecność mutacji w genie *EGFR* można także określić na podstawie materiału z biopsji cienkoigłowej (celowe jest sporządzenie bloku komórkowego). Przy wyborze postępowania należy też uwzględnić preferencje chorego. U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu lub w mózgu można rozważyć — na podstawie decyzji wielodyscyplinarnego zespołu — zastosowanie leczenia chirurgicznego obejmującego wycięcie pierwotnego i przerzutowego ogniska (szczegóły w dalszej części rozdziału).

Postępowanie paliatywne należy rozważyć w przypadku udokumentowania pierwotnego lub wtórnego uogólnienia, niezależnie od występowania objawów klinicznych.

Chemioterapia i leki ukierunkowane molekularnie

Zastosowanie paliatywnej CTH u chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania klinicznego jest możliwe przy spełnieniu następujących warunków:

- bardzo dobry lub dobry stan sprawności (0 lub 1 w skali Zubroda-WHO lub przynajmniej 70 w skali Karnofsky'ego);
- prawidłowa masa ciała lub jej ubytek nie większy niż 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia;
- brak poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia;
- wydolność układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układu sercowo-naczyniowego i oddechowego;
- możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie, przy czym zalecane są kryteria klasyfikacji RECIST (*response evaluation criteria in solid tumours*) w wersji 1.1.

Chorzy, którzy nie spełniają wszystkich wymienionych warunków, mogą — w zależności od indywidualnej sytuacji — otrzymać leczenie objawowe lub paliatywną RTH. Paliatywna RTH, niezależnie od obecności zmian w innych narządach, jest metodą z wyboru u chorych z uciążliwymi dolegliwościami związanymi z szerzeniem się nowotworu w klatce piersiowej (zespół żyły głównej górnej, duszność obturacyjna, krwioplucie, dysfagia i ból). Napromienianie jest również przydatne u chorych z bolesnymi lub groźącymi złamaniami przerzutami w kościach i z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Zalecane jest stosowanie CTH według schematu zawierającego cisplatynę (75–100 mg/m² — dzień 1.) w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd (100–120 mg/m²

— dzień 1., 2. i 3.), winorelbina (25–30 mg/m² — dzień 1. i 8.), gemcytabina (1000–1250 mg/m² — dzień 1. i 8.), docetaksel (75 mg/m² — dzień 1.), paklitaksel (200 mg/m² — dzień 1.) lub pemetrekse (500 mg/m² — dzień 1.), przy czym w skojarzeniu z pemetrekse (zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² (1. dzień cyklu)). Wyniki metaanaliz badań z losowym doбором chorych wykazały większą skuteczność cisplatyny niż karboplatyny pod względem wpływu na czas całkowitego przeżycia (szczególnie w skojarzeniu z taksoidami i gemcytabiną). Zastosowanie karboplatyny (AUC 6 — dzień 1.) w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważać jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny (gemcytabina i pemetrekse są zarejestrowane wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną). Decyzja o wyborze schematu CTH nie zależy od czynników demograficzno-klinicznych (wiek, płeć, umiejscowienie i liczba przerzutów. U chorych na NDRP o histologii innej niż z przewagą raka płaskonabłonkowego skojarzenie cisplatyny z pemetrekse jest nieco skuteczniejsze od skojarzenia z gemcytabiną. Schematy bez pochodnych platyny mogą być rozważane jedynie w sytuacji przeciwwskazań do ich stosowania. Jednolekowa CTH jest uzasadniona w przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania pochodnych platyny. Chorzy w wieku powyżej 70 lat w dobrym stanie sprawności (stopnie 0–1 wg skali Zubroda-WHO) mogą otrzymywać wielolekową CTH.

Czas trwania paliatywnej CTH zależy od skuteczności i tolerancji, co uzasadnia ocenę efektów leczenia nie później niż po podaniu 2. cyklu. Leczenie powinno być ograniczone do 3–4 cykli, ale u chorych z postępującą odpowiedzią w kolejnych badaniach można zastosować dodatkowe 2 cykle (łącznie 6 cykli CTH).

Zastosowanie podtrzymującego lub konsolidującego leczenia po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi pod wpływem wstępnej CTH może nieznacznie (o 1–3 miesiące w porównaniu z wyłączną wstępną CTH) wydłużyć czas przeżycia. Dotychczas nie zdefiniowano jednak kryteriów doboru chorych do wspomnianego postępowania i jest ono przedmiotem kontrowersji. U chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności (stopnie 0–1 wg skali Zubroda-WHO), bez przetrwałych działań niepożądanych po wstępnej CTH i z rozpoznaniem typu histologicznego innego niż rak płaskonabłonkowy można rozważyć zastosowanie pemetrekse, natomiast u chorych z mutacją w genie *EGFR* i stabilizacją nowotworu pod wpływem CTH — erlotynibu (dobowa dawka 150 mg). Decyzja o zastosowaniu podtrzymującego leczenia powinna być podejmowana w kontekście wpływu na jakość życia, z uwzględnieniem ryzyka niepożądanych działań i po omówieniu z chorym. Podtrzymujące leczenie należy zakończyć w chwili wystąpienia progresji choroby lub nasilonej toksyczności.

U chorych z rozpoznaniem gruczolaka i obecnością aktywującej mutacji w genie *EGFR* zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynibu w dobowej dawce 250 mg, erlotynibu w dobowej dawce 150 mg lub afatynibu w dobowej dawce 40 mg), zamiast CTH, pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi, dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby, a także jest lepiej tolerowane i stanowi obecnie postępowanie z wyboru. Leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR należy prowadzić do wystąpienia progresji choroby lub niepożądanych działań, uniemożliwiających ich dalsze podawanie. W przypadku progresji ograniczonej do jednej zmiany przy jednoczesnym utrzymywaniu się odpowiedzi w pozostałych ogniskach choroby uzasadnione może być kontynuowanie leczenia inhibitorem tyrozynowej kinazy EGFR, pod warunkiem możliwości podjęcia skutecznego leczenia miejscowego (wycięcie lub napromienianie) zmiany wykazującej cechy progresji. U chorych na gruczolaka z rearanżacją genu *ALK* kryzotylib jest bardziej skuteczny od chemioterapii, ale lek ten jest w Polsce trudno dostępny. Skuteczność innych inhibitorów ALK (alektylib, certylib) jest

obecnie przedmiotem zaawansowanych badań klinicznych w tej grupie chorych. Kryzotynib wykazuje także dużą aktywność w gruczolakorakach z rearanzacją genu *ROS1*.

W badaniach III fazy z zastosowaniem bewacyzumabu — monoklonalnego przeciwciała skierowanego przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) — w skojarzeniu z CTH wykazano znamienne poprawę w zakresie wskaźników odpowiedzi i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (w jednym z badań również znamienne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia). Z badań wyłączono jednak chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego, z krwiopluciem oraz zaburzeniami krzepnięcia lub poddawanych przeciwkrzepliwemu leczeniu, a także z przerzutami w mózgu i niekontrolowanym farmakologicznie nadciśnieniem tętniczym. Jednocześnie, mimo starannego doboru, niepożądane działania były częstsze i bardziej nasilone u chorych otrzymujących bewacyzumab. Brak wiarygodnych czynników predykcyjnych i niewielka korzyść kliniczna w połączeniu z wymienionymi zastrzeżeniami nie pozwalają na zalecanie stosowania bewacyzumabu w praktyce klinicznej.

Próby kojarzenia cetuksymabu z CTH w ramach pierwszej linii leczenia przyniosły sprzeczne wyniki (brak wpływu w jednym z badań oraz niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w innym), co w zestawieniu z większą toksycznością skojarzonego postępowania nie uzasadnia stosowania wymienionego leku w ramach klinicznej praktyki.

U wybranych chorych z progresją po wcześniejszej paliatywnej CTH, pod wpływem której uzyskano obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć podjęcie leczenia drugiej linii (docetaksel, pemetreksed, erlotynib lub kryzotynib). W badaniach z losowym doбором chorych nie wykazano wyższości wielolekowej CTH nad monoterapią w ramach drugiej linii leczenia. Stosowanie paklitakselu i innych — poza docetakselem i pemetreksedem — leków cytotoksycznych w ramach drugiej linii leczenia nie ma uzasadnienia w wynikach badań klinicznych. Leczenie drugiej linii może być stosowane wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej CTH. Pemetreksed w ramach drugiej linii leczenia można zastosować u chorych na nowotwór o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR mogą być podawane jedynie chorym z mutacją w genie *EGFR*, a kryzotynib (dobowa dawka 500 mg) — z rearanzacją genu *ALK*. Zaburzenia molekularne należy określić na podstawie wiarygodnych testów. Czas trwania leczenia drugiej linii zależy od tolerancji i uzyskanych efektów.

W ramach trzeciej linii leczenia chorych w dobrym stanie sprawności, którzy wcześniej nie otrzymywali inhibitora tyrozynowej kinazy EGFR, można rozważyć stosowanie erlotynibu lub gefitynibu.

Radioterapia

Wartościową metodą paliatywnego leczenia chorych na zaawansowanego NDRP z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej jest RTH stosowana w różnych schematach (np. 20 Gy w 5 frakcjach w ciągu 5 dni, 30 Gy w 10 frakcjach w ciągu 12 dni lub 16 Gy w 2 frakcjach po 8 Gy w odstępie tygodniowym) — zawsze przy użyciu wiązki megawoltowej, z objęciem guza pierwotnego i zajętych przerzutami węzłów chłonnych.

Wskazaniem do paliatywnej RTH są także objawowe przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) lub kościach. W wybranych przypadkach objawów obturacji dróg oddechowych związanych z wewnątrzskrzelowym wzrostem nowotworu wartościowym paliatywnym postępowaniem może być śródskrzelowa brachyterapia, resekcja obliterującej masy przy użyciu lasera lub założenie wewnątrzskrzelowej protezy (*stent*), przy czym protezowanie można stosować również w przypadku ucisku oskrzela z zewnątrz.

Leczenie przerzutów w kościach

Wyniki badania III fazy wykazały, że stosowanie kwasu zoledronowego lub denosumabu u chorych na zaawansowanego NDRP z przerzutami w kościach może opóźnić występowanie kostnych powikłań.

Leczenie chorych z pojedynczym przerzutem

W przypadku rozpoznania pierwotnego nowotworu oraz pojedynczego przerzutu postępowanie może mieć założenie doszczętne i konieczne jest przeprowadzenie szczegółowej oceny (w tym określenie zasięgu choroby i sekwencji powstania zmian).

U chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu, u których zaawansowanie zmiany pierwotnej umożliwia doszczętne wycięcie, w pierwszej kolejności można rozważyć wykonanie adrenalektomii (w przypadku umiejscowienia nowotworu płuca i przerzutu w nadnerczu po lewej stronie możliwe jest również jednoczesne wycięcie obu zmian z dostępu przezprzepornego podczas torakotomii). Leczenie zmiany pierwotnej w klatce piersiowej należy prowadzić według wcześniej przedstawionych zasad.

Podobne postępowanie można rozważyć u chorych z pojedynczym przerzutem w mózgu (wycięcie z późniejszym napromienianiem mózgu). Jeżeli nie można wyciąć przerzutu w mózgu lub zastosować radykalnego leczenia pierwotnego nowotworu w klatce piersiowej, w pierwszej kolejności wskazana jest RTH przerzutu (o ile możliwa — radioterapia stereotaktyczna), a następnie leczenie ogniska pierwotnego według poprzednio przedstawionych zasad.

Obecność pojedynczego ogniska raka w drugim płucu (tzw. rak synchroniczny) powinna być — w zależności od umiejscowienia i innych czynników — wskazaniem do rozważenia radykalnego postępowania (resekcji lub RTH stereotaktycznej).

Pierwotne leczenie drobnokomórkowego raka płuca**Chemioterapia**

Chemioterapia stanowi podstawową metodę leczenia chorych na DRP. Schematem z wyboru jest połączenie cisplatyny z etopozydem (schemat PE) w różnych modyfikacjach (np. cisplatyna 80 mg/m² — dzień 1. lub 30 mg/m² — dzień 1., 2. i 3. oraz etopozyd 100 mg/m² — dzień 1., 2. i 3., co 21 dni). Mniej skutecznym i obecnie rzadko stosowanym schematem jest skojarzenie cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozydu (schemat CAV lub CAE: cyklofosfamid 1000 mg/m² — dzień 1., doksorubicyna 45 mg/m² — dzień 1., winkrystyna 2 mg — dzień 1. lub etopozyd 80 mg/m² — dzień 1.–3., co 21 dni). Schematy zawierające antracykliny są przeciwwskazane u chorych z istotnymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego i nie mogą być stosowane równocześnie z RTH klatki piersiowej.

Ograniczeniem dla stosowania schematu PE jest współistnienie zaburzeń czynności nerek — wówczas u wybranych chorych cisplatynę można zastąpić karboplatiną.

Standardowe leczenie obejmuje podanie 4–6 cykli CTH. Należy unikać nieuzasadnionego zmniejszania dawek leków oraz wydłużania przerw między cyklami.

Nie jest uzasadnione naprzemienne stosowanie różnych schematów CTH, leczenia podtrzymującego oraz intensyfikowanego.

Radiochemioterapia

U chorych z ograniczoną postacią DRP (stopnie I–III), którą określono na podstawie pełnej wstępnej diagnostyki, celowe jest zastosowanie skojarzonego leczenia za pomocą CTH (schematem z wyboru jest skojarzenie cisplatyny i etopozydu) i RTH klatki piersiowej. Jednoczesna RCTH w porównaniu z sekwencyjnym stosowaniem obu metod zwiększa szan-

sę wyleczenia lub uzyskania długotrwałej remisji z wydłużeniem przeżycia, jednak kosztem względnie wysokiego udziału ostrych odczynów popromiennych. Jeśli CTH i RTH nie można rozpocząć równocześnie, należy dążyć do rozpoczęcia RTH nie później niż w trakcie 2. cyklu CTH. Zastosowanie jednoczesnej RCTH nie może zmniejszyć należytej intensywności CTH.

Do RCTH można kwalifikować wyłącznie chorych w dobrym stanie sprawności i bez innych czynników zwiększających ryzyko poważnych powikłań. Radiochemioterapii nie powinno się stosować u chorych z przerzutami do nadobojczykowych węzłów chłonnych i/lub z płynem w jamie opłucnej oraz przy braku możliwości objęcia zmianą należną dawką RTH z powodu jej znacznych wymiarów.

Obszar napromieniowany powinien obejmować zmianę pierwotną i zajęte przerzutami okoliczne węzły chłonne, a także obszar sąsiednich niezmiennych węzłów chłonnych. Obecnie zaleca się konwencjonalnie frakcjonowaną RTH w dawce 55–60 Gy lub RTH hiperfrakcjonowaną (45 Gy w 2 frakcjach po 1,5 Gy dziennie przez 3 tygodnie).

Chory z postacią ograniczoną (stopnie I–III) i rozległą (stopień IV), u których w wyniku RCTH lub CTH uzyskano odpowiedź, powinni być następnie poddani elektywnej RTH mózgowia (zalecana dawka 25 Gy w 10 frakcjach, rozpoczęcie leczenia w ciągu 2–5 tygodni od zakończenia CTH).

Leczenie chirurgiczne

Rola leczenia chirurgicznego w DRP jest kontrowersyjna — można je rozważać jedynie u chorych w stopniu T1N0M0 i u niektórych chorych w stopniu T2N0M0, co dotyczy mniej niż 5% ogółu chorych na DRP. Leczenie chirurgiczne powinno być poprzedzone pełną oceną zasięgu nowotworu (w tym — mediastinoskopia). Jeśli rozpoznano DRP ustalono śródoperacyjnie i istnieje możliwość radykalnego wycięcia zmiany, należy usunąć płat i wykonać radykalną limfadenektomię (pneumonektomia nie jest zalecana, ponieważ rozległy zabieg może utrudnić prowadzenie późniejszej CTH). Leczenie chirurgiczne powinno być zawsze uzupełnione pełną CTH (4–6 cykli), a w przypadku przerzutów w węzłach chłonnych należy dodatkowo rozważyć RTH. We wszystkich przypadkach należy również zastosować elektywną RTH mózgowia.

Leczenie chirurgiczne można również rozważać u wybranych chorych, u których stwierdza się złożony typ raka drobnokomórkowego (wycięcie zmian przetrwałych po uzyskaniu częściowej odpowiedzi w następstwie CTH).

Leczenie nawrotów drobnokomórkowego raka płuca

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

U chorych z nawrotem DRP po upływie przynajmniej 3 miesięcy od zakończenia wcześniejszej CTH, która przyniosła obiektywną odpowiedź, można podjąć próbę ponownego zastosowania pierwotnego schematu. U chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na pierwszorazowe leczenie lub czas jej trwania nie przekraczał 3 miesięcy, szansa uzyskania odpowiedzi pod wpływem leczenia drugiej linii (np. schematu CAV po wcześniejszym stosowaniu schematu PE) jest niewielka. W przypadku dobrego stanu sprawności można zastosować topotekan w monoterapii (1,5 mg/m² *i.v.* — dzień 1.–5., co 21 dni).

W przypadku progresji wyłącznie w mózgu wybór metody postępowania (CTH lub RTH) należy uzależniać od stanu chorych, rodzaju wcześniejszego leczenia oraz obecności i stopnia nasilenia objawów neurologicznych.

Liczbę cykli CTH drugiej linii powinny wyznaczać tolerancja leczenia i uzyskane obiektywne korzyści. W wybranych przypadkach można podjąć próbę paliatywnej RTH.

Obserwacja po leczeniu

U chorych na raka płuca leczonych z radykalnym założeniem obserwacja ma na celu wczesne wykrycie nawrotu choroby, powikłań leczenia oraz niezależnego nowotworu pierwotnego. W ciągu pierwszych 24 miesięcy po radykalnym leczeniu zaleca się wykonywanie badań RTG i KT klatki piersiowej naprzemiennie co 3 miesiące, przez kolejne 3 lata obu badań naprzemiennie w odstępach 6-miesięcznych, a następnie badania KT co 12 miesięcy. Nie ma wskazań do aktywnego poszukiwania bezobjawowych przerzutów w innych narządach (jama brzuszna, mózg).

Schemat badań kontrolnych u chorych leczonych paliatywnie powinien być indywidualizowany.

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Charakterystyka epidemiologiczna i patomorfologiczna

Złośliwy międzybłoniak opłucnej jest najczęstszym nowotworem pierwotnym opłucnej i wywodzi się z komórek submezotelialnych, które wyściełają opłucną oraz osierdzie.

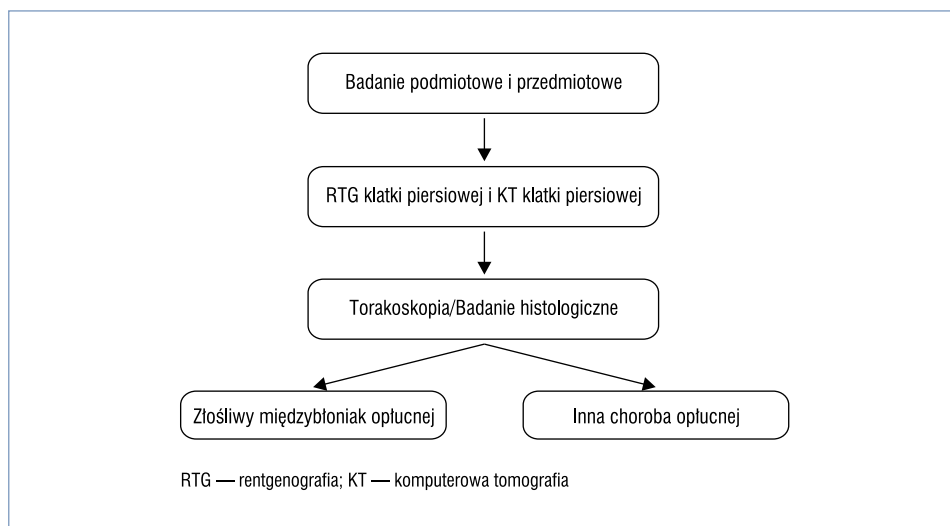
Z powodu dużych problemów diagnostycznych, zwłaszcza w zakresie różnicowania, do niedawna trudno było określić rzeczywistą częstość występowania złośliwego międzybłoniaka. Postęp diagnostyki patomorfologicznej, a w szczególności wprowadzenie metod IHC, pozwala obecnie na ustalenie rozpoznania międzybłoniaka opłucnej z większą pewnością. Rozpoznawanie i leczenie chorych na międzybłoniaka powinno być prowadzone w ośrodkach o dużym doświadczeniu w tej dziedzinie. W ostatnich latach międzybłoniak opłucnej jest w Polsce przyczyną około 170 zgonów rocznie. Średni wiek zachorowania wynosi około 60 lat.

Od czasu wprowadzenia bardziej precyzyjnych kryteriów diagnostycznych notuje się wzrost zachorowalności (wcześniej większość międzybłoniaków opłucnej uznawano za przerzuty opłucnowe gruczolakoraka o nieustalonym umiejscowieniu pierwotnego ogniska). Wspomniana tendencja wynika również z rzeczywistego wzrostu zachorowalności spowodowanego istniejącym do niedawna dużym narażeniem na działanie azbestu (w przeszłości stosowanego masowo w budownictwie, przemyśle tekstylnym, stoczniowym oraz samochodowym). Bezpośredni kontakt z azbestem można udowodnić u około 70–80% chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Najbardziej narażone są osoby zatrudnione w kopalniach azbestu i ich rodziny zamieszkałe w pobliżu złóż tego minerału, a także osoby bezpośrednio narażone na działanie azbestu podczas wieloletniej pracy w przemyśle stoczniowym.

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

Diagnostyka

Diagnostyka powinna zmierzać do rozpoznania zmian w opłucnej, potwierdzenia nowotworowego charakteru oraz różnicowania z przerzutami innego nowotworu, a także oceny zasięgu choroby. W tym celu konieczna jest ścisła współpraca patologa, radiologa i klinicysty. Należy także uzyskać odpowiednią objętość materiału w celu przeprowadzenia badań



Rycina 3. Zasady postępowania diagnostycznego w złośliwym międzybłoniaku opłucnej

IHC (ryc. 3). U większości chorych międzybłoniak jest rozpoznawany w stadium miejscowego zaawansowania (przerzuty w odległych narządach występują względnie rzadko).

Badanie podmiotowe

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

Badanie przedmiotowe

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

Badania obrazowe

Wynik konwencjonalnego badania RTG klatki piersiowej może być podstawą podejrzenia międzybłoniaka, ale najdokładniejszą metodą obrazowania (zwłaszcza w ocenie zasięgu i stopnia naciekania ściany klatki piersiowej oraz osierdzia i przepony) jest badanie KT. U chorych, którzy potencjalnie kwalifikują się do chirurgicznego leczenia o założeniu doszczętnym, pomocne może być wykonanie badania MR. Badanie PET-KT nie ma zastosowania.

Do najczęściej występujących objawów radiograficznych należą:

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

Diagnostyka patomorfologiczna

W diagnostyce patomorfologicznej zasadnicze znaczenie ma odróżnienie złośliwego międzybłoniaka od łagodnych rozrostów międzybłonka i innych złośliwych nowotworów, a także określenie jego histologicznego typu (nabłonkowy, mieszany i mięsakowaty). Rozpoznanie należy ustalić na podstawie oceny histologicznej i badań IHC (ocena antygenów w komórkach międzybłoniaka — kalretynina, wimentyna, cytokeratyna, mezotelina, trombomodulina, osteopontyna), z uwzględnieniem informacji klinicznych. Materiał do badania histopatologicznego uzyskuje się najczęściej drogą torakoskopii, przy czym podczas zabiegu należy pobrać wiele wycinków z podejrzanych zmian w opłucnej. Międzybłoniaka opłucnej nie należy rozpoznawać wyłącznie na podstawie cytologicznego badania płynu wysiękowego lub materiału uzyskanego przy użyciu biopsji cienkoigłowej.

Ocena zaawansowania

W ocenie zaawansowania złośliwego międzybłoniaka opłucnej obowiązuje klasyfikacja UICC z 2009 roku (tab. 6 i 7).

Leczenie

Chorzy na złośliwego międzybłoniaka opłucnej powinni być leczeni wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach o dużym doświadczeniu w tej dziedzinie i zapewniających pełną dostępność metod diagnostyki i leczenia (chirurgia, RTH i CTH).

Radykalne leczenie chirurgiczne jest możliwe jedynie w stopniach zaawansowania I, II i III (bez cechy N2), po starannej kwalifikacji obejmującej ocenę stanu sprawności, zasięgu nowotworu i współwystępowania innych chorób (zwłaszcza chorób układu sercowo-naczyniowego). Przed radykalnym leczeniem konieczne jest wykonanie mediastinoskopii. Doszczędność resekcji można osiągnąć za pomocą zewnątrzopłucnowej pneumonektomii (wycięcie płuca oraz opłucnej płucnej i ściennej) oraz usunięcia połowy przepony i osierdzia z ich rekonstrukcją. Alternatywnym postępowaniem chirurgicznym jest pleurektomia i dekortykacja (resekcja z oszczędzeniem płuca — usunięcie opłucnej z lub bez wycięcia części przepony i osierdzia). W obu przypadkach najczęściej wykonuje się wycięcie węzłów chłonnych śródpiersia. Wybór metody chirurgicznego leczenia jest przedmiotem kontrowersji — zewnątrzopłucnowa pneumonektomia wydaje się bardziej uzasadniona u chorych z mniejszym ryzykiem nawrotu (bardzo dobry lub dobry stan sprawności, nieobecność innych chorób o istotnym znaczeniu klinicznym, typ nabłonkowy nowotworu, nieobecność cechy N2), ale jest postępowaniem niewątpliwie bardziej obciążającym. U części chorych poddanych radykalnej resekcji stosuje się uzupełniającą CTH i RTH, ale wartość tych metod nie została dotychczas jednoznacznie zweryfikowana.

Do zabiegów paliatywnych wykonywanych w celu zahamowania gromadzenia się wysięku nowotworowego należą pleurektomia lub pleurodeza (najlepiej z użyciem talku).

U niektórych chorych (szczególnie z typem nabłonkowym) niekwalifikujących się do resekcji paliatywna CTH może spowodować umiarkowane wydłużenie czasu przeżycia i okresowe zmniejszenie dolegliwości. Do leczenia można kwalifikować jedynie chorych w dobrym stanie sprawności, u których można przeprowadzić obiektywną ocenę odpowiedzi. Największą skuteczność w międzybłoniaku wykazują niektóre antymetabolity (pemetreksed, gemcytabina) oraz cisplatyna, doksorubicyna i winorelbina. Najbardziej skuteczny jest 2-lekowy schemat z zastosowaniem cisplatyny (75 mg/m²) i pemetreksedu (500 mg/m²) — oba leki

Tabela 6. Ocena zaawansowania złośliwego międzybłoniaka opłucnej (UICC, 2009)

Cecha	Charakterystyka
Guz pierwotny	
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego
T1	Zajęcie opłucnej ściennej po jednej stronie z naciekaniami opłucnej trzewnej lub bez niego
T1a	Zajęcie opłucnej ściennej po jednej stronie (śródpierście i przepona) bez naciekania opłucnej trzewnej
T1b	Zajęcie opłucnej ściennej po jednej stronie (śródpierście i przepona) z obecnością ogniskowego naciekania opłucnej trzewnej
T2	Zajęcie opłucnej ściennej po jednej stronie z przynajmniej jedną spośród niżej wymienionych cech: <ul style="list-style-type: none"> — rozlane naciekanie opłucnej trzewnej (w tym szczeliny) — naciekanie mięszu płuca — naciekanie mięśni przepony
T3	Zajęcie opłucnej po jednej stronie z przynajmniej jedną spośród niżej wymienionych cech: <ul style="list-style-type: none"> — naciekanie wewnętrznej powięzi klatki piersiowej — naciekanie tkanki tłuszczowej śródpierścia — pojedyncze ognisko wnikania w tkanki miękkie ściany klatki piersiowej — naciekanie osierdzia bez przekraczania jego pełnej grubości
T4	Zajęcie opłucnej po jednej stronie z przynajmniej jedną spośród niżej wymienionych cech: <ul style="list-style-type: none"> — rozlane lub wielogniskowe naciekanie tkanek miękkich ściany klatki piersiowej — naciekanie żebra — naciekanie przechodzące przez przeponę na otrzewną — naciekanie struktur śródpierścia — bezpośrednie naciekanie przeciwległej opłucnej — naciekanie kręgosłupa — naciekanie pełnej grubości osierdzia — obecność komórek nowotworowych w płynie osierdziowym — naciekanie mięśnia sercowego — naciekanie splotu barkowego
Węzły chłonne	
NX	Przerzuty w węzłach chłonnych nie mogą być ocenione
N0	Nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych
N1	Przerzuty obecne w jednym lub wielu węzłach chłonnych wewnątrzplucnych lub wnęki płuca
N2	Przerzuty obecne w węzłach chłonnych rozwidlenia tchawicy i/lub przymostkowych śródpierścia po tej samej stronie
N3	Przerzuty obecne w węzłach chłonnych śródpierścia i przymostkowych po stronie przeciwnej, nadobojczykowych i/lub okolicy mięśni pochyłych po tej samej lub przeciwnej stronie
Przerzuty	
M0	Przerzuty w odległych narządach nieobecne
M1	Przerzuty w odległych narządach obecne

Tabela 7. Stopnie zaawansowania złośliwego międzybłoniaka opłucnej (UICC, 2009)

Stopień	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IV	T4	Każde	M0
	Każde	N3	M0
	Każde	Każde	M1

w 1. dniu cyklu powtarzanego co 3 tygodnie. Chemioterapię należy rozpoczynać w chwili ustalenia rozpoznania choroby. Ocena skuteczności CTH wymaga stosowania zmodyfikowanych kryteriów RECIST, co wynika z płaszczyznowego charakteru zmian i częstego współwystępowania wysięku w jamie opłucnej. Wybrani chorzy (dobry stan sprawności, brak utrwalonych następstw wcześniejszego leczenia) mogą odnieść krótkotrwałą korzyść z drugiej linii CTH (np. winorelbina).

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

Radioterapię w międzybłoniaku stosuje się:

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

Rozwój technik RTH, a zwłaszcza wprowadzenie modulacji intensywności dawki (IMRT, *intensity modulated radiation therapy*), zwiększył precyzję i bezpieczeństwo leczenia i umożliwił stosowanie wyższej dawki. W efekcie doprowadziło to do zmniejszenia ryzyka miejscowego nawrotu nowotworu i nieznacznej poprawy wskaźników przeżycia.

Obserwacja po leczeniu

W zależności od założenia leczenia obserwacja chorych obejmuje badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz — z uwagi na ryzyko miejscowego nawrotu — KT klatki piersiowej.

Złośliwe nowotwory śródpiersia

Charakterystyka epidemiologiczna

Nowotwory śródpiersia występują rzadko (< 1,5% wszystkich nowotworów). U dorosłych najczęściej są rozpoznawane grasiczaki i raki grasicy, a u dzieci nowotwory pochodzenia nerwowego. Pochodzenie narządowe nowotworów śródpiersia warunkuje ich umiejscowienie

— u dorosłych najczęściej występują one w przedniej części, a u dzieci są umiejscowione w tylnej części.

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

Pierwotne nowotwory grasicy

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

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

Diagnostyka

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

Badania podmiotowe i przedmiotowe (w tym ocena w kierunku objawów paranowotworowych) powinny być uzupełnione badaniami RTG i KT klatki piersiowej (w obrazie radiograficznym widoczny najczęściej okrągły lub owalny cień o wyraźnych granicach w przednim śródpiersiu). W ramach badań laboratoryjnych należy wykonać oznaczenia surowiczych markerów (AFP — α -fetoproteina i β -HCG — podjednostka β ludzkiej gonadotropiny łożyskowej) w celu różnicowania z nowotworami zarodkowymi. Z powodu niewielkiej częstości występowania przerzutów w odległych narządach badanie PET-KT ma ograniczone zastosowanie.

Diagnostyka patomorfologiczna

Konieczność wykonania biopsji zależy od wyniku badań obrazowych i stanu klinicznego (np. charakterystyczne zmiany w KT kwalifikujące się do doszczętnego wycięcia u chorych z miastenią nie wymagają wstępnej biopsji, w pozostałych przypadkach należy pobrać materiał). Obecna klasyfikacja WHO uwzględnia morfologię komórek nabłonkowych grasicy oraz liczbę limfocytów T i wyróżnia 6 typów grasiczaków o różnym rokowaniu:

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

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

Tabela 8. Klasyfikacja stopnia zaawansowania grasiczaków według Masaoka

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

Ocena zaawansowania

Najczęściej wykorzystywana klasyfikacja zaawansowania nowotworów grasicy uwzględnia stopień naciekania i obecność przerzutów (tab. 8).

Leczenie

Podstawową metodą leczenia chorych w stopniach I i II jest doszczętne wycięcie, które u wybranych chorych może być uzupełnione RTH i/lub CTH. Przed chirurgicznym leczeniem chorych z miastenią należy ocenić stan neurologiczny (ryzyko przełomu miastenicznego).

Chirurgiczne postępowanie polega na doszczętnym makro- i mikroskopowo wycięciu grasicy i tkanki tłuszczowej przedniego śródpiersia z dostępu przez sternotomię i cięcie szyjne (metody mniej inwazyjne, np. wideotorakoskopowe, są uważane za mniej skuteczne). Chorzy po doszczętnym wycięciu nie wymagają uzupełniającej RTH lub CTH, natomiast niedoszczętne wycięcie jest wskazaniem do zastosowania RTH (całkowita dawka 60–70 Gy) na obszar łoży po usuniętym guzie z odpowiednim marginesem.

W stadium miejscowego zaawansowania (stopnie III i IVA) wskazane jest skojarzone leczenie obejmujące wstępną CTH, resekcję (możliwą wówczas u 50–70% chorych) i uzupełniającą RTH. U chorych, którzy nie kwalifikują się do doszczętnego wycięcia, należy zastosować RCTH.

Grasiczaki wykazują względnie wysoką chemiowrażliwość (odsetek odpowiedzi w granicach 70–100%) — CTH stosuje się w skojarzeniu z miejscowym leczeniem lub jako jedyną metodę. Najczęściej wykorzystuje się następujące schematy:

- CAP — cisplatyna 50 mg/m² *i.v.* dzień 1.
doksorubicyna 50 mg/m² *i.v.* dzień 1.
cyklofosfamid 500 mg/m² *i.v.* dzień 1.
rytm — 21 dni
- ADOC — cisplatyna 50 mg/m² *i.v.* dzień 1.
doksorubicyna 40 mg/m² *i.v.* dzień 1.
winkrystyna 0,6 mg/m² *i.v.* dzień 3.
cyklofosfamid 700 mg/m² *i.v.* dzień 4.
rytm — 21 dni
- PE — cisplatyna 60 mg/m² *i.v.* dzień 1.
etopozyd 120 mg/m² dziennie *i.v.* dzień 1., 2. i 3.
rytm — 21 dni

Zalecane piśmiennictwo

- Ardizzoni A., Boni L., Tiseo M. i wsp. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 847–857.
- Arriagada R., Dunant A., Pignon J.P. i wsp. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 25–42.
- Auperin A., Le Pechoux C., Rolland E. i wsp. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2181–2190.
- Baas P., Belderbos J.S.A., van den Heuvel. Chemoradiation therapy in non-small cell lung cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 2011; 23: 140–149.
- Billiet C., Decaluwé H., Peeters S. i wsp. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis. *Radiother. Oncol.* 2014; 110: 3–8.
- Brodowicz T., Ciuleanu T., Crawford J. i wsp. Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2012; 23: 1223–1229.
- Burdett S., Stewart L.A., Rydzewska L. i wsp. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J. Thor. Oncol.* 2006; 1: 611–621.
- Chansky K., Sculier J.P., Crowley J.J. i wsp. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4: 792–801.
- De Craene S., Surmont V., van Meerbeeck J.P. Adjuvant or neoadjuvant chemotherapy in minimal N2 stage IIIA non small cell lung cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 2010; 22: 102–111.
- De Leyn P., Dooms C., Kuzdzal J. i wsp. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014; 45: 787–798.
- Detterbeck F.C., DeCamp M.M., Kohman L.J., Silvestri G.A. Invasive staging: the guidelines. *Chest* 2003; 123 (supl. 1): 167–175.
- Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2011.
- Di Maio M., Chiodini P., Georgoulas V. i wsp. 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.
- Di Maio M., Krzakowski M., Fougeray R. i wsp. Prognostic score for second-line chemotherapy of advanced non-small-cell lung cancer: external validation in a phase III trial comparing vinflunine with docetaxel. *Lung Cancer* 2012; 77: 116–120.
- Ellis P., Davies A.M., Evans W.K. i wsp. The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systemic review and practice guidelines. *J. Thorac. Oncol.* 2006; 1: 591–601.
- Felip E., Rosell R., Maestre J.A. i wsp. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3138–3145.
- Felip E., Gridelli C., Baas P. i wsp. Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line and third-line therapy. 1st ESMO consensus Conference in Lung Cancer. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 1507–1519.
- Fried D.B., Morris D.E., Poole C. i wsp. 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.
- Girard N., Mornex F., Van Houtte P. i wsp. Thymoma: a focus on current therapeutic management. *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4: 119–126.
- Goldstraw P. International Association for the Study of Lung Cancer. Staging Manual in Thoracic Oncology. Editorial Rx Press, Orange Park 2009.
- Haaland B., Tan P.S., de Castro G., Lopes G. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9: 805–811.
- Hanna N., Shepard F.A., Fossella F.V. i wsp. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1585–1547.

- Henry D.H., Costa L., Goldwasser F. i wsp. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1125–1132.
- Jackman D.M., Johnson B.E. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2005; 366: 1385–1396.
- Jaklitsch M.T., Jacobson F.L., Austin J.H. i wsp. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 144: 33–38.
- Jassem J. The role of radiotherapy in lung cancer: Where is the evidence? *Radioth. Oncol.* 2007; 83: 203–213.
- Jassem J., Biernat W., Bryl M. i wsp. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. *Nowotwory J. Oncol.* 2014; 64: 61–75.
- Kozower B.D., Patterson G.A. Surgical management of non-small cell lung cancer. W: Patterson G.A., Cooper J.G., Deslauries J. i wsp. (red.). *Pearson's thoracic & esophageal surgery*. Churchill Livingstone, Philadelphia 2008: 765–795.
- Krzakowski M., Rutkowski P., Jassem J. i wsp. Zalecenia w zakresie zastosowania badań pozytonowej emisyjnej tomografii w onkologii. *Nowotwory — J. Oncol.* 2011; 61: 57–69.
- Lally B.E., Urbanic J.J., Blackstock A.W. i wsp. Small-cell lung cancer: have we made any progress over the last 25 years? *Oncologist* 2007; 12: 1096–1104.
- Lang-Lazdunski L., Bille A., Lal R. i wsp. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* 2012; 7: 737–743.
- Lee J.K., Hahn S., Kim D.W. i wsp. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small-cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA* 2014; 311: 1430–1437.
- Lilenbaum R., Villaflor V.M., Langer C. i wsp. Single-agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: prognostic factors and treatment selection based on two large randomized trials. *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4: 869–874.
- Lindeman N.I., Cagle P.T., Beasley M.B. i wsp. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J. Mol. Diag.* 2013; 15: 415–453.
- Liu F., Zhao B., Krug L.M. i wsp. Assessment of therapy responses and prediction of survival in malignant pleural mesothelioma through computer-aided volumetric measurement on computed tomography scans. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5: 879–884.
- Masaoka A., Monden Y., Nakahara K., Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485–2492.
- McMahon P.M., Kong C.Y., Bouzan C. i wsp. Cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer in the United States. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6: 1841–1848.
- Maziak D.E., Gagliardi A., Haynes A.E. i wsp. Surgical management of malignant pleural mesothelioma: a systematic review and evidence summary. *Lung Cancer* 2005; 48: 157–169.
- Nakamura H., Kawasaki N., Taguchi M., Kabasawa K. Role of preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2006; 54: 325–320.
- National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 395–409.
- Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br. Med. J.* 1995; 311: 899–909.
- NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014; 383: 1561–1571.
- Paz-Ares L., de Marinis F., Dediu M. i wsp. Paramount: final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 2895–2902.

- Pfannschmidt J., Dienemann H. Surgical treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 69: 251–255.
- Pignon J.P., Tribodet H., Scagliotti G.V. i wsp. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3552–3559.
- Pirker R., Pereira J.R., Szczesna A. i wsp. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525–1531.
- PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 257–263.
- Pujol J.L., Barlesi F., Daures J.P. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 2006; 51: 335–345.
- Quoix E., Zalcman G., Oster J.P. i wsp. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1079–1088.
- Ramalingam S.S., Belani C.P. Antiangiogenic agents in the treatment of non-small cell lung cancer: reality and hope. *Curr. Opin. Oncol.* 2010; 22: 79–85.
- Rami-Porta R., Wittekind C., Goldstraw P. i wsp. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: Proposed definition. *Lung Cancer* 2005; 49: 25–33.
- Robinson B.W.S., Musk A.W., Lake R.A. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397–408.
- Robinson B.W.S., Lake R.A. Advances in malignant mesothelioma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1591–1603.
- Rosell R., Moran T., Queralt C. i wsp. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 958–967.
- Rusch V., Giroux D.J., Kraut M.J. i wsp. 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.
- Scagliotti G., Brodowicz T., Shepherd F.A. i wsp. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in non-squamous non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6: 64–70.
- Scagliotti G.V., Hirsch V., Siena S. i wsp. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J. Thorac. Oncol.* 2012; 7: 1823–1829.
- Shaw A.T., Kim D.W., Nakagawa K. i wsp. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 2385–2394.
- Shaw A.T., Yeap B.Y., Solomon B.J. i wsp. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 1004–1012.
- Sher T., Dy G.K., Adjei A.A. Small-cell lung cancer. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83: 355–367.
- Slotman B., Farre-Finn C., Kramer G. i wsp. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 664–672.
- Sobin L.H., Gospodarowicz M., Wittenkind C. (red.). TNM Klasyfikacja nowotworów złośliwych. Wyd. 7. Via Medica, Gdańsk 2010: 143–151.
- Soon V., Stockler R., Askie L., Boyer M. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3277–3283.
- Spaggiari L., Casiraghi M., Guarize J. Multidisciplinary treatment of malignant thymoma. *Curr. Opin. Oncol.* 2012; 24: 117–122.
- Stichcombe T.E., Socinski M.A. Maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer: current status and future implications. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6: 174–182.
- Temel J.S., Greer J.A., Muzikansky A. i wsp. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 733–742.
- Thunnissen E., Kerr K.M., Herth F.J.F. i wsp. The challenge of NSCLC diagnosis and predictive analysis on small samples: practical approach of a working group. *Lung Cancer* 2012; 76: 1–18.

- Toloza E.M., Harpole L., MaCrory D.C. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123: 137–146.
- Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K. i wsp. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC, Lyon 2004.
- Travis W.D., Brambilla E., Noguchi M. i wsp. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6: 244–285.
- Weiss J.M., Stinchcombe T.E. Second-line therapy for advanced NSCLC. *Oncologist* 2013; 18: 947–953.
- Yi E.S., Chung J.H., Kulig K., Kerr K.M. Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement in non-small-cell lung cancer and related issues in ALK inhibitor therapy: a literature review. *Mol. Diagn. Ther.* 2012; 16: 143–150.