



Szybsze wykrywanie raka płuca

– klucz do skuteczniejszego leczenia.

Jak to osiągnąć?

Szybsze wykrywanie raka płuca – klucz do skuteczniejszego leczenia. Jak to osiągnąć?

RAPORT

Autorzy:

- Mariusz Adamek
- Dariusz M. Kowalski
- Rafał Krenke
- Cezary Piwkowski
- Bartosz Wasąg
- Krzysztof Jakubiak (redakcja)

Wydawca:

Modern Healthcare Institute

ISBN: 978-83-968652-5-0



Warszawa

Szybsze wykrywanie raka płuca

– klucz do skuteczniejszego leczenia.

Jak to osiągnąć?

Spis treści

Opinia konsultanta krajowego	3
Podsumowanie i rekomendacje	4
Rozdział 1. Trudności we wczesnym rozpoznaniu raka płuca <i>Rafał Krenke</i>	5
Rozdział 2. Wczesne wykrywanie raka płuca <i>Mariusz Adamek</i>	11
Rozdział 3. Algorytm postępowania diagnostycznego w raku płuca, w tym rola kompleksowego profilowania genomowego <i>Bartosz Wasąg</i>	15
Rozdział 4. Radykalne leczenie zabiegowe raka płuca <i>Cezary Piwkowski</i>	18
Rozdział 5. Strategie leczenia okołoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (neoadjuwantowego i adjuwantowego) <i>Dariusz M. Kowalski</i>	22

Opinia konsultanta krajowego

Rak płuca jest nadal najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Niekorzystne rokowanie ogólne w raku płuca jest związane z charakterystyką biologiczną, co jednak nie zwalnia z szukania możliwości poprawienia wyników. Istnieje szereg metod o potencjalnym znaczeniu dla poprawienia sytuacji w raku płuca – konieczne są skuteczniejsze działania profilaktyczne, usprawnienie i unowocześnienie diagnostyki, właściwe wykorzystanie wszystkich metod leczenia z położeniem szczególnego nacisku na stosowanie skojarzonego postępowania i racjonalnego obserwowania chorych po zakończeniu leczenia. W zakresie profilaktyki – poza znaczącym ograniczeniem narażenia na działanie szkodliwych substancji zawartych w dymie tytoniowym – ważne jest zwiększenie zgłaszalności na badania niskodawkowej tomografii komputerowej prowadzone w ramach programu wczesnego wykrywania raka płuca i usprawnienie oceny wymienionych badań. Należy wiele poprawić w zakresie rozpoznawania raka płuca, ponieważ tzw. ścieżka diagnostyczna od wystąpienia objawów do rozpoczęcia właściwego leczenia jest zbyt długa – problem jest z jednej strony związane z o wiele zbyt późnym zgłoszeniem się do lekarza w przypadku objawów z zakresu układu oddechowego, nieprawidłowe wykonywanie badań obrazowych i endoskopowych, zbyt długie oczekiwanie na wyniki badań patomorfologicznych oraz brak wykorzystania pełnego zakresu diagnostyki molekularnej. Konsekwencją jest zbyt duży odsetek chorych z rozpoznaniem raka płuca w stadium zaawansowanym lub osób z przeciwwskazaniami do leczenia wynikającymi z złego stanu sprawności lub współwystępujących chorób. Możliwości leczenia skojarzonego nie są nadal dostatecznie wykorzystywane, czego przykładem jest nadal zbyt mały odsetek chorych z nowotworem miejscowo zaawansowanym kwalifikowanych do chemio radioterapii.

Raport pt. SZYBSZE WYKRYWANIE RAKA PŁUCA – przygotowany przez MODERN Health Institute z udziałem kilku ekspertów z zakresu diagnostyki molekularnej, pneumonologii,

chirurgii klatki piersiowej i onkologii – odnosi się do wymienionych wyżej problemów w postępowaniu u chorych na raka płuca. Autorzy poszczególnych części opracowania nie tylko opisują istniejące problemy, ale wskazują również sposoby rozwiązania. Doskonałymi przykładami są opinie dotyczące poprawienia funkcjonalności programu wczesnego wykrywania raka płuca lub zwiększenie wydolności diagnostycznej z właściwym wykorzystaniem specjalistów reprezentujących poszczególne dziedziny związane z opieką nad chorymi na nowotwory klatki piersiowej. Autorzy wszystkich części opracowania wskazują, że konieczne jest wprowadzenie systemu integrującego dostępne obecnie możliwości diagnostyczne i terapeutyczne w ośrodkach kompleksowego postępowania. Ośrodki wymienione powinny prowadzić komplementarne działania oparte na wytycznych postępowania – konieczna jest ścisła współpraca na wszystkich etapach diagnostyki i leczenia, niezbędna jest rzetelna analiza wyników i działania korygujące. Ośrodki kompleksowego postępowania – często działające w systemie konsorcyjnym – powinny również zajmować się profilaktyką pierwotną i wtórną, muszą zapewniać możliwość kompleksowej i sprawnej diagnostyki oraz stosowania skojarzonego leczenia, a także powinny koordynować obserwację chorych (w tym – zapewnienie wsparcia medycznego i psychologicznego). Obecny potencjał kadrowy i infrastrukturalny wymaga niewątpliwie uzupełnienia, ale niemniej istotne jest wprowadzenie warunków umożliwiających postępowanie skoordynowane.

Treści zawarte w raporcie stanowią cenne wskazania, które powinny być drogowskazem dla decydentów. Gratuluję Autorom i Redakcji,

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
prezes Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Podsumowanie i rekomendacje

Dzięki rozwojowi nowych leków, doskonaleniu metod zabiegowych i opracowaniu skutecznej strategii postępowania, możliwa jest zmiana paradygmatu w onkologii. Pacjenci z rakiem płuca, który został wykryty odpowiednio wcześnie, po skutecznej interwencji i farmakoterapii podtrzymującej, mogą być skutecznie wyleczeni i wrócić do normalnego funkcjonowania. Dlatego tak ważne jest położenie nacisku na wczesne wykrywanie choroby.

Wczesne rozpoznanie raka płuca nastęrcza znacznie większe trudności niż w zdecydowanej większości innych rodzajów choroby nowotworowej, m.in. dlatego że wczesne postacie choroby nie wywołują zwykle niepokojących objawów a jej wykrycie przy okazji zwykłych badań jest bardzo mało prawdopodobne.

Poprawienie sytuacji i wskaźników wczesnego wykrywania choroby wymaga nadzwyczajnego wysiłku ze strony lekarzy i instytucji, odpowiedzialnych za organizację ochrony zdrowia, w tym zwłaszcza badań przesiewowych i mobilizacji lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Istnieją jednak przykłady, jak choćby działania przedsięwzięte w Wielkiej Brytanii, że taki nadzwyczajny wysiłek jest możliwy i przynosi wymierne efekty.

Podstawowym i najważniejszym badaniem diagnostycznym pozwalającym wykryć raka płuca jest tomografia komputerowa. Badania przesiewowe za pomocą niskozdawkowej tomografii komputerowej są jedyną metodą poprawy wykrywalności. Dzięki nim można zwiększyć odsetek przypadków choroby wykrywanej we wcześniejszych stadiach.

Szansę na poprawę efektywności i szybkości diagnostyki byłoby utworzenie wyspecjalizowanych ośrodków diagnostyki i leczenia (*Lung Cancer Units*), dysponujących odpowiednim potencjałem (nowoczesne urządzenia oraz kadra doświadczonych specjalistów).

Najsukuteczniejszą metodą leczenia raka płuca są radykalne zabiegi chirurgiczne, które jednak w obecnej sytuacji można przeprowadzać u nie więcej niż 20 proc. pacjentów - tzn. u tych, u których choroba zostanie wykryta odpowiednio wcześnie. Leczenie radykalne przynosi coraz lepsze efekty i staje się mniej uciążliwe dla pacjentów dzięki wdrażaniu nowoczesnych technik chirurgii małoinwazyjnej, w tym zabiegów przeprowadzanych w asyście robota.

Skuteczność leczenia radykalnego można dodatkowo zwiększyć, stosując nowoczesne metody farmakoterapii okołoperacyjnej (terapię celowaną, immunoterapia). Przed onkologami stoi wyzwanie, aby określić optymalny czas trwania leczenia przed i pooperacyjnego, określić optymalne biomarkery i stosować immunoterapię lub chemioimmunoterapię u każdego pacjenta, zależnie od podtypu choroby, u którego może to przynieść korzyści.

Nowoczesna farmakoterapia pozwala również zwiększać szanse przeżycia pacjentów zdiagnozowanych już w momencie, kiedy zaawansowanie choroby wyklucza podjęcie leczenia radykalnego. W ostatnich latach refundacją w programie lekowych objęto nowe leki. Korzyści z ich stosowania są mniejsze m.in. dlatego, że proces diagnostyki histopatologicznej trwa w wielu przypadkach zbyt długo a zbyt mała liczba pacjentów ma wykonywane badania molekularne. Tymczasem diagnostyka molekularna stanowi nieodzowny i często kluczowy element diagnostyki chorych narada płuca.

Niezależnie od rozwoju metod wykrywania i leczenia, w walce z rakiem płuca niezbędna jest również profilaktyka pierwotna, czyli intensywne walka z paleniem papierosów. Zdecydowane zmniejszenie liczby osób palących jest najważniejszym, możliwym do podjęcia działaniem systemowym, które przeniosłoby radykalne zmiany i obniżyło zachorowalność, a co za tym idzie – śmiertelność wśród pacjentów.

Rozdział 1.

Trudności we wczesnym rozpoznaniu raka płuca

prof. dr hab. n. med. Rafał Krenke

kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii WUM,
konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób płuc dla województwa mazowieckiego

Wczesne rozpoznanie raka płuca jest trudniejsze niż wielu innych nowotworów, ponieważ mało zaawansowane postaci tej choroby zwykle nie wywołują niepokojących objawów. W odróżnieniu od sytuacji, gdy np. w przypadku raka piersi kobieta może prostą metodą palpacyjną samodzielnie wykryć u siebie guzek lub guz i zgłosić się do lekarza, w raku płuca takie samodzielne działania pacjenta praktycznie nie odgrywa roli. Płuco jest narządem plastycznym, łatwo poddającym się naciskowi, w jego wnętrzu jest stosunkowo dużo miejsca, w którym guz może się rozwijać, nie powodując ani istotnych dolegliwości, ani też zaburzeń czynnościowych. Sprzyja temu także brak receptorów bólowych w mięszu płuca. Jedynie w przypadkach, gdy guzy rozwijają się w okolicy większych oskrzeli lub powodują uszkodzenie naczyń, u chorego może pojawić się kaszel czy też krwioplucie. Często jednak objawy ograniczają się jedynie do przewlekłego kaszlu, który jest objawem nieswoistym i niekoniecznie wzbudza niepokój u chorego, czy też zwraca uwagę lekarza. Możliwości wykrycia wczesnych postaci raka w badaniu lekarskim z wykorzystaniem obmacywania, opukiwania czy osłuchiwania są także raczej iluzoryczne.

Te szczególne cechy raka płuca sprawiają, że problem jego wczesnego wykrywania jest obiektywnie skomplikowany i nie można służyć do stwierdzenia, że jeśli wczesna diagnostyka innych nowotworów jest możliwa, to takie wzorce można łatwo przenieść na raka płuca. Dorównanie skutecznością wykrywania wczesnych postaci raka płuca innym nowotworom jest i zapewne będzie trudne i wymaga znacznego zaangażowania tak ze strony pacjenta, jak i specjalistów medycznych.

Drugim obiektywnym powodem, dla którego wykrywanie raka płuca jest tak problematyczne, jest fakt ścisłego powiązania tej choroby z paleniem tytoniu. Szacuje się, że

nawet powyżej 80 proc. wszystkich przypadków choroby występuje u palaczy. Niewątpliwie wszyscy lub prawie wszyscy palacze zdają sobie sprawę z ryzyka zdrowotnego i szkodliwości palenia, ale bardzo często bagatelizują zarówno sam problem, jak i pojawiające się objawy. Palenie papierosów jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), której głównym objawem jest właśnie kaszel. Choroba może trwać latami i trudno jest odróżnić kaszel spowodowany zapaleniem i destrukcją dróg oddechowych, mającą miejsce w POChP, od kaszlu związanego z nowotworem.

Innym czynnikiem utrudniającym wczesne rozpoznanie raka płuca są kwestie społeczne. Znaczna część palaczy tytoniu charakteryzuje się stosunkowo niską troską o własne zdrowie, a ich tryb życia powoduje wyższe od przeciętnego narażenie na czynniki ryzyka. W wielu przypadkach obserwuje się tendencję do bagatelizowania objawów i zagrożeń, a zgłoszenie się chorego do lekarza nie wynika bezpośrednio z troski o własne zdrowie, ale jest raczej wynikiem presji i troski ze strony osób bliskich, przede wszystkim rodziny.

1.1. Rola i znaczenie lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w rozpoznawaniu raka płuca

Wczesna diagnostyka raka płuca jest zatem trudna, a rzeczywista poprawa sytuacji wymaga ponadprzeciętnego wysiłku ze strony wszystkich zaangażowanych specjalistów i instytucji, w tym lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). Przykładem szczególnego wysiłku systemu ochrony zdrowia, nakierowanego na poprawienie wskaźników wczesnego wykrywania raka płuca, była kampania przeprowadzona w Wielkiej Brytanii w roku 2014 i 2016, w której główną rolę odgrywała mobilizacja lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Istotą działań było konsekwentne zwrócenie uwagi na

przewlekły kaszel u wszystkich pacjentów zgłaszających się do POZ i cechujących się długotrwałym narażeniem na dym tytoniowy. Efektem tych działań był znamieny wzrost liczby nowych rozpoznań raka płuc w miesiącach po kampanii informacyjnej, w tym zwiększenie liczby rozpoznań w stosunkowo wczesnych stadiach choroby, umożliwiającą podjęcie leczenia operacyjnego. Należy podkreślić, że poświęcenie dodatkowej uwagi przez lekarzy POZ tej szczególnie zagrożonej rakiem płuca grupie pacjentów wiąże się nieodłącznie z dodatkowym wysiłkiem i koniecznością mobilizacji zasobów. Wynika to m.in. z wydłużenia czasu wizyty, pogłębienia wywiadów i zwiększeniem liczby chorych kierowanych na badania obrazowe. Publikacje podsumowujące kampanię brytyjskich lekarzy rodzinnych udowodniły jednak, że przyniosła ona wymierne i pożądane rezultaty.

Podjęcie podobnych działań jest prawdopodobnie możliwe również w polskich warunkach, zwłaszcza że lekarze POZ mają możliwość kierowania pacjentów nie tylko na badania radiologiczne, ale również na badania tomografii komputerowej klatki piersiowej, które pozwalają na znacznie precyzyjniejszą diagnostykę zmian w płucach niż badanie RTG. Edukacja lekarzy powinna prowadzić do wyrobienia określonych nawyków diagnostycznych i skuteczniejszego rozpoznawania choroby na podstawie objawów i jej czynników ryzyka. Są to elementy tzw. czujności onkologicznej lekarzy POZ, która polega na skutecznym identyfikowaniu zagrożonych pacjentów i unikaniu prób leczenia (np. antybiotykami z powodu kaszlu) bez przeprowadzenia odpowiedniej diagnostyki.

Warto zwrócić uwagę na jeszcze jeden ważny czynnik, który może dodatkowo opóźnić rozpoznanie raka płuca. Na rynku leków dostępnych bez recepty dostępnych jest wiele preparatów reklamowanych i pozycjonowanych w sposób, który skłania do bagatelizowania kaszlu. Kierowanie do pacjentów z przewlekłym kaszlem komunikatu, że rozwiązaniem problemu może być przyjmowanie preparatów, które łagodzą objawy, działają na każdy rodzaj kaszlu i mogą szybko pomóc – z punktu widzenia wczesnego wykrywania raka płuca powinno budzić niepokój i zdecydowany sprzeciw. Prowadzi bowiem do sytuacji, w której pacjent przez tygodnie lub nawet miesiące podejmuje próby łagodzenia objawów zamiast skontaktować się z lekarzem i być poddanym odpowiednim badaniom.

1.2. Metody diagnostyczne

Niezależnie od poruszonych powyżej aspektów diagnostyki raka płuca, kluczowym działaniem mającym na celu poprawę wykrywalności choroby we wczesnych stadiach jej zaawansowania są badania skринingowe. W przypadku raka płuca są one trudne, ponieważ – w odróżnieniu od innych nowotworów – konieczne jest stosowanie dość zaawansowanej techniki obrazowania, jaką jest tomografia komputerowa.

Co więcej, z uwagi na to, że rutynowe badanie tomografii komputerowej wiąże się ze stosunkowo dużą pochłoniętą dawką promieniowania jonizującego, konieczne jest stosowanie odpowiednich protokołów redukujących dawkę promieniowania (tzw. niskodawkowa tomografia komputerowa klatki piersiowej). Wynika to z ogólnej zasady, że badanie skринingowe mające na celu wykrycie i zwiększenie efektywności leczenia jednej choroby nie może narażać chorego na zwiększone ryzyko powstania innych chorób związanych z narażeniem na promieniowanie jonizujące. Zwłaszcza, że cechą badań skринingowych jest ich powtarzanie w odpowiednich odstępach czasowych.

Ponieważ tomografia komputerowa jest najważniejszym badaniem obrazowym w diagnostyce raka płuca, lekarze powinni posiadać odpowiednią wiedzę w zakresie jej prawidłowego i optymalnego wykorzystania. Technika niskodawkowej tomografii komputerowej znajduje zastosowanie w skринingu raka płuca. Skринing odbywa się w wybranych ośrodkach, do których lekarze POZ mogą kierować pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu badań przesiewowych (skринingowych). Wśród nich najważniejsze znaczenie ma wiek (50-75 lat) i odpowiednio długa ekspozycja na dym tytoniowy. Do końca 2023 roku wybrane ośrodki prowadzą program zdrowotny, realizowany z funduszy unijnych, a jednocześnie trwają przygotowania do uruchomienia nowego programu, który w swoim założeniu będzie znacznie szerszy. Dotyczyć będzie nie tylko wczesnej diagnostyki nowotworów płuc, ale również pacjentów palących papierosy, i obejmować także spirometrię, niezbędną do rozpoznania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. W programie skринingowym raka płuca będą uczestniczyć prawdopodobnie te ośrodki, które oprócz możliwości wykonania niskodawkowej tomografii komputerowej spełnią jednocześnie inne warunki, takie jak możliwość zapewnienia kompleksowej opieki (tzn. możliwość wykonania spirometrii, zapewnienie porady pulmonologicznej czy porady psychologicznej dotyczącej zwalczania nałogu palenia tytoniu).

Inna technika tomografii klatki piersiowej jest stosowana u pacjentów, u których objawy kliniczne (np. krwioplucie) lub wcześniej wykonane badania RTG wskazują z dużym prawdopodobieństwem na możliwość guza płuca. W tych przypadkach stosuje się większą dawkę promieniowania, a badanie przeprowadza się po podaniu środka kontrastującego. Pozwala to na uzyskanie wysokiej jakości obrazów i niemal jednoznaczne potwierdzenie lub wykluczenie obecności nowotworu. Taka tomografia komputerowa jest powszechnie dostępna, a okres oczekiwania na badanie jest raczej krótki. Jednak jakość oceny radiologicznej i termin przygotowania opisów radiologicznych są mocno zróżnicowane. Niejednokrotnie oczekiwanie na opis badania jest

dłuższe niż okres oczekiwania na samo badanie. Opis dokonany przez specjalistę radiologa jest niezbędny w przypadku, gdy chory został skierowany na badanie przez placówkę POZ, pozwala bowiem lekarzowi podjąć dalsze właściwe decyzje. W przypadku, gdy po tomografii komputerowej chory trafia na dalszą diagnostykę do pulmonologa, dostarczenie opisu nie opóźnia postępowania z uwagi na duże kompetencje oceny w tym zakresie, którymi dysponują pulmonolodzy czy torakochirurdzy.

1.3. Rola specjalistów chorób płuc (pulmonologów) w diagnostyce raka płuca

W sytuacji stwierdzenia objawów budzących podejrzenie raka płuca lekarz rodzinny może sam zlecić badania dodatkowe, może jednak również skierować pacjenta do specjalisty pulmonologa. Czas oczekiwania na taką wizytę jest zróżnicowany. W niektórych województwach wynosi nawet kilkadziesiąt dni. Niezależnie od tego, kto zainicjował diagnostykę w kierunku raka płuca i skierował pacjenta na badanie tomograficzne, jeśli wykaże ono niepokojące zmiany wymagające pogłębionej diagnostyki, pacjent powinien zostać skierowany do specjalisty chorób płuc. Dalsze etapy diagnostyki mogą także zostać przeprowadzone przez specjalistę torakochirurgii, jednak liczba ośrodków torakochirurgicznych i dostępność lekarzy tej specjalności jest zdecydowanie mniejsza niż pulmonologów.

Jak dotychczas diagnostyka bronchoskopowa oraz inne procedury diagnostyczne realizowane są u większości chorych w trybie krótkiej hospitalizacji. Jedynie mniejsza część ośrodków ma wypracowany system sprawnej diagnostyki w oparciu o opiekę ambulatoryjną. Decydują o tym różne czynniki, m.in. stan zdrowia pacjenta, bezpieczeństwo zabiegu, ale także kwestie rozliczeniowe. Trzeba mieć więc świadomość, że w dużej części przypadków objęcie pacjenta ambulatoryjną opieką specjalistyczną nie prowadzi do rozwiązania problemu. Dzieje się tak dlatego, że ogromna większość ambulatoryjnych poradni specjalistycznych nie dysponuje możliwością przeprowadzenia diagnostyki nakierowanej na uzyskanie wartościowego materiału biopsyjnego. W AOS ograniczony jest także zakres możliwych do przeprowadzenia badań czynnościowych płuc.

Dla przykładu w województwie mazowieckim spośród ponad 70 specjalistycznych poradni chorób płuc bronchoskopię wykonują jedynie te, które działają bezpośrednio przy placówkach szpitalnych, na przykład poradnia w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc, poradnia w Wojskowym Instytucie Medycznym-PIB czy poradnia w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym WUM. Pozostałe poradnie mogą – po odczekaniu i odbyciu konsultacji u specjalisty – zaoferować pacjentowi skierowanie do jednej z kilkunastu pracowni bronchoskopii na terenie województwa. Z tego powodu kierowanie

pacjenta, u którego w badaniu tomografii komputerowej wykryto niepokojące zmiany, do przypadkowej poradni ambulatoryjnej opieki specjalistycznej jest de facto stratą czasu i niepotrzebnym komplikowaniem ścieżki diagnostycznej.

Szansą na poprawę tej niekorzystnej sytuacji byłoby utworzenie wyspecjalizowanych i dysponujących odpowiednim potencjałem wyspecjalizowanych ośrodków diagnostyki i leczenia raka płuca (*lung cancer units*, LCU). Każdy taki ośrodek powinien mieć możliwość objęcia opieką nielimitowanej liczby pacjentów. Pierwszy etap opieki nad chorym z podejrzeniem raka płuca powinien być realizowany przez wykwalifikowanych pulmonologów, którzy z jednej strony potrafią przeprowadzić procedury małoinwazyjnej diagnostyki, których celem jest pozyskanie materiału do badań mikroskopowych i molekularnych, z drugiej posiadają odpowiednie kompetencje do przeprowadzania oceny funkcji układu oddechowego i podjęcia leczenia schorzeń współistniejących. Przemawiają za tym m.in. dane z różnych województw wskazujące na wiodącą rolę pulmonologów w diagnostyce raka płuca.

Na przykład ponad 90 proc. bronchoskopii wykonanych w roku 2022 w województwie mazowieckim przeprowadzili pulmonolodzy i torakochirurdzy, a onkolodzy jedynie mniej niż 10 proc. Co więcej, miało to miejsce praktycznie w jednym ośrodku – Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie. W innych województwach odsetek bronchoskopii wykonanych przez pulmonologów jest jeszcze większy, np. w województwie łódzkim przeprowadzili oni około 72 proc. wszystkich zabiegów bronchoskopowych. Pozostałe 28 proc. wykonali specjaliści torakochirurdzy. Uwzględniając powyższe informacje, organizacja wstępnego etapu diagnostycznego w LCU wydaje się dość dobrze opisana codzienną praktyką kliniczną realizowaną w dobrych ośrodkach klinicznych.

Pacjenci, u których wstępna ocena nie potwierdzi choroby, nie powinni być kierowani na dalszą ścieżkę diagnostyczną, aby nie blokować miejsc osobom chorym, którzy potrzebują szybszej pomocy. Takie działanie wymaga jednak odpowiednich kompetencji i doświadczenia specjalisty, do którego trafia pacjent. Zgodnie z koncepcją kompleksowej opieki nad chorymi na raka płuca, która została opracowana w 2018 roku, administracyjne procedury NFZ czy Ministerstwa Zdrowia nie powinny lekarzom narzucać trybu wykonywania odpowiednich świadczeń. U niektórych pacjentów możliwe jest wykonywanie ich w warunkach ambulatoryjnych, a u innych niezbędna jest hospitalizacja – w zależności od miejsca zamieszkania, ogólnego stanu zdrowia czy sytuacji rodzinnej. W wielu przypadkach może się okazać, że pacjent wymaga również innych zabiegów, jak choćby koronarografii z powodu choroby niedokrwiennej serca. Elastyczność postępowania jest niezbędna, przy zachowaniu standardowych procedur kwalifikujących i określonych form leczenia.

Osobną kwestią wymagającą poprawy jest poziom finansowania procedur medycznych, które są wykonywane w szpitalach czy placówkach ambulatoryjnych. Jest oczywiste, że leczenie pacjentów nie powinno być traktowane jako źródło zysku dla placówek medycznych, ale obecnie mamy do czynienia z ograniczaniem stosowania pewnych zabiegów czy innych świadczeń dlatego, że ich rzeczywisty koszt przewyższa kwotę finansowania przez NFZ. Menedżerowie zarządzający szpitalami, którzy są rozliczani z wyniku finansowego, podejmują racjonalne ekonomicznie decyzje, ograniczając wolumen nierentownych świadczeń. Dlatego konieczne są zmiany wycen świadczeń, tak aby ten mechanizm nie miał negatywnego wpływu na jakość opieki i nie ograniczał dostępu pacjentom do nowoczesnej, sprawnej diagnostyki i leczenia.

Podsumowując, na etapie diagnostyki raka płuca zdecydowana większość pacjentów pozostaje pod opieką innych specjalizacji niż onkologów. Ważne znaczenie ma fakt, że od 50 do niemal 100 proc. chorych na raka płuca ma także przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, która wymaga zastosowania odpowiedniego leczenia. Leczenie chorób współistniejących jest istotnym elementem optymalnego przygotowania chorych do etapu leczenia, w którym uczestniczą onkolodzy, torakochirurdzy i pulmonolodzy. Nie należy zapominać o ważnej roli innych specjalistów uczestniczących zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu chorych na raka płuca, tj. m. in. radiologów, patomorfologów, radiologów, genetyków, specjalistów medycyny nuklearnej, fizjoterapeutów, czy anestezjologów i specjalistów intensywnej terapii.

1.4. Rola specjalistów chirurgii klatki piersiowej w diagnostyce raka płuca, procesie kwalifikacji do zabiegu i leczeniu operacyjnym

Biorąc pod uwagę dążenie do optymalnego wykorzystania kadr medycznych w opiece nad chorymi na raka płuca oraz fakt, że liczba oddziałów chirurgii klatki piersiowej jest w Polsce 4-krotnie mniejsza niż liczba oddziałów chorób płuc, a liczbę specjalistów torakochirurgów szacuje się na nawet 5-10-krotnie mniejszą niż specjalistów chorób płuc, wydaje się, że główny ciężar szybkiej i sprawnej diagnostyki raka płuca powinien spoczywać na ośrodkach pulmonologicznych, w szczególności na ośrodkach pulmonologii interwencyjnej (analogia do np. kardiologii interwencyjnej). Wątpliwości może budzić fakt istotnego zaangażowania lekarzy torakochirurgów posiadających wyjątkowe umiejętności operacyjne do prowadzenia małoinwazyjnych zabiegów diagnostycznych. Polska stanowi pod tym względem jeden z wyjątkowych krajów, w których udział torakochirurgów w procesie diagnostycznym jest stosunkowo znaczący. Doświadczenia innych krajów wskazują, że wysokospecjalistyczna wiedza i umiejętności torakochirurgów są efektywniej

wykorzystywane, jeśli dotyczą dużych zabiegów resekcyjnych lub też innych zabiegów o znacznym stopniu inwazyjności, które nie mogą zostać przeprowadzone w ośrodkach pulmonologii interwencyjnej.

Leczenie chirurgiczne jest najskuteczniejszą metodą leczenia raka płuca i w każdym przypadku, gdy takie leczenie jest możliwe, dąży się do radykalnego usunięcia nowotworu. Niestety, nie więcej niż 20 proc. chorych może być poddanych leczeniu operacyjnemu. U pozostałych chorych, a więc w 4/5 przypadków nie ma ono zastosowania. Przyczyną dyskwalifikacji od chirurgicznej resekcji jest najczęściej zbyt duże zaawansowanie nowotworu, zły stan ogólny chorego, znaczne upośledzenie funkcji układu oddechowego i poważne choroby współistniejące.

Podobnie jak w przypadku kwalifikacji do innych form leczenia, tak również w kwalifikacji do leczenia operacyjnego powinien uczestniczyć zespół wielodyscyplinarny. Udział w tym procesie lekarzy różnych specjalności pozwala uwzględnić różne opinie i wybrać najlepszą dla pacjenta formę lub formy terapii. Jeśli diagnostyka została przeprowadzona w ośrodku pulmonologicznym, wyniki badań są zwykle referowane przez specjalistę chorób płuc i uzupełnione komentarzem radiologa, patologa, genetyka. Na podstawie wszystkich dostępnych danych onkolog, torakochirurg, pulmonolog wspólnie podejmują decyzję o wyborze najlepszej ścieżki terapeutycznej, uwzględniającej różne uwarunkowania stwierdzone u konkretnego pacjenta. Należy podkreślić, że w ośrodkach zajmujących się leczeniem raka płuca konsylia powinny odbywać się systematycznie, nie rzadziej niż raz na dwa tygodnie, tak aby pacjenci nie czekali zbyt długo na decyzję o wyborze leczenia. W realizacji leczenia chirurgicznego niepodważalna jest rola specjalisty chirurgii klatki piersiowej.

Jak wspomniano wcześniej, ze względu na fakt, iż zdecydowana większość pacjentów z rakiem płuca jest diagnozowana w miejscowo zaawansowanym lub rozsianym stopniu zaawansowania choroby, leczenie operacyjne może być zastosowane jedynie u około co piątego chorego. Tym ważniejsze jest, aby skuteczność leczenia operacyjnego w ocenie długoterminowej była jak największa. W ostatnim okresie wprowadzone zostały nowoczesne sposoby leczenia okołooperacyjnego, które pozwalają osiągać takie efekty. Zawdzięczamy je wprowadzeniu nowoczesnych leków molekularnych i immunoterapii. Pacjenci z niektórymi rodzajami zmian genetycznych w komórkach nowotworowych mogą otrzymać pooperacyjne leczenie uzupełniające, które bardzo pozytywnie wpływa na wyniki przeżycia. Podobne efekty, ale w innych typach nowotworów, mogą zostać osiągnięte dzięki krótkotrwałej farmakoterapii (chemio- i immunoterapia) przedoperacyjnej. Należy zaznaczyć, że największą poprawę w zakresie skuteczności leczenia obserwuje się u tych pacjentów,

u których choroba nowotworowa przed kwalifikacją do leczenia operacyjnego była nieco bardziej zaawansowana.

Kluczowym warunkiem upowszechnienia nowych opcji terapeutycznych jest włączenie w cały proces terapeutyczny specjalistów torakochirurgii wykonujących zabiegi. Powinni oni bowiem wcześniej omówić z pacjentem potencjalne opcje dodatkowego leczenia okołoperacyjnego. W szczególności dotyczy to leczenia przedoperacyjnego. Podanie leków przed operacją może co prawda wydłużyć czas oczekiwania na zabieg do 6-8 tygodni, ale stwarza dużą szansę na osiągnięcie lepszych wyników. Dlatego decyzja powinna być dobrze przemyślana i podjęta przez pacjenta przy wsparciu lekarza prowadzącego, a nawet lepiej – wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów.

Wprowadzenie opcji leczenia okołoperacyjnego zmienia przyzwyczajenia z wieloletniej praktyki torakochirurgów, wynikające z ogólnej zasady, że jak najszybsze podjęcie leczenia radykalnego poprawia rokowania. W chwili obecnej wielospecjalistyczne konsylium powinno w każdym przypadku rozważyć możliwość i zasadność leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego). Wdrożenie leczenia pooperacyjnego rodzi mniej wątpliwości i problemów, ale może być ono zastosowane wyłącznie przy spełnieniu kilku warunków dotyczących typu nowotworu, odpowiednich zmian molekularnych, stopnia zaawansowania w ocenie pooperacyjnej i innych. Nie można nie zauważyć, że istnieje potencjalne ryzyko działań niepożądanych po leczeniu przedoperacyjnym, które może opóźnić lub nawet uniemożliwić radykalną resekcję, ale jest ono niewielkie. Oceniając więc efekty leczenia w całej populacji operowanych chorych efekt wydaje się być jednoznacznie pozytywny.

Jeszcze raz należy jednak podkreślić, że ścieżka terapeutyczna, której częścią jest zabieg operacyjny, nie znajduje zastosowania u około 80 proc. chorych na raka płuca. Tylko niewielka grupa tych chorych może być kierowana do radykalnych niechirurgicznych sposobów leczenia, np. radioterapii stereotaktycznej. Pozostali chorzy mogą być kwalifikowani do różnych metod leczenia paliatywnego (w tym także skojarzonego) lub też leczenia wyłącznie objawowego. W ostatnich latach możliwości farmakoterapii w miejscowo zaawansowanym i rozsianym raku płuca uległy znacznemu rozszerzeniu i zależą m.in. od stanu pacjenta, typu histologicznego guza, obecności zaburzeń molekularnych i innych zmiennych. Leczenie takie jest najczęściej prowadzone przez ośrodki onkologiczne lub ośrodki pulmonologiczne o profilu onkologicznym.

1.5. Opieka nad chorym po radykalnym leczeniu chirurgicznym

Po ewentualnym zastosowaniu leczenia przedoperacyjnego i przeprowadzeniu zabiegu chirurgicznego, dalsze leczenie

zależy od tego, jak zaplanowano leczenie pooperacyjne. W niektórych typach histologicznych nowotworu, cechujących się obecnością szczególnych zaburzeń molekularnych (np. mutacje genu EGFR), istnieje uzasadnienie dla prowadzenia terapii ukierunkowanej molekularnie przez okres nawet trzech lat. Wszyscy pacjenci, którzy mają wdrożone leczenie uzupełniające na tym etapie powinni być prowadzeni przez onkologa klinicznego lub pulmonologa w ośrodkach sprofilowanych na leczenie raka płuca. Osoby ze zdiagnozowanym wczesnym stadium choroby, u których wykonano skutecznie operację i nie wymagają leczenia pooperacyjnego, mogą być monitorowani przez pulmonologa, torakochirurga lub onkologa – zależnie od możliwości i profilu ośrodka, który sprawuje opiekę nad pacjentem.

Niezależnie od specjalizacji lekarza prowadzącego kluczowe znaczenie ma postępowanie zgodne z aktualną wiedzą i możliwościami terapii. Monitorowanie pacjentów po zabiegu torakochirurgicznym przez lekarzy POZ nie jest właściwym rozwiązaniem. Wymagana jest bowiem okresowa kontrola tomograficzna oraz umiejętność rozpoznania wczesnych objawów wskazujących na wznowę, którą posiadają jedynie doświadczeni specjaliści. Dlatego pacjenci powinni pozostawać pod opieką wyspecjalizowanego ośrodka, w którym w razie potrzeby mają możliwość skorzystania zarówno z konsultacji pulmonologa, torakochirurga, jak i onkologa klinicznego.

1.6. Organizacja opieki nad chorymi z rakiem płuca – praktyka kliniczna i wnioski

Z powodu braku odpowiednich danych nie można jednoznacznie ocenić, jaka część polskich pacjentów z rakiem płuca przechodzi ścieżkę diagnostyki i leczenia zgodną z opisanymi zasadami. Doświadczenia praktyczne i dane z poszczególnych ośrodków pozwalają ocenić, że prawdopodobnie potrafimy ją zapewnić większości pacjentów, choć w wielu przypadkach jest ona mocno opóźniona. Przyczyny opóźnień są wielorakie. Na pierwszym etapie diagnostyki należałoby do nich zaliczyć kompetencje i możliwości aparaturowe części placówek. Nie można nie zauważyć, że znacząca liczba niewielkich ośrodków, do których zgłaszają się pacjenci z podejrzeniem raka płuca, wykonuje stosunkowo niewielką liczbę bronchoskopii, nie posiada najnowocześniejszego sprzętu, a badaniami zajmują się osoby z ograniczonym doświadczeniem. Z tego powodu odnotowuje się szereg wyników fałszywie ujemnych. Dla przykładu pozyskanie materiału z guzów pozaoskrzelowych lub węzłów chłonnych śródpiersia jest niemal niemożliwe, jeśli nie dysponuje się ultrasonografią oskrzelową.

Kolejny etap diagnostyki, na którym spotykane są opóźnienia – to opracowanie materiału histologicznego i/lub cytologicznego, pobranego podczas bronchoskopii lub innych zabiegów diagnostycznych. Analiza patomorfologiczna może

trwać nawet kilka tygodni i, co gorsze, nie dostarczać spodziewanych informacji. Jedną z przyczyn, ale nie jedyną, może być niedostateczna ilość i/lub niska jakość pobranego materiału. W takich sytuacjach bronchoskopia bywa powtarzana, często w tym samym ośrodku, co może ponownie nie doprowadzić do końcowego rozpoznania. Ten przedłużający się proces może trwać nawet kilka miesięcy, zanim pacjent trafi do wyspecjalizowanego ośrodka, który będzie w stanie uzyskać wszystkie informacje konieczne do zaplanowania optymalnego leczenia. Niestety, straconego czasu nie da się cofnąć i leczenie nierzadko rozpoczyna się w znacznie bardziej zaawansowanym stopniu, niż ten stwierdzany na początku ścieżki diagnostycznej. Ma to bardzo wymierne konsekwencje dla możliwości i rodzaju leczenia, które może zostać zastosowane.

Wydaje się, że receptą na usprawnienie procesu szybkiego rozpoznawania raka płuca skutkującego optymalizacją podejmowanego leczenia jest wytonienie wyspecjalizowanych ośrodków diagnostyczno-terapeutycznych, które będą w stanie zapewnić odpowiednią jakość oraz odpowiednie tempo realizacji kolejnych świadczeń. Potrzebne jest również utworzenie funkcjonalnych powiązań między tymi ośrodkami, tak aby z jednej strony najlepiej wykorzystać ich indywidualny potencjał, a z drugiej zapewnić ujednoczone i konsekwentne monitorowanie oraz porównywanie efektów i wymianę doświadczeń. Wprowadzana Krajowa Sieć Onkologiczna nie rozwiąże tej kwestii, jeśli poza nią pozostaną ośrodki pulmonologiczne i torakochirurgiczne. Specyfiką opieki nad pacjentem z rakiem płuca jest bowiem włączenie się do niej specjalistów onkologów oraz ośrodków onkologicznych dopiero po zakończeniu etapu diagnostycznego, a niekiedy także etapu leczenia chirurgicznego.

W ostatnich latach nastąpił w Polsce bardzo znaczący postęp w obszarze refundacji nowych terapii. W ramach

samego programu lekowego B.6 dostępnych jest już kilka opcji terapeutycznych, a ich liczba systematycznie się zwiększa. W takiej sytuacji istotnym ograniczeniem dla osiągnięcia optymalnych możliwych efektów leczenia pozostaje przebieg procesu diagnostycznego. Jego usprawnienie jest więc kluczowym warunkiem dostępności jak największej liczby i jak najskuteczniejszych form terapii. Przykra prawda jest taka, że duża część pacjentów może nie odnieść realnych korzyści z nowych opcji terapeutycznych, gdy ich stan w momencie konsylium terapeutycznego znacząco ogranicza możliwości zastosowania niektórych metod leczenia. Nowoczesna immunoterapia polega na mobilizowaniu układu odpornościowego pacjenta do walki z komórkami nowotworowymi. Organizm pacjenta w złym stanie zdrowia, wyniszczony, z zaburzeniami funkcji narządów wewnętrznych i zaburzeniami odporności, nie wygeneruje oczekiwanej odpowiedzi immunologicznej.

Jeśli celem podejmowanych w najbliższej przyszłości działań ma być rzeczywista poprawa w zakresie okresu przeżycia chorych na raka płuca, to oprócz wprowadzenia i upowszechnienia programu skriningowego konieczne jest podjęcie szeroko zakrojonej kampanii informacyjnej skierowanej do lekarzy oraz pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka. Analogicznie do budowanej u kobiet świadomości o potrzebie badań skriningowych w kierunku raka piersi oraz konieczności szybkiej reakcji na stwierdzone zmiany w piersiach, w raku płuca korzystny efekt mogą przynieść działania edukacyjne ukierunkowane na konieczność pełnej i konsekwentnej diagnostyki takiego objawu, jak przewlekły kaszel, w szczególności u osób palących tytoń.

Rozdział 2.

Wczesne wykrywanie raka płuca

Prof. dr hab. n. med. Mariusz Adamek

Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
II Zakład Radiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

W chorobie nowotworowej istnieje ścisła korelacja pomiędzy wielkością guza w momencie diagnozy a rokowaniem, które przypisujemy pacjentowi. Istnieją również inne zmienne, mające znaczenie rokownicze, ale wielkość guza jest parametrem bardzo istotnym – do tego stopnia, że we wszystkich kalkulatorach stosowanych w celu określenia, czy wykryty guzek jest złośliwy, wymiar (lub objętość) jest zawsze wymieniony.

W klasyfikacji TNM, stosowanej do określenia stadium rozwojowego (klinicznego) raka płuca wyodrębniona jest podkategoria T1a, której pochodną jest stadium IA1, w którym średnica guzka jest mniejsza niż centymetr, czyli wynosi 1-9 milimetrów. Według danych, jeśli taki guz zostanie zoperowany, przeżycie 5-letnie (uznawane za wyleczenie) dotyczy 93 proc. chorych. W przypadku kolejnego stadium, czyli IA2 – w którym średnica guzka wynosi 10-19 milimetrów – odsetek przeżyć 5-letnich po operacji jest niższy o 11 punktów procentowych, czyli wynosi 82 proc. Zaledwie kilkumilimetrowe różnice rozmiaru odgrywają zatem istotną rolę przy określaniu rokowania. Kolejne grupy, odnoszące się do coraz większych guzów, są związane z coraz niższym przeżyciem 5-letnim. Z tego powodu szybkie wykrycie guza w momencie, kiedy jego rozmiary są możliwie niewielkie, ma ogromne znaczenie dla rokowania i dalszych losów chorego.

2.1. Biologiczno-genetyczne uwarunkowania badań przesiewowych

Badania przesiewowe wszystkich nowotworów są uwarunkowane przez dwa kluczowe zjawiska. Pierwszą z nich jest poliklonalność guza, czyli to, że jest złożony z kilku lub więcej klonów (rodzin) komórek już w momencie, kiedy ma zaledwie kilka milimetrów średnicy. Wraz ze wzrastającą objętością guza, liczba klonów komórek nowotworowych jest coraz

większa. Ma to związek z drugim istotnym zjawiskiem, czyli wpływem środowiska na organizm. Szacuje się, że około 65 proc. guzów – to guzy replikatywne, powstające wskutek mutacji podczas powielania się DNA, które poprzedza każdy podział komórkowy w trakcie wzrostu lub naprawy tkanki. Błędy najczęściej wytwarzają mutacje typu „pasażer”, które mimo swojego wystąpienia, zasadniczo nie zmieniają funkcjonowania komórki. Drugi rodzaj mutacji, czyli typ „kierowcy”, diametralnie zmienia metabolizm i przepływ sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, co skutkuje podziałami komórkowymi nieskoordynowanymi z pozostałymi komórkami tkanki – następuje tzw. immortalizacja komórki.

Biorąc pod uwagę opisany proces nowotworzenia, możliwe wczesne wykrycie guza jest bardzo ważne – im mniejsza poliklonalność guza, tym większa szansa na skuteczne leczenie i dłuższe przeżycie. Korzystne jest bowiem wyeliminowanie nowotworu z organizmu zanim wytworzą się klony, mogące wywołać rozprzestrzenienie się nowotworu po całym organizmie. Ponieważ nie znamy innego, skuteczniejszego sposobu na leczenie nowotworu niż możliwie szybka interwencja, zanim komórki się rozprzestrzeniają po całym organizmie, badania skriningowe odgrywają zasadniczą rolę w onkologii. Największym wyzwaniem klinicznym są chorzy diagnozowani w późnych stadiach choroby, w raku płuca – to 3. i 4. stadium, z definicji nieoperacyjne. Skutecznie prowadzony skrining pozwala przesunąć moment rozpoznania większej liczby przypadków choroby do stadiów 1. i 2., w których są one operacyjne.

Obecnie, według informacji z połowy 2023 roku, około 87 proc. raka płuca jest wykrywanych w Polsce w późniejszych, nieoperacyjnych stadiach choroby. Jeszcze kilka lat wcześniej poziom ten wynosił około 80 proc., ale niestety po pandemii COVID-19 wskaźniki się pogorszyły. Trudno jeszcze

jednoznacznie ocenić, czy COVID-19 sam z siebie zwiększa ryzyko zachorowania na nowotwór. Dla pogorszenia sytuacji istotne znaczenie miała z pewnością bojaźń pacjentów przed szpitalem, unikanie kontaktów, trudniejszy dostęp do konsultacji i wizyt lekarskich.

Sytuacja jest zatem dramatycznie zła – tylko 13 proc. chorych w momencie wykrycia nowotworu nadaje się do leczenia radykalnego, czyli operacyjnego, ewentualnie z uzupełnieniem w postaci radioterapii. Przy czym ten problem nie dotyczy jedynie Polski – średnia europejska wynosi obecnie 16-18 proc., w USA raportuje się poziom około 21 proc. a relatywnie najlepsza sytuacja w Japonii – to poziom ponad 30 proc. Te liczby do pewnego stopnia pokrywają się także z poziomem przeżywalności ogólnej.

Tymczasem doświadczenia z szerokich badań skriningowych wykazały, że odpowiednie działania, z wykorzystaniem skutecznych i sprawdzonych narzędzi, przy systematycznej pracy i zaangażowaniu wielu grup, mogą systematycznie obniżyć odsetek chorych zdiagnozowanych w późniejszych stadiach raka płuca.

2.2. Niskodawkowa tomografia komputerowa jako jedyna skuteczna metoda skriningu

W odniesieniu do głosów sugerujących, że do wczesnego wykrywania raka płuca może być przydatne wykonywanie zdjęć rentgenowskiego klatki piersiowej, małoobrazkowego lub zwykłego, należy z całą stanowczością podkreślić, że fakty temu przeczą. Badania prowadzone w krajach europejskich od lat 70. i 80. XX wieku wykazały, że w grupach o zwiększonym ryzyku (czyli palaczy papierosów) coroczne zdjęcia rentgenowskie klatki piersiowej w dwóch projekcjach, z dodaną cytologią płwociny, nie obniżają umieralności w grupie interwencyjnej. Nie spełniają zatem podstawowego warunku skutecznego skriningu.

Z tego powodu pod koniec XX wieku rozpoczęto szersze stosowanie tomografii komputerowej. Sprawdzeniu tej metody dotyczyło największe kiedykolwiek przeprowadzone badanie kliniczne NLST (*National Lung Screening Trial*) przeprowadzone w USA w latach 2002-2010, które objęło ponad 53 tysiące aktualnych i byłych palaczy w wieku 55-74 lat. Część uczestników miała wykonywaną tomografię komputerową, a druga część – miała wykonywane zdjęcie rentgenowskie. Wykazano redukcję umieralności na poziomie 20 proc. w grupie interwencyjnej. W ten sposób udowodniono, że tomografia komputerowa jest skuteczną metodą skriningu raka płuca. Potwierdziły to również wyniki podobnego badania NELSON, przeprowadzonego w Europie, opublikowane w 2020 roku. W badaniu tym wykazano jeszcze wyższą redukcję śmiertelności – na poziomie 26 proc.

Dzięki tym badaniom wiemy, że niskodawkowa tomografia komputerowa jest skuteczną metodą skriningu raka

płuca. Do chwili obecnej nie ma żadnej alternatywy. Trwają natomiast badania dwóch markerów, prowadzące się do analizy amplikonów i pewnego zestawu białek lub wykrywania patologicznej metylacji. Obecna czułość stosowanych testów pozwala stwierdzić, że wynik negatywny oznacza 97 proc. szans na to, że nowotworu nie ma. Wydaje się, że docelowo testy takie mogą być wykonywane nawet wcześniej, lub jednocześnie z tomografią. Mogą stać się alternatywą dla wykonywania tomografii komputerowej w celach skriningowych lub ujawniać latentne nowotwory płuc, zanim są one widoczne w badaniach obrazowych. Natomiast w momencie wykrycia nowotworu niezbędne będzie przeprowadzenie diagnostyki obrazowej w celu zlokalizowania guza – metodą pierwszego wyboru będzie tutaj właśnie niskodawkowa tomografia komputerowa.

Analogicznym do przywołanych programów skriningowych, amerykańskiego i europejskiego, jest Ogólnopolski Program Wykrywania Raka Płuca, zaplanowany na lata 2021-2023 w formie programu polityki zdrowotnej, finansowanego przez Ministerstwo Zdrowia ze środków unijnego programu Wiedza Edukacja Rozwój (POWER). Realizowany jest, według stanu na czerwiec 2023 roku, w 31 placówkach medycznych.

Inicjatywa zorganizowania w Polsce programu przesiewowej tomografii komputerowej wyszła ze środowiska torakochirurgów, a jej pionierem w 2008 roku był prof. Tomasz Grodzki w Szczecinie. W Gdańsku podobne badania zainicjował prof. Witold Rzyman, a w Warszawie – prof. Tadeusz Orłowski. Mimo perturbacji związanych z pandemią COVID-19, do połowy 2023 roku udział w nim wzięło ponad 17 tys. osób. Wstępne wyniki dotyczące rozpoznawania przypadków raka płuca poprzez wykrywanie guzów pokrywają się z wynikami badania NLST. Dzięki wykonywanej tomografii klatki piersiowej wykrywane są również inne choroby, przede wszystkim przewlekła obturacyjna choroba płuc i choroba niedokrwienności serca. Stwierdzono również wiele nowotworów i zmian chorobowych innych narządów, np. nerek, tarczycy, wątroby, ponieważ pole obrazowania jest szerokie i obejmuje odcinek szyi, a także krańce wątroby i nerek.

Dodatkowym efektem realizacji programu jest stworzenie unikalnej na skalę światową platformy informatycznej, służącej do gromadzenia i analizy danych. Jest zbudowana na architekturze chmurowej, wspomaganej sztuczną inteligencją. Do końca programu będzie ona zawierać wyniki około 50 tys. badań, co oznacza zbiór danych wielkości 15 terabajtów. Wypracowana w trakcie realizacji programu infrastruktura informatyczna pozwala na skalowanie działań.

Ogólnopolski Program Wykrywania Raka Płuca – kryteria kwalifikacji do badania.

1. osoby w wieku 55-74 lata, które:
 - mają konsumpcję tytoniu większą lub równą 20 paczkomatom i są aktywnymi palaczami,

- mają konsumpcję tytoniu większą lub równą 20 paczkoletom i rzuciły palenie na nie więcej niż 15 lat (dot. ostatniego okresu abstynencji).
2. osoby w wieku 50–74 lata, które:
- mają konsumpcję tytoniu większą lub równą 20 paczkoletom i są aktywnymi palaczami,
 - mają konsumpcję tytoniu większą lub równą 20 paczkoletom i rzuciły palenie na nie więcej niż 15 lat (dot. ostatniego okresu abstynencji),

i u których stwierdzono jeden z czynników ryzyka:

- z uwagi na wykonywany zawód były narażone na działanie krzemionki, berylu, niklu, chromu, kadmu, azbestu, związków arsenu, spalin silników diesla, dymu ze spalania węgla kamiennego, sadzy,
- ekspozycja na radon,
- chorowały na raka płuca, chłoniaka, raka głowy i szyi lub na raki zależne od palenia tytoniu, np. raka pęcherza moczowego,
- osoby z bliskiej rodziny (krewni pierwszego stopnia) miały raka płuca,
- chorują na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) lub samoistne włóknienie płuc (IPF).

Dotychczasowe wyniki programu jednoznacznie potwierdzają, że w jego realizacji polskie ośrodki potrafiły zapewnić wysoką jakość, czyli trafność wyników i odpowiednią organizację, czyli m.in. rekrutację uczestników, gromadzenie i analizę danych. Kluczem do sprawnego programu skринingowego na dużą skalę jest skuteczna rekrutacja uczestników badania. Doświadczenia z polskiego programu wskazują, że rekrutacja osób, które są poddawane badaniom przesiewowym w kierunku raka płuca, powinna być oparta o lekarzy rodzinnych. Drugim niezbędnym elementem jest komunikacja społeczna, z wykorzystaniem mediów. W trakcie realizacji programu najbardziej skuteczne były kampanie radiowe, z wykorzystaniem spotów zachęcających do zgłaszania się na badania.

Zgłaszające się osoby podlegają preskriningowi, w ramach którego weryfikowana jest zgodność z warunkami programu. Drugim krokiem jest umówienie zweryfikowanej już osoby na rozmowę kwalifikacyjną, w czasie której przeprowadzany jest dokładny wywiad, obejmujący sytuację społeczną i zdrowotną. Natomiast po wykonaniu badania i opisanu wyników przez radiologa, pacjent jest umawiany na powtórny „wizytę wynikową”, w czasie której lekarz zapoznaje go z wynikami, tłumaczy i ewentualnie kieruje do dalszego postępowania.

Biorąc pod uwagę wzrost liczby palących, można oszacować, że osób objętych skринingiem – czyli w wieku 50-74 lat, palących obecnie lub będących nie dłużej niż 15 lat od momentu rzucenia palenia – powinno być około 2 milionów. Dzięki dotychczasowemu programowi udało się zatem objąć

skринingiem w Polsce niecały procent docelowej populacji. Dla porównania, w Wielkiej Brytanii, która prowadzi od lat systematyczne działania w tym kierunku, udało się osiągnąć poziom 20 proc. zbadanych osób spośród docelowej populacji, co należy uznać za dobry wynik.

Niewątpliwie największą barierą – oprócz bariery finansowej, czyli przeznaczenia odpowiednich środków na realizację badań skринingowych – jest świadomość społeczna i chęć do poddania się badaniu. Znacząca część osób z grupy docelowej nie chce wziąć w nim udziału. Dlatego wielką rolę w upowszechnianiu tomografii komputerowej mogą odegrać m.in. mobilne punkty diagnostyczne, zwłaszcza w odniesieniu do tzw. trudno dostępnych populacji. Tego typu rozwiązania funkcjonują w Wielkiej Brytanii, gdzie punkty diagnostyczne urządzone w autobusach podjeżdżają pod supermarkety czy stadiony piłkarskie.

2.3. Dostępność i efektywność ekonomiczna przesiewowej tomografii komputerowej

Skrинingowe programy tomografii komputerowej pozwalają wykryć nowotwory płuca na poziomie 1-3 proc. i wstępne wyniki polskiego programu mieszczą się w tych granicach. Trzeba podkreślić, że guzki płuca posiada około 46 proc. populacji. Dlatego bardzo istotną rolę odgrywa jakość obrazowania i opisanie wyników przez doświadczonego radiologa, a także opracowanie danych i ich analiza.

Analizy wyników wieloletnich działań prowadzonych w USA wykazały, że dzięki nim w populacji następuje przesuwanie się stadiów, w których wykrywany jest rak płuca, na wcześniejsze. Pierwsze publikacje, które opisały to korzystne zjawisko, ukazały się po 7-8 latach od rozpoczęcia skринingu opartego na tomografii komputerowej. Podobne wnioski zostały również przedstawione na podstawie danych pochodzących ze Szwecji.

Z punktu widzenia systemu ochrony zdrowia wczesne wykrycie raka płuca ma ogromne znaczenie. W oczywisty sposób przetoży się na populacyjne wskaźniki efektywności leczenia nowotworów. Analiza aktuarialna, przeprowadzona w odniesieniu do populacji amerykańskiej wykazała, że skринing raka płuca za pomocą niskodawkowej tomografii komputerowej pod względem efektywności kosztowej jest lepszy niż skринing raka jelita grubego, raka szyjki macicy czy skринing raka piersi. Dzieje się tak dlatego, że badanie nie skupia się na jednym nowotworze i na jednej chorobie. Kosztową efektywność w zasadniczym stopniu zwiększa wykrywanie dodatkowych zmian.

Brakuje analiz, które wykazałyby rzeczywisty, całościowy koszt raka płuca w Polsce. Bez wątplenia jest to choroba epidemiczna i społeczna. Zmiana proporcji stadiów choroby w momencie jej wykrycia, przejście do stadiów mniej zaawansowanych, w oczywisty sposób zmieni jej niekorzystne efekty

społeczne i ekonomiczne. Wcześniej zdiagnozowani pacjenci mają bowiem realną szansę na skuteczne wyleczenie, a co za tym idzie, na powrót – po zakończonej terapii – do swoich ról społecznych, rodzinnych, zawodowych. W przypadku diagnozy w 3. i 4. stadium choroby dzieje się tak rzadko, choć oczywiście pewna grupa chorych, po leczeniu trwającym nawet 3-4 lata, jest nadal aktywna.

Warto również podkreślić, że bezpośrednie koszty leczenia pacjenta z chorobą wykrytą we wczesnym stadium są znacznie niższe, ponieważ częściej ograniczają się do zabiegów chirurgicznych, ewentualnie wspomagającej farmakoterapii czy radioterapii. Radykalne leczenie nie wyklucza bowiem całkowicie farmakoterapii, ponieważ istnieją dowody na celowość stosowania farmakoterapii podtrzymującej. Publikowane wyniki badań klinicznych, z których najważniejsze było badanie ADAURA, wskazują, że po usunięciu niewielkich guzów, nawet z odpowiednim marginesem i bez przerzutów, warto jest po zabiegu utrzymać pacjenta na leczeniu podtrzymującym, wykorzystującym immunoterapię lub terapię celowaną. Stosowane z odpowiednim – znacznie niższym niż przy intensywnym leczeniu – natężeniem i przez dobrze sprecyzowany okres może ono zapobiec lub opóźnić wystąpienie wznowy. Z punktu widzenia farmakoeconomii, strategia kliniczna przy szybciej wykrytej chorobie, w niższym stadium jej rozwoju polega zatem na tym, aby pacjenta wyleczyć tanio (radykalnie), a następnie – przy stosunkowo niskich kosztach leczenia podtrzymującego – utrzymać go przez możliwie długi czas w dobrym zdrowiu.

Nowoczesne terapie celowane czy immunoterapia diametralnie zmieniły leczenie raka płuca. Ich stosowanie pociąga za sobą wysokie wydatki płatnika publicznego. Koszty leczenia narastają wraz ze stopniem zaawansowania choroby. W zestawieniu z wydatkami na leczenie, publiczne wydatki na badania przesiewowe są znacznie niższe. Koszty Ogólnopolskiego Programu Wykrywania Raka Płuca za pomocą tomografii komputerowej, pokryte z unijnego programu, wynoszą 4,5 mln euro. Przeciętny koszt jednego badania wykonanego w ramach programu – to 467 zł. Na podstawie doświadczeń z realizacji tego programu można oszacować, że budżet rządu 50-60 mln zł pozwoliłby na podwojenie liczby przeprowadzanych badań w ciągu najbliższych 2-3 lat. Poszerzenie programu wymaga bowiem

rekrutacji nowych ośrodków i nieznacznego rozwoju infrastruktury. Architektura IT została przygotowana w sposób otwarty, w oparciu o mikroserwery, co umożliwi ich dołączanie do chmury danych.

2.4. Badanie skringowe jako krok w kierunku skutecznego leczenia raka płuca

Biorąc pod uwagę dynamiczny rozwój nowych leków i strategii postępowania w leczeniu raka płuca okazuje się, że doczekaliśmy się zmiany paradygmatu w onkologii klinicznej. Mając profilowanie genetyczne w rozpoznaniu choroby, w pierwszym rzucie stosujemy leczenie celowane, czyli inhibitory kinazy tyrozynowej lub immunoterapię. Domknięciem tej zmiany powinna być strategia obserwowania osób z wysokim ryzykiem zachorowania, uzupełniona szybkim wykrywaniem i usuwaniem guza w momencie, gdy ma niewielkie rozmiary. Po takiej interwencji i zastosowaniu terapii podtrzymującej, pacjent po zakończeniu leczenia wraca do normalnego funkcjonowania.

Na podstawie doświadczeń z dotychczasowych działań w Polsce oraz krajów całego świata można powiedzieć, że upowszechnienie skringowych badań tomografii komputerowej grup wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca jest jedyną metodą poprawy jego wykrywalności. Jest to również jedyna metoda poprawy wskaźników skutecznego leczenia czy wyleczenia, przeżyć wieloletnich i innych, w których obecnie Polska znajduje się niestety na odległych miejscach w klasyfikacjach krajów Europy i całego świata.

Trzeba również podkreślić, że niezbędne jest połączenie profilaktyki pierwotnej i wtórnej, co oznacza konieczność intensywnej walki z paleniem papierosów. Nie może dojść do sytuacji, w której stosowalibyśmy jedynie profilaktykę wtórną, przeprowadzając badania osób zagrożonych z powodu wieku i ilości wypalonych „paczkołat”. Musi jej towarzyszyć profilaktyka pierwotna.

Biorąc po uwagę jego wyniki oraz bezalternatywność przesiewowej tomografii komputerowej jako metody wykrywania nowotworów płuca, powinna ona jak najszybciej objęta publicznym finansowaniem jako świadczenie gwarantowane, finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Takie rozwiązanie w zdecydowany sposób podniosłoby skuteczność wczesnego wykrywania raka płuca w Polsce.

Rozdział 3.

Algorytm postępowania diagnostycznego w raku płuca, w tym rola kompleksowego profilowania genomowego

prof. dr hab. n. med. Bartosz Wasąg
Gdański Uniwersytet Medyczny

Aktualne rekomendacje międzynarodowe wskazują, że obecność zmian aż w 10 genach (EGFR, KRAS, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, HER2, NTRK oraz NRG1) może wpływać na sposób leczenia chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) [1, 2]. Natomiast w przypadku pacjentów operowanych radykalnie, tylko wykrycie mutacji w genie EGFR oraz analiza stopnia ekspresji białka PD-L1 stanowi podstawę do wyboru schematu leczenia uzupełniającego [3, 4]. Przy czym już dziś, w tej grupie chorych, wskazuje się na potrzebę identyfikacji wariantów w innych genach jako potencjalnych czynników predykcyjnych i prognostycznych [3-7].

W Polsce, w celu kwalifikacji chorych do programu lekowego, oprócz analizy stopnia ekspresji białka PD-L1, wskazane jest przeprowadzenie badań molekularnych polegających na identyfikacji wariantów w eksonach 18, 19, 20 i 21 genu EGFR oraz rearanzacji genów ALK i ROS1. Analizy te zazwyczaj realizowane są sekwencyjnie lub równolegle przy użyciu łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR), badań immunohistochemicznych (IHC) oraz fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH). Jednak ograniczona ilość materiału tkankowego dostępnego do rutynowej diagnostyki molekularnej oraz pojawiająca się konieczność oznaczania kolejnych biomarkerów powoduje, że diagnostyka molekularna z wykorzystaniem pojedynczych testów staje się nieefektywna. Dlatego też, zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESMO, to sekwencjonowanie kolejnej generacji (NGS) jest wskazywane jako optymalne narzędzie diagnostyczne. Technika ta pozwala na jednoczesną analizę różnych wariantów w wielu genach przy wykorzystaniu ograniczonej ilości materiału tkankowego [1, 8].

3.1. Materiał do badań

Zgodnie z rekomendacjami, badania molekularne powinny być zlecane natychmiast po rozpoznaniu patologicznym (*reflex testing*), co pozwala na szybsze uzyskanie wyników decydujących o sposobie leczenia chorych. Ten schemat wskazywany jest jako optymalny niezależnie od stopnia zaawansowania choroby [1, 8, 9].

W zdecydowanej większości przypadków, diagnostykę molekularną przeprowadza się z wykorzystaniem materiału tkankowego, który początkowo został użyty do badania patomorfologicznego. Dlatego też tak ważne jest jego zabezpieczenie i racjonalne wykorzystanie podczas całego procesu diagnostycznego. Generalnie do badań molekularnych może zostać wykorzystany dowolny materiał biopsyjny lub cytologiczny, jeśli zawiera odpowiednią liczbę komórek nowotworowych i jest prawidłowo przygotowany. Problematyczny jest materiał uzyskany z biopsji kości, gdyż proces odwapnienia uszkadza kwasy nukleinowe, tym samym może uniemożliwić przeprowadzenie analiz z wykorzystaniem technik biologii molekularnej. Ostatecznie materiał do badań molekularnych kwalifikuje patomorfolog, wybierając najbardziej miarodajny skrawek. Szczególnie istotnym kryterium wyboru jest liczba komórek nowotworowych (TTC, *tumor tissue content*), a nie bezwzględna liczba komórek, w otrzymanym materiale tkankowym [4, 8]. W przypadku badań z wykorzystaniem techniki NGS, optymalna wartość TTC wynosi $\geq 20\%$, przy czym poszczególne laboratoria, po zweryfikowaniu stosowanych metod diagnostycznych, mogą przystąpić do wykonania badań przy niższej zawartości komórek nowotworowych [1].

Na świecie, do diagnostyki chorych z rakiem płuca coraz częściej wykorzystywana jest biopsja płynna, czyli krążący, nowotworowy DNA (ctDNA, *circulating tumor DNA*) wyizolowany z krwi obwodowej [1, 8]. To podejście diagnostyczne adresowane jest głównie do pacjentów, u których nie ma dostępu do materiału tkankowego lub w pobranym materiale tkankowym stwierdzono zbyt małą liczbę komórek nowotworowych. W niektórych ośrodkach zagranicznych, analiza ctDNA jest wykonywana jako badanie uzupełniające lub równoległe do analizy z wykorzystaniem kwasów nukleinowych wyizolowanych z tkanki nowotworowej. Ten schemat diagnostyczny jest wykorzystywany wówczas, gdy czas oczekiwania na wynik badania z materiału tkankowego jest zbyt długi. Należy pamiętać, że analizy z wykorzystaniem ctDNA charakteryzują się niższą czułością, dlatego też w przypadku uzyskania wyniku ujemnego wskazane jest przeprowadzenie powtórnej analizy z wykorzystaniem materiału tkankowego [1, 8].

U pacjentów z progresją, którzy wymagają zmiany leczenia systemowego, zaleca się wykonanie biopsji tkankowej lub płynnej i przeprowadzenie badań molekularnych w celu wykrycia potencjalnych mechanizmów oporności [1, 8]. Aktualnie w Polsce są dostępne badania, z wykorzystaniem ctDNA i techniki PCR, mające na celu identyfikację wariantu T790M w genie EGFR. Badania te powinny być wykonywane u chorych, u których doszło do progresji w trakcie leczenia inhibitorami EGFR, I lub II generacji. Coraz częstsze stosowanie ozymertynibu w pierwszej linii w grupie chorych z mutacją w genie EGFR powoduje, że liczba wykonywanych badań „T790M” będzie systematycznie spadać. Natomiast ze względu na zwiększającą się liczbę istotnych klinicznie biomarkerów, dostępnych schematów leczenia oraz heterogenność wariantów genetycznych stanowiących podłoże molekularne oporności wtórnej, znacząco będzie wzrastać liczba testów realizowanych z wykorzystaniem techniki NGS, szczególnie tych określanych jako kompleksowe profilowanie genomowe (CGP, *comprehensive genome profiling*). Badania CGP pozwalają na wykrycie wariantów punktowych (SNV), delecji i insercji (Del/Ins), dużych rearanżacji (CNV), genów fuzyjnych oraz sygnatur genomowych (MSI, TMB, HRD). Przy czym jednocześnie analizowanych jest, w zależności od wykorzystanego zestawu, ponad 300-600 różnych genów.

Kolejnym potencjalnym zastosowaniem ctDNA jest monitorowanie odpowiedzi na leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI) i przewidywanie ewentualnego nawrotu u chorych leczonych terapiami celowanymi. Należy jednak podkreślić, że kliniczna użyteczność tej analizy nie została jednak jeszcze potwierdzona w badaniu prospektywnym i dlatego powinna być ograniczona do badań klinicznych [1, 8].

W Polsce wykorzystanie badań opartych o analizę ctDNA i/lub CGP jest niewielkie. Na dzień dzisiejszy główną przyczyną tej nieznacznej liczby analiz jest ograniczona wycena

świadczeń, która uniemożliwia wprowadzenie tych zaawansowanych technik do rutynowych działań diagnostycznych.

3.2. Techniki biologii molekularnej

Do identyfikacji zaburzeń molekularnych u chorych z rakiem płuca można wykorzystać różne techniki. Badanie immunohistochemiczne (IHC) pozwala na określenie poziomu ekspresji określonego produktu białkowego. Technika ISH, czy to fluorescencyjna (FISH) czy chromogeniczna (CISH), umożliwia wykrycie amplifikacji czy rearanżacji badanych genów. Identyfikacja określonych wariantów punktowych (mutacje punktowe, delecje, insercje) może być prowadzona przy użyciu techniki łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) [1, 2, 8].

Jednak coraz częściej do identyfikacji wariantów punktowych wykorzystywane jest sekwencjonowanie DNA przy użyciu techniki NGS, podczas gdy sekwencjonowanie RNA staje się standardem w badaniach mających na celu wykrycie genów fuzyjnych. Dostępne są również testy diagnostyczne polegające na jednoczesnej lub równoległej analizie DNA i RNA [1, 8]. Obecnie w Polsce, w wybranych ośrodkach, rutynowa diagnostyka chorych na NDRP odbywa się z wykorzystaniem panelowego NGS, co pozwala na jednoczesną analizę kilkunastu najbardziej istotnych klinicznie genów. Na świecie, oprócz panelowego NGS, jako narzędzie diagnostyczne, wykorzystywane są również wspomniane powyżej analizy CGP. Stopień wykorzystania tych dwóch metod w poszczególnych krajach jest uzależniony od poziomu refundacji. Badania CGP ze względu na swą złożoność wymagają większych nakładów finansowych niż panelowy NGS. Natomiast sekwencjonowanie pozwalające na analizę całego egzomu (WES, *whole exome sequencing*) lub całego genomu (WGS, *whole genome sequencing*), na dzień dzisiejszy pozostaje narzędziem badawczym w grupie chorych na NDRP.

Analiza jednego genu przy użyciu techniki NGS może być dłuższa w porównaniu do badania jednogennego (14-17 vs. 7-11 dni). Jednak już sekwencyjne badanie trzech różnych biomarkerów przy użyciu testów jednogennych wymaga około 21-33 dni [10-11]. Mające na uwadze opublikowane wyniki badań oraz wzrastającą liczbę genów, które są niezbędne dla prawidłowej kwalifikacji chorych do leczenia, należy oczekiwać że badanie NGS będzie nie tylko szybsze, ale również tańsze niż sekwencyjna lub równoległa analiza pojedynczych genów [10-11]. Badania NGS są również bardziej efektywne, jeśli chodzi o wykorzystanie materiału tkankowego niezbędnego do przeprowadzenia badań molekularnych. Ten aspekt jest niezmiernie istotny w diagnostyce chorych z NDRP, gdzie często dostępna jest tylko ograniczona jego ilość. Wykazano, że w przypadku kiedy istnieje konieczność oceny czterech lub więcej biomarkerów, zastosowanie techniki NGS zwiększa szanse na przeprowadzenie pełnej diagnostyki molekularnej przy użyciu mniejszej ilości tkanki w porównaniu do analiz

przeprowadzonych przy użyciu testów jednogenowych [10]. Badania wykazały również, że zastosowanie metod diagnostycznych opartych o nowoczesne techniki biologii molekularnej pozwala na wykrycie większej ilości wariantów w badanych genach u pacjentów z NDRP [11-13]. Efektem tego jest prawidłowa diagnostyka pacjentów, co pozytywnie wpływa na czas życia pacjentów z zaawansowanym NDRP [14].

Zatem NGS to technika biologii molekularnej, która jest najbardziej efektywnym narzędziem służącym do diagnostyki chorych na NDRP. Przed wszystkim pozwala na zakwalifikowanie większej liczby pacjentów do odpowiedniego leczenia w porównaniu do sekwencyjnych badań jednogenowych. Technika ta umożliwia również efektywne wykorzystanie materiału tkankowego, który zazwyczaj jest skąpy w tej grupie chorych. Należy jednak pamiętać, że sekwencjonowanie

kolejnej generacji jest techniką zaawansowaną, która wymaga nie tylko odpowiedniego sprzętu, ale przede wszystkim doświadczonego personelu. Dlatego też niezmiernie ważne jest szkolenie nowych kadr i ciągłe doszkalanie osób już zaangażowanych w realizację tych badań. Dla dalszego rozwoju diagnostyki molekularnej również istotna jest aktualizacja wycen istniejących świadczeń oraz wprowadzanie nowych, co pozwoli na rutynowe wykorzystanie analiz z wykorzystaniem ctDNA oraz kompleksowych badań molekularnych (CGP). Niezmiernie ważne jest wprowadzenie i ciągła aktualizacja wytycznych, które określą optymalny schemat diagnostyczny dla poszczególnych grup chorych. Te działania usprawnią dalszy rozwój diagnostyki molekularnej, która obecnie stanowi nieodzowny i często kluczowy element diagnostyki chorych na raka płuca.

Rozdział 4.

Radykalne leczenie zabiegowe raka płuca

dr hab. med. Cezary Piwkowski, prof. UMP

kierownik Kliniki i Oddziału Torakochirurgii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii

Radykalne leczenie operacyjne chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) jest leczeniem najbardziej skutecznym i jako jedyne dającym szansę na pełne wyleczenie. Jest ono jednak możliwe i skuteczne na etapie wczesnego zaawansowania choroby. Niestety rak płuca na tym etapie rozwoju w większości przypadków jest chorobą bezobjawową lub objawy są niecharakterystyczne. Skutkuje to faktem, że do leczenia operacyjnego w momencie uzyskania rozpoznania raka płuca lub jego podejrzenia kwalifikuje się 12-25 proc. chorych z rozpoznaniem NDRP. Jest to odsetek stanowczo zbyt niski. Stąd tak duży nacisk środowiska lekarskiego różnych specjalności, zajmujących się leczeniem chorych na raka płuca, w ostatnich latach jest położony na wprowadzenie na szeroką skalę badań przesiewowych, czyli niskodawkowej tomografii komputerowej klatki piersiowej u osób z grupy podwyższonego ryzyka zachorowania. Istnieją dane potwierdzające jej skuteczność zarówno poprzez zwiększenie odsetka chorych leczonych operacyjnie we wczesnym stopniu zaawansowania, jak i wydłużeniu przeżycia u tych chorych. W Polsce według danych krajowego rejestru raka płuca w okresie ostatnich 10 lat odsetek chorych na raka płuca poddanych radykalnej resekcji wahał się między 13,7 proc. a 18,9 proc.

4.1. Kwalifikacja do leczenia operacyjnego

Warunkami koniecznymi do uzyskania optymalnego wyniku odległego u chorych poddanych radykalnej anatomicznej resekcji płuca z powodu NDRP są dokładna ocena stopnia zaawansowania choroby oraz ocena ryzyka związanego z zabiegiem operacyjnym.

Ocena stopnia zaawansowania oparta jest w pierwszej kolejności na wynikach badań obrazowych i tutaj badaniem podstawowym jest tomografia komputerowa (TK) klatki

piersiowej z kontrastem. Obecnie wszyscy pacjenci kwalifikowani do leczenia operacyjnego na podstawie wyniku badania TK powinni mieć wykonane dodatkowo badanie pozytronowej tomografii emisyjnej (PET-TK). Badanie to jest bardzo czułe w przypadku raka płuc i stanowi podstawę do wykluczenia ewentualnych bezobjawowych przerzutów odległych oraz oceny ryzyka obecności zmian nowotworowych w węzłach chłonnych płucnych i śródpiersia. Jest ono również bardzo pomocne w ocenie ryzyka wystąpienia raka płuca w guzkach o nieustalonej etiologii. Ze względu na czułość badania jest to możliwe jedynie dla zmian o średnicy powyżej 1 cm. Badanie to niestety nie jest dokładne w zakresie oceny ośrodkowego układu nerwowego (OUN), dlatego powinno być uzupełnione – w zależności od wskazań – o badanie TK OUN, a optymalnie – ze względu na większą dokładność – o badanie rezonansu magnetycznego (MRI) OUN.

Po wykluczeniu przerzutów w innych narządach, obecność ewentualnych zmian nowotworowych w węzłach chłonnych jest niezwykle ważna w ocenie stopnia zaawansowania choroby i w procesie kwalifikacji do leczenia operacyjnego – szczególnie w zakresie obecności przerzutów w obrębie węzłów chłonnych śródpiersia, czyli tzw. grupy N2 i N3, ze względu na bardzo niekorzystny wpływ rokowniczy i tym samym, w większości przypadków, przeciwwskazanie do leczenia operacyjnego. Ryzyko obecności zmian przerzutowych w węzłach chłonnych można ocenić wstępnie na podstawie badań obrazowych, lecz w przypadku ich podejrzenia konieczna jest weryfikacja cytologiczna lub histologiczna. W tym celu możemy zastosować metody chirurgiczne, jak mediastinoskopia, czyli wziernikowanie śródpiersia lub wi-deotorakoskopia z pobraniem dużych wycinków tkankowych z podejrzanych grup węzłów chłonnych śródpiersia. Obecnie te metody są zdecydowanie rzadziej wykonywane ze względu

na dynamiczny rozwój technik endoskopowych, czyli przezoskrzelowej i/lub przezprzełykowej biopsji cienkoigłowej pod kontrolą ultrasonografii (EBUS, EUS). Zabiegi endoskopowe są technikami jeszcze mniej obciążającymi dla pacjenta, wykonywane są w ramach jednodniowej hospitalizacji i – co najważniejsze – w doświadczonych ośrodkach charakteryzują się bardzo wysoką skutecznością biopsji.

Drugim bardzo ważnym elementem kwalifikacji do leczenia operacyjnego jest ocena ryzyka związanego z planowanym zabiegiem resekcyjnym płuca. Oparta jest ona przede wszystkim na ocenie wydolności układu oddechowego na podstawie wykonywanych badań spirometrycznych, jak i testów wysiłkowych. Istotna jest ocena przewidywalnej wydolności pooperacyjnej obliczanej matematycznie na podstawie wyników przedoperacyjnych i planowej rozległości resekcji miąższu płucnego. Niestety wielu pacjentów ma również liczne choroby współistniejące, jak schorzenia układu krążenia, cukrzyca, miażdżyca czy inne, które też należy brać pod uwagę podczas kwalifikacji do leczenia operacyjnego.

Ostatnim elementem, coraz powszechniej stosowanym w codziennej praktyce klinicznej i ważnym ze względu na poprawę wyników leczenia we wszystkich gałęziach chirurgicznych, w tym również w chirurgii klatki piersiowej, jest protokół ERAS (*enhanced recovery after surgery*) czyli współczesna kompleksowa formuła opieki okołoperacyjnej dla poprawy wyników leczenia. Dotyczy on przygotowania przedoperacyjnego pacjenta, opieki okołoperacyjnej oraz rekonwalescencji pooperacyjnej. U pacjentów kwalifikowanych do leczenia operacyjnego z powodu raka płuca obejmuje ona:

- pomoc i wsparcie w efektywnym zaprzestaniu palenia tytoniu (najlepiej co najmniej na 6 tygodni przed planowanym zabiegiem),
- poprawę wydolności fizycznej,
- optymalizację stanu odżywienia,
- wsparcie psychologiczne.

4.2. Leczenie chirurgiczne raka płuca

Leczenie chirurgiczne raka płuca pozostaje nadal najsukcieńszą metodą leczenia, dającą pacjentom szansę na całkowite wyleczenie. Do leczenia operacyjnego kwalifikujemy chorych w I, II oraz w wyselekcjonowanych przypadkach w III stopniu zaawansowania choroby ocenianej w skali TNM. Standard leczenia operacyjnego pozostaje niezmienny od wielu lat i polega na wykonaniu anatomicznej resekcji miąższu płucnego oraz systemowego usunięcia węzłów chłonnych płucnych i śródpiersia po stronie operowanej. Resekcja anatomiczna, w zależności od rozległości resekcji płuca – to usunięcie pojedynczego płata płuca czyli lobektomia, usunięcie dwóch płatów prawego płuca czyli bilobektomia oraz usunięcie całego płuca czyli pneumonektomia. W przypadku prawego płuca, w zależności od lokalizacji i wielkości guza

wykonywana jest lobektomia górna, środkowa lub dolna, a w przypadku zmian przekraczających granice jednego płata – bilobektomia górna lub dolna. Po stronie lewej można wykonać lobektomię górną lub dolną.

W przypadku guzów zlokalizowanych centralnie, przywłkowo lub obejmujących wszystkie płaty płuca, konieczne jest wykonanie pneumonektomii. Zabiegi te wykonuje się coraz rzadziej ze względu na dużą liczbę powikłań pooperacyjnych oraz istotne upośledzenie wydolności oddechowej związane z rozległością resekcji. Alternatywą dla pneumonektomii w przypadku niektórych zmian położonych centralnie są skomplikowane resekcje mankietowe, polegające na odcinkowej resekcji nacieczonego nowotworowo fragmentu oskrzela głównego lub pnia tętnicy płucnej i następnie na ich zespoleniu koniec do końca. Zabiegi takie powinny być wykonywane zawsze, jeśli jest to tylko możliwe, ponieważ przy zachowaniu miejscowej radykalności onkologicznej pozwalają uniknąć konieczności usunięcia całego płuca ze wszystkimi tego konsekwencjami.

Na przełomie lat 2022/2023 ukazały się wyniki dwóch randomizowanych badań, oceniających skuteczność wykonania resekcji mniejszej niż usunięcie płata płuca, czyli resekcji pojedynczego lub kilku segmentów płuca w przypadku guzów o średnicy do 2 cm. Okazało się, że wyniki odległe leczenia tych chorych są porównywalne do usunięcia całego płata płuca. Uzyskane wyniki niewątpliwie wpłyną na zwiększenie liczby zabiegów segmentektomii wykonywanych w najbliższych latach. Bardzo ważna jest jednak odpowiednia kwalifikacja i planowanie rozległości resekcji, co została podkreślone w opublikowanych wytycznych przez Europejskie Towarzystwo Torakochirurgów (ESTS).

Niezależnie od rodzaju koniecznej resekcji anatomicznej płuca, nieodzownym elementem zabiegu chirurgicznego z powodu raka płuca jest odpowiednio rozległa limfadenektomia, czyli usunięcie węzłów chłonnych płucnych i śródpiersia. Nie ma ona bezpośredniego wpływu na przeżycia odległe chorych na raka płuca, lecz wpływa pośrednio dzięki dokładniejszej ocenie stopnia zaawansowania choroby poprzez wykrycie lub wykluczenie obecności zmian przerzutowych w węzłach chłonnych. Stanowi to podstawę do kwalifikacji na zastosowanie pooperacyjnej, uzupełniającej chemioterapii, poprawiającej wyniki odległe u chorych w II lub wyższym stopniu zaawansowania choroby.

Tak jak zasady rozległości resekcji płuca spełniające warunki miejscowej radykalności onkologicznej u chorych na raka płuca od lat pozostają niezmiennie, tak w okresie ostatnich dwudziestu lat nastąpił spektakularny rozwój technik małoinwazyjnych, który w sposób istotny zmniejszył uraz chirurgiczny związany z zabiegiem resekcyjnym płuc.

Tradycyjny dostęp operacyjny w przypadku zabiegów resekcyjnych płuc – to torakotomia, czyli otwarcie klatki

piersiowej z boku na poziomie najczęściej piątego międzyżebra. Tradycyjna torakotomia tylna-boczna, zapewniająca szeroki dostęp do klatki piersiowej, oprócz nacięcia przestrzeni międzyżebrowej na całej długości i rozwarcia żeber na tym poziomie wiązała się z koniecznością przecięcia dużych grup mięśniowych klatki piersiowej. Zastosowanie intubacji rozdzielnooskrzelowej, pozwalające na wyłączenie z oddychania płuca po stronie operowanej, tym samym ułatwiające dostęp chirurgowi do struktur wnętrza płuca, wpłynęło na zmniejszenie rozległości cięcia z zaoszczędzeniem mięśnia najszerzego grzbietu do tzw. torakotomii przednio-bocznej, która obecnie jest tradycyjnym dostępem w większości ośrodków torakochirurgicznych. Niestety długość nacięcia międzyżebra, konieczność szerokiego rozwarcia żeber z uciskiem na pęczek nerwowo-mięśniowy pozostają niezmiennie i są przyczyną największego nasilenia bólu w okresie pooperacyjnym. Z tych powodów dostęp operacyjny na drodze torakotomii jest najbardziej bolesny dla pacjenta w porównaniu ze wszystkimi innymi dostęпами.

Stąd wprowadzenie do torakochirurgii małoinwazyjnego dostępu chirurgicznego, pozwalającego znacznie zmniejszyć uraz operacyjny, jakim jest wideotorakoskopia (VATS, *video-assisted thoracoscopic surgery*), co wiąże się z bardzo wymiernymi korzyściami dla operowanych chorych. Dostęp VATS wprowadzony do praktyki klinicznej na początku lat 90-tych był początkowo wykorzystywany do zabiegów diagnostycznych w przypadku chorób płuc, opłucnej i śródpiersia i prostych zabiegów resekcyjnych, jak resekcja klinowa miąższu płucnego, resekcja łagodnych guzów opłucnej i śródpiersia czy do chirurgicznego leczenia nawrotowej odmy opłucnowej. Dynamiczny rozwój endoskopowych narzędzi chirurgicznych, a zwłaszcza endostaplerów, spowodował, że pod koniec lat 90-tych wykonano pierwsze zabiegi usunięcia płata płuca z powodu raka we wczesnym stopniu zaawansowania metodą VATS.

W Polsce pierwszy zabieg VATS lobektomii z powodu raka płuca wykonano w 1999 roku w ośrodku poznańskim. Początkowo zabiegi wykonywane tą metodą budziły wiele wątpliwości zarówno co do jej bezpieczeństwa, jak i skuteczności onkologicznej. Obserwowany w kolejnych latach stały wzrost liczby publikacji prezentujących wyniki leczenia chorych operowanych z powodu raka płuca metodą VATS potwierdził, że jest to bezpieczna metoda operacyjna a wyniki odległe są porównywalne do wyników chorych operowanych na drodze klasycznej torakotomii. Jednocześnie zastosowanie małoinwazyjnego dostępu operacyjnego VATS wiąże się z szeregiem korzyści dla chorych operowanych tą metodą, takich jak istotne zmniejszenie bólu w okresie pooperacyjnym, zmniejszenie liczby powikłań pooperacyjnych, istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po zabiegu, skrócenie czasu pobytu w szpitalu po zabiegu, krótszy okres rehabilitacji

pooperacyjnej i szybszy powrót do pełnej sprawności, lepsza tolerancja pooperacyjnej chemioterapii oraz lepszy efekt kosmetyczny i wysoka akceptacja wśród pacjentów.

Zabieg VATS lobektomii wykonuje się poprzez cięcie o długości 4-5 cm na poziomie IV lub V międzyżebra bez zastosowania żadnego typu rozwarcia żeber (tzw. dostęp roboczy) oraz poprzez dodatkowe porty w liczbie od jednego do trzech. Liczba portów jest zależna od stosowanej techniki operacyjnej. W ostatnich latach dużą popularność zdobyła technika jednoportowa, wykorzystująca jedynie dostęp roboczy podczas zabiegu, jednak niezależnie od liczby zastosowanych portów nie stwierdzono istotnych różnic klinicznych w przebiegu pooperacyjnym. Technika resekcji anatomicznej płuca polega na selektywnym zaopatrzeniu wszystkich elementów anatomicznych, czyli w zależności od rodzaju resekcji odpowiednich żył płucnych, gałęzi tętnicy płucnej i oskrzela. Wszystkie te elementy zaopatrywane są za pomocą endostaplerów, których ładunki dostosowane są do grubości i charakteru zaopatrywanych struktur. W przypadku mniejszych gałęzi naczyń płucnych wykorzystywane są klipsy naczyniowe lub narzędzia wysokiej energii. Oczywiście w każdym przypadku obowiązuje konieczność wykonania limfadenektomii.

Coraz powszechniejsze opanowanie nowej techniki operacyjnej wideotorakoskopowych resekcji anatomicznych płuca w powiązaniu z wymierną poprawą wyników leczenia spowodował w ostatnich latach dynamiczny wzrost liczby zabiegów VATS na całym świecie. W wiodących ośrodkach torakochirurgicznych na świecie jest to obecnie dominująca technika operacyjna w przypadku chirurgicznego leczenia raka płuca, jak i innych nowotworów klatki piersiowej. W Polsce do 2009 roku zabiegi VATS lobektomii wykonywane były jedynie w Poznaniu, a ich liczba nie była wielka. Wynikało to zarówno z konieczności opanowania nowej techniki operacyjnej, jak i z przyczyn ekonomicznych, związanych ze zdecydowanie wyższymi kosztami bezpośrednimi zabiegu VATS w porównaniu do tego samego zabiegu wykonywanego na drodze torakotomii.

Od 2009 roku zabiegi wideotorakoskopowych resekcji anatomicznych płuc zaczęły być wykonywane również w innych ośrodkach torakochirurgicznych w Polsce, a ich liczba systematycznie rosła w kolejnych latach. Obecnie w skali całego kraju prawie połowa zabiegów resekcyjnych z powodu raka płuca jest wykonywana metodą VATS, a w kilku wiodących ośrodkach znakomita większość resekcji jest wykonywana małoinwazyjną metodą VATS (od 65 proc. do 85 proc. zabiegów). Stawia to polską torakochirurgię w czołówce krajów europejskich. Według danych z bazy Europejskiego Towarzystwa Torakochirurgów (ESTS) 42 proc. resekcji płuc z powodu NDRP w Europie jest wykonywanych metodą VATS. Zmienia to całkowicie paradygmat kwalifikacji do leczenia

operacyjnego chorych na raka płuca. Obecnie metoda VATS jest w każdym przypadku metodą pierwszego wyboru. Jedynie miejscowe zaawansowanie choroby, konieczność wykonania skomplikowanych resekcji mankietowych lub inne czynniki miejscowe mogą wymagać zastosowania dostępu klasycznego czyli torakotomii.

4.3. Wykorzystanie robota operacyjnego w chirurgicznym leczeniu raka płuca – RATS (robotic assisted thoracoscopic surgery)

Historia zastosowania robota chirurgicznego sięga już 20 lat, jednak przez długi okres nie był on powszechnie wykorzystywany. Związane to było przede wszystkim z bardzo wysokimi kosztami zakupu i zabiegu oraz nie do końca satysfakcjonującym instrumentarium. Jednak stały rozwój i wprowadzane udoskonalenia dotyczące samego robota chirurgicznego, jak i rozwój specjalistycznych narzędzi chirurgicznych przystosowanych również do zabiegów torakochirurgicznych, spowodowały znaczący wzrost liczby zabiegów wykonywanych tą metodą. Dotyczy on głównie zabiegów resekcyjnych z powodu raka płuca, jak i innych nowotworów klatki piersiowej.

Chirurg wykonujący zabieg za pomocą robota chirurgicznego ma do dyspozycji obraz pola operacyjnego w technologii 3D oraz wykonuje zabieg z wykorzystaniem ramion robotycznych, posiadających dużą precyzję oraz bardzo szeroki zakres ruchu obrotowego końcówki narzędzia. Jest to szczególnie pomocne w obrębie często bardzo ograniczonej przestrzeni pola operacyjnego i stanowi podstawową przewagę robota chirurgicznego w stosunku do tradycyjnych zabiegów VATS. Bardzo dużym postępem było wprowadzenie w ostatnich latach endostaplerów aplikowanych za pomocą ramion robota, które są niezbędne w przypadkach zabiegów resekcyjnych płuc.

Na podstawie opublikowanych dotychczas wyników leczenia wydaje się bezdyskusyjne, że zastosowanie robota poszerzy możliwości resekcji płuc metodą małoinwazyjną. Dotyczy to głównie skomplikowanych resekcji mankietowych, wymagających wykonania precyzyjnych zespołów oskrzelowych czy naczyńiowych. Podkreślaną w wielu publikacjach przewagą robota chirurgicznego jest również większa dokładność podczas wykonywania limfadenektomii, co ma – jak wspomniano wyżej – istotny wpływ na optymalną ocenę stopnia zaawansowania choroby i kwalifikację do uzupełniającego leczenia onkologicznego. Kolejną grupą

zabiegów, podczas których zastosowanie robota chirurgicznego poprawia skuteczność i bezpieczeństwo zabiegu, są segmentektomie, wymagające bardzo precyzyjnego preparowania obwodowo rozgałęzień naczyń płucnych wraz z usunięciem okolicznych węzłów chłonnych.

Robot chirurgiczny jest bardzo zaawansowanym technologicznie narzędziem wykorzystywanym w chirurgii małoinwazyjnej i wymaga odpowiedniego szkolenia w celu opanowania bezpiecznej techniki operacyjnej. Proces ten jest długi i wieloetapowy, lecz chirurg po uzyskaniu certyfikatu wykonuje te zabiegi w sposób ustandaryzowany, jak również pod stałą kontrolą polegającą na tym, że wszystkie ewentualne błędy czy problemy techniczne są rejestrowane i monitorowane przez system. Wpływa to niewątpliwie na istotne podniesienie bezpieczeństwa zabiegu i jeszcze mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań.

Opisane powyżej doświadczenia wpłynęły na wspomniany już znaczący wzrost liczby zabiegów RATS u chorych na raka płuca na świecie. W Stanach Zjednoczonych obecnie prawie 70 proc. zabiegów małoinwazyjnych jest wykonywanych z wykorzystaniem robota chirurgicznego. Podobne dane publikują czołowe ośrodki z Chin, Korei Południowej i innych krajów azjatyckich. Również w Europie w ostatnich latach obserwuje się dynamiczny wzrost liczby zabiegów RATS u chorych leczonych na raka płuca. Ten szybki rozwój dotyczy głównie ośrodków z dużym doświadczeniem w wykonywaniu resekcji płuc metodą wideoskopii. Wynika to z faktu, że dużo szybciej i bezpieczniej można opanować nową technikę chirurgii robotowej, mając wcześniej doświadczenie w wykonywaniu zabiegów metodą VATS.

W Polsce obecnie stoimy niewątpliwie przed pilną koniecznością wprowadzenia chirurgii robotowej jako metody chirurgicznego leczenia raka płuca i innych nowotworów klatki piersiowej. Bezspornie dokonany w ostatnich latach rozwój małoinwazyjnych resekcji płuc z powodu raka płuca, jaki się dokonał w naszym kraju i zdobyte doświadczenie stwarzają doskonałe podstawy do postawienia kolejnego kroku na tej drodze. Ze względu na nadal bardzo wysokie koszty zakupu robota chirurgicznego, jak i samych zabiegów RATS, konieczne jest prowadzenie przemyślanych i skoordynowanych działań w tym kierunku z wykorzystaniem funduszy centralnych, mających na celu zrealizowanie tego projektu w wiodących ośrodkach torakochirurgicznych w skali całego kraju.

Rozdział 5.

Strategie leczenia okołoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (neoadjuwantowego i adjuwantowego)

Prof. dr hab. n med. Dariusz M. Kowalski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Narodowy Instytut Onkologii-Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie, Polska Grupa Raka Płuca

5.1. Wprowadzenie

Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych w Polsce i odpowiada za około 18 proc. zgonów u kobiet i 26 proc. u mężczyzn [1]. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi 80–85 proc. wszystkich pierwotnych nowotworów płuca. Poprawa skuteczności leczenia chorych na NDRP ma ważne znaczenie dla zmniejszenia łącznej bezwzględnej liczby zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Rozpoznanie NDRP we wczesnych stopniach zaawansowania umożliwia podjęcie radykalnej resekcji, która jest najskuteczniejszą metodą leczenia. Odzwierciedleniem są wskaźniki 5-letnich przeżyć, które dla stopni zaawansowania I–III wynoszą odpowiednio: stopień I – 73–90 proc., stopień II – 56–65 proc. i stopień III – 12–41 proc. [2]

Leczenie chirurgiczne pozwala osiągnąć znacząco lepsze wyniki niż uzyskiwane przy zastosowaniu innych metod, ale nie zapewnia wyleczenia wszystkim chorym. Przyczyną jest pojawienie się nawrotów miejscowych i przerzutów odległych, których częstość występowania zależy od stopnia zaawansowania nowotworu oraz innych współwystępujących czynników [3]. Powyższe dane stanowią uzasadnienie dla stosowania uzupełniającego (adjuwantowego) lub wstępnego (neoadjuwantowego) leczenia chorych z NDRP poddawanych radykalnej resekcji. Systemowe leczenie uzupełniające polegało do niedawna wyłącznie na stosowaniu chemioterapii z wykorzystaniem schematów zawierających pochodne platyny (3–4 cykle chemioterapii). Potwierdzeniem wartości uzupełniającej chemioterapii były wyniki metaanalizy LACE

(ang. *Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation*). Zastosowanie chemioterapii wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 11 proc. i zwiększeniem prawdopodobieństwa przeżycia 5-letniego o 5,3 proc. [4] Uzupełniająca chemioterapia pooperacyjna jest obecnie zalecana u chorych po resekcji NDRP w stopniach zaawansowania II i III, natomiast radioterapia uzupełniająca jedynie w przypadku niedoszczętego wycięcia nowotworu [5].

Przełomowe odkrycia ostatnich dwóch dekad, obejmujące identyfikację swoistych celów molekularnych w komórkach NDRP, ocenę ekspresji na komórkach nowotworowych cząsteczek blokujących przeciwnowotworową aktywność limfocytów T oraz wprowadzenie leków ukierunkowanych molekularnie i immunokompetentnych znacząco poprawiły rokowanie u chorych z miejscowo zaawansowanym (stopień IIIB) i uogólnionym (stopień IV) NDRP. Wymienione leki są bardziej skuteczne i związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych w porównaniu z chemioterapią.

5.2. Leczenie uzupełniające

5.2.1. Leczenie uzupełniające: chemioterapia i radioterapia

W przypadku rozpoznania NDRP w stopniach klinicznego zaawansowania I-II oraz IIIA z obecnością cechy N1, postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne [6]. Zakres leczenia chirurgicznego obejmuje wykonanie lobektomii,

bilobektomii lub pneumonektomii [7]. Zabieg zawsze uzupełniany jest o limfadenektomię obejmującą węzły chłonne węzły po stronie zmiany oraz węzły śródpiersia (optymalnie w materiale histopatologicznym powinno znajdować się co najmniej 6 węzłów chłonnych – 3 grupy N1 oraz 3 grupy N2 w tym grupy 7) [8].

Uzupełniająca radioterapia u chorych z wiarygodnie potwierdzoną w badaniu histopatologicznym obecnością cechy N0, N1 lub N2 przy doszczętnym wycięciu zmiany (cecha R0 potwierdzona w badaniu histopatologicznym) nie jest obecnie rekomendowana [9]. Pooperacyjna radioterapia znajduje zastosowanie u chorych po niedoszczętniej resekcji (cecha R1, R2) [10,11,12]. Uzupełniająca radioterapię w dawce 60-66 Gy należy rozpocząć optymalnie do 6 tygodni po zabiegu.

Rolę uzupełniającej chemioterapii w stopniach zaawansowania II i IIIA (w postaci 5 proc. zysku wobec przeżyć 5-letnich) potwierdza metaanaliza badań z randomizacją [13]. Uzupełniająca chemioterapia nie poprawia wyników leczenia chorych w stopniu IA, a jej wartość w stopniu IB jest dyskusyjna [14]. Schematem o najlepiej udowodnionej skuteczności jest skojarzenie cisplatyny z winorelbiną. Zazwyczaj podaje się 3-4 cykle chemioterapii w odstępach 21-dniowych [15]. Leczenie należy rozważyć u chorych w dobrym stanie sprawności, po pełnej rekonwalescencji po operacji, bez istotnych chorób współistniejących (ryzyko powikłań jest większe u chorych powyżej 70 lat, po pneumonektomii i u kobiet).

U chorych z obecną mutacją aktywującą w genie EGFR w świetle wyników badania prospektywnego z randomizacją ADAURA wartościową opcją leczenia uzupełniającego jest zastosowanie ozymertynibu [16].

U chorych z medycznymi i innym przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego można rozważyć zastosowanie chemioradioterapii lub radioterapii radykalnej do dawki całkowitej 60-66 Gy. U chorych w stopniu I i II z guzami o lokalizacji obwodowej (bez cechy N+ w badaniu PET-TK) niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego postępowaniem z wyboru jest wysokodawkowa radioterapia stereotaktyczna [17].

5.2.2. Leczenie uzupełniające: ozymertynib

Wartość ozymertynibu, potwierdzona w przypadku chorych na NDRP w stadium zaawansowanym z obecnością aktywujących mutacji w genie EGFR, stanowiła uzasadnienie dla przeprowadzenia badania trzeciej fazy ADAURA [18]. W badaniu ADAURA uczestniczyło 682 chorych z rozpoznaniem niepłaskonabłonkowego raka płuca (rak gruczołowy 96 proc. rozpoznania), którzy w wyniku przydziału losowego otrzymywali przez 3 lata ozymertynib w dawce 80 mg dziennie (339 chorych) lub placebo (343 chorych). W badaniu uczestniczyli chorzy po radykalnej resekcji miąższu płucnego (cecha pR0 w pooperacyjnym badaniu patomorfologicznym), u których potwierdzono obecność mutacji aktywującej w genie EGFR

(wyłącznie delecja w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21.). Zastosowanie uzupełniającej chemioterapii w badaniu ADAURA było możliwe na podstawie indywidualnie ocenianych wskazań przed przeprowadzeniem randomizacji, natomiast nie była dozwolona radioterapia.

Głównym celem badania była ocena czasu przeżycia wolnego od choroby (ang. *Disease Free Survival*, DFS) u chorych w stopniach zaawansowania IB–IIIA. Cele drugorzędowe – to ocena korzyści w poszczególnych stopniach zaawansowania pooperacyjnego oraz całej populacji w zakresie czasu przeżycia wolnego od choroby i całkowitego, wpływ na wskaźniki jakości życia oraz określenie bezpieczeństwa leczenia). Wybrane cechy i wyniki ocenianej populacji przedstawiono w Tabeli 1.

W pierwszej analizie wyników badania ADAURA wykazano spełnienie założeń: zastosowanie ozymertynibu w całej populacji badanej pozwoliło na znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu lub nawrotu choroby o 80 proc. W stopniu zaawansowania pooperacyjnego II–IIIA wymieniony wskaźnik był jeszcze bardziej korzystny i wyniósł 83 proc. W obserwacji 2-letniej chorych w stopniach zaawansowania pooperacyjnego II–IIIA bez cech nawrotu choroby żyło 90 proc. chorych leczonych uzupełniająco ozymertynibem i 44 proc. otrzymujących placebo [18].

Skumulowane ryzyko nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym było znamienne mniejsze w grupie chorych leczonych ozymertynibem: po 24-miesięcznej obserwacji u 98 proc. chorych otrzymujących ozymertynib nie stwierdzono przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym wobec 85 proc. w grupie placebo (zmniejszenie ryzyka o 82 proc.; $p < 0,0001$).

Nawroty miejscowe odnotowano u 7 proc. chorych otrzymujących ozymertynib i 18 proc. w grupie placebo, a przerzuty w odległych narządach u odpowiednio: 4 i 28 proc. chorych. Działania niepożądane w stopniach trzecim lub większym wystąpiły u 20 proc. leczonych ozymertynibem i 13 proc. z grupy placebo. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (wszystkie stopnie) w grupie chorych otrzymujących ozymertynib wobec placebo były: biegunka (46 wobec 20 proc.), zapalenie wałów paznokciowych (25 wobec 1 proc.), suchość skóry (19 wobec 6 proc.) i świąd skóry (19 wobec 9 proc.). Konieczność zaprzestania leczenia w związku z działaniami niepożądanymi odnotowano u odpowiednio 11 i 3 proc. chorych [18].

Korzyści pod względem znamiennego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od choroby związane z zastosowaniem ozymertynibu dotyczyły chorych, którzy otrzymali chemioterapię (zmniejszenie ryzyka o 84 proc.) i osób niepoddanych chemioterapii (zmniejszenie ryzyka o 77 proc.) [19]

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

Tabela 1. Wybrane cechy i wyniki badania klinicznego ADAURA [18,19,20]

Cecha	Ozymertynib (%)	Placebo (%)
Stopień zaawansowania pooperacyjnego – IB / II / IIIA	32 / 34 / 35	32 / 34 / 34
Typ histologiczny – rak gruczołowy / inny	96 / 4	97 / 3
Stopień sprawności – 0 / 1	64 / 36	64 / 36
Mutacja w genie EGFR – eks19del / eks21sub / T790M	55 / 45 / 1	55 / 45 / 1
Resekcja – lobektomia / inny rodzaj	97 / 3	94 / 6
Węzły chłonne – cecha N0 / N1 / N2	41 / 29 / 31	42 / 28 / 30
Chemioterapia uzupełniająca – TAK/ NIE	60 / 40	60 / 40
Mediana czasu przeżycia wolnego od choroby (miesiące) - chorzy ogółem (stopnie IB-IIIa) - chorzy w stopniach II i IIIA	nie osiągnięta nie osiągnięta	19,6 27,5
Zmniejszenie ryzyka zgonu lub nawrotu (%) - chorzy ogółem (stopnie IB-IIIa) - chorzy w stopniach II i IIIA	80% (p<0,0001) 83% (p<0,0001)	

wymienione wyżej obserwacje [8]. Mediana czasu przeżycia wolnego od choroby chorych w stopniach II i IIIA otrzymujących ozymertynib lub placebo wyniosły odpowiednio: 65,8 i 21,9 miesiąca, co oznacza redukcję ryzyka zgonu lub nawrotu choroby o 77 proc. Odsetek chorych żyjących bez nawrotu choroby osiągnął 70 proc. w grupie leczonych ozymertynibem wobec 29 proc. dla placebo [20].

Chorzy po resekcji niedoszczętej (marginesy chirurgiczne z obecnością komórek nowotworowych: cecha R1 lub R2) powinni otrzymywać chemioterapię i radioterapię. U chorych w stopniach zaawansowania II i IIIA po doszczętej resekcji należy, oprócz ozymertynibu, również stosować uzupełniającą chemioterapię pooperacyjną, która powinna poprzedzać rozpoczęcie stosowania ozymertynibu (wyjątkiem mogą być jedynie chorzy z rzeczywistymi i udokumentowanymi przeciwwskazaniami do stosowania chemioterapii, które obejmują upośledzenie czynności nerek, neuropatię i istotne zaburzenia słuchu). U chorych, którzy nie otrzymują chemioterapii uzupełniającej stosowanie ozymertynibu należy rozpocząć najpóźniej po 10 tygodniach od daty resekcji miąższu płucnego (wskazane jest możliwe najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia pod warunkiem uzyskania wyniku oceny stanu genów EGFR). U chorych otrzymujących chemioterapię uzupełniającą ozymertynib powinien być zastosowany nie później niż w 26. tygodniu od zabiegu operacyjnego.

Leczenie uzupełniające ozymertynibem trwa maksymalnie 3 lata. W czasie stosowania ozymertynibu powinny

być wykonywane badania kontrolne (ocena efektywności i bezpieczeństwa leczenia) zgodnie z zapisami opracowanej charakterystyki produktu leczniczego i obowiązującym programem B.6. Badania kontrolne po zakończonym leczeniu uzupełniającym powinny być prowadzone zgodnie z aktualnie obowiązującym standardem.

5.2.3. Leczenie uzupełniające: atezolizumab

Znaczący wpływ na przeżycia pacjentów z rozsiałym raku płuca, związany z zastosowaniem w leczeniu immunoterapią inhibitorów punktów kontrolnych, zarówno samodzielnie, jak i w skojarzeniu z chemioterapią oraz wyniki zastosowania inhibitora PD-L1 po leczeniu pacjentów w III stopniu zaawansowania po zakończonej jednoczasowej chemioradioterapii NDRP stały się podstawą do badań z zastosowaniem immunoterapii po radykalnym leczeniu chirurgicznym [21,22].

Obecnie przeprowadzono 4 badania III fazy z zastosowaniem immunoterapii po radykalnym leczeniu chirurgicznym NDRP w stopniach zaawansowania IB-IIIa (wg VII edycji klasyfikacji TNM) [21]. We wszystkich czterech badaniach chorzy byli przydzielani losowo po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej. W dwóch, z zastosowaniem pembrolizumabu (badanie PEARLS) oraz z zastosowaniem durwalumabu (badanie BR31), w ramieniu kontrolnym pacjenci otrzymywali placebo. W dwóch kolejnych, z zastosowaniem niwolumabu (badanie ANVIL) oraz z zastosowaniem atezolizumabu (badanie IMPower 010), chorzy w ramieniu kontrolnym poddawani byli obserwacji. We wszystkich badaniach punktem

Tabela 2. Wybrane cechy i wyniki badania klinicznego IMpower 010 [23,24]

Cecha	Atezolizumab (%)	Obserwacja (%)
Stopień zaawansowania pooperacyjnego – IIA / IIB / IIIA	34/19/47	33/16/50
Typ histologiczny – rak płaskonabłonkowy / inny	39/61	37/63
Stopień sprawności – 0 / 1 / 2	56/43/1	55/45/1
Mutacja w genie EGFR / ALK	9/5	9/5
Resekcja – lobektomia / inny rodzaj	75/25	76/24
PD-L1 <1% / >1%	41/56	46/52
Chorzy w stopniach II i IIIA		
DFS ITT 2 lata	57,9	52,6
DFS 2 lata	55,7	49,4
DFS 2 lata PD-L1>1%	60,0	48,2
SS 4 lata PD-L1>1%	73,9	73,3
OS 2 lata PD-L1>50%	85,2	70,9

końcowym był czas wolny od choroby (ang. *Disease Free Survival*, DFS). Tylko w badaniu IMpower 010 chemioterapia pooperacyjna była obligatoryjna, w pozostałych dopuszczona była randomizacja u chorych, którzy nie otrzymali chemioterapii uzupełniającej.

Do badania IMpower 010 zakwalifikowano 1280 chorych, z których 1269 otrzymało chemioterapię uzupełniającą. Losowemu doborowi (randomizacji) poddano 1005 chorych. Atezolizumab jako leczenie uzupełniające otrzymało 507 chorych (120 mg i.v. co 21 dni, 16 cykli), 498 chorych poddano wyłącznie aktywnej obserwacji [23]. Pierwszorzędownym punktem końcowym był DFS i OS. Analizie poddano wyłącznie chorych w stopniu zaawansowania II-IIIa. Wykazano znamienne różnicę statystyczną wobec DFS w całej analizowanej grupie (HR=0,81 CI 95% 0,67-0,99 p=0,040), w szczególności w populacji chorych z statusem PD-L1>1% (HR=0,66 CI 95% 0,50-0,88 p=0,0039) [23].

Ocenę całkowitego czasu przeżycia (OS) przeprowadzono w populacji chorych w stopniu zaawansowania pooperacyjnego II-IIIa. W całej analizowanej populacji nie wykazano znamiennej różnicy pomiędzy leczeniem uzupełniającym atezolizumabem i aktywną obserwacją (HR=0,995 CI 95% 0,78-1,28). W populacji chorych z statusem białka PD-L1>1% również nie wykazano różnicy wobec OS (HR=0,95 CI 95% 0,74-1,24). Jediną populacją, w której wykazano korzyść z leczenia uzupełniającego atezolizumabem, była populacja chorych z statusem PD-L1 =>50% (HR=0,43 CI 95% 0,24-0,78 p=0,0045) [24].

Działania niepożądane w stopniu 3-4 wystąpiły u 53 chorych (11%), a 5 stopnia u 4 chorych (1%). Wybrane cechy i wyniki badania klinicznego IMpower 010 przedstawiono w tabeli 2 [23,24].

5.3. Leczenie wstępne (neoadjuwantowe)

Teoretyczne zalety wynikające z zastosowania leczenia neoadjuwantowego przed zabiegiem operacyjnym w NDRP obejmują m.in.: zmniejszenie się guza i przerzutowych węzłów chłonnych śródpiersia (ang. *downstaging*), zwiększenia prawdopodobieństwa radykalnej resekcji, wczesne działanie na populację mikroprzerzutów i komórek nowotworowych krążących, ocenę odpowiedzi komórkowej na zastosowane leczenie mogące stanowić czynnik predykcyjny całkowitego przeżycia.

Wyniki metaanalizy 15 badań randomizowanych z zastosowaniem chemioterapii neoadjuwantowej wykazały 5 proc. zysk w odsetkach 5-letnich przeżyć u chorych poddanych chemioterapii przedoperacyjnej w stopniach zaawansowania IB-IIIa wobec grupy kontrolnej poddanej leczeniu operacyjnemu [25], czyli porównywalny z zastosowaniem chemioterapii pooperacyjnej. Dodatkowo w systematycznej analizie retrospektywnej włączającej 10.000 pacjentów nie stwierdzono różnic znamiennej statystycznych w przeżyciach pomiędzy pacjentami poddanymi chemioterapii przedoperacyjnej i pooperacyjnej [26].

Trzeba dodać, że w badaniu NATCH, jedynym jak dotychczas, randomizowanym prospektywnym badaniu bezpośrednio

porównującym chemioterapię przedoperacyjną z pooperacyjną nie odnotowano różnic w odsetkach przeżyć zarówno między obiema grupami, jak również pomiędzy nimi a trzecią grupą poddaną tylko leczeniu chirurgicznemu, choć ponad 75 proc. pacjentów włączonych do badania było w I stopniu zaawansowania, co mogło według samych autorów mieć wpływ na wyniki [27]. Jednocześnie zaobserwowano blisko 30 proc. różnicę na korzyść chemioterapii przedoperacyjnej wobec pooperacyjnej w liczbie pacjentów otrzymujących wszystkie dawki zaplanowanej chemioterapii. Taka obserwacja wspiera sugestię wielu badaczy twierdzących, że pacjenci mogą lepiej tolerować leczenie przedoperacyjne niż pooperacyjne, jednak obecny stan wiedzy implikuje fakt, że chemioterapia przedoperacyjna nie jest standardem, a w praktyce klinicznej poza badaniami randomizowanymi ograniczona jest jedynie do chorych granicznie resekcyjnych w wyższych stopniach zaawansowania.

Zastosowanie immunoterapii przedoperacyjnej u pacjentów kwalifikowanych do radykalnej resekcji NDRP w leczeniu może teoretycznie zmienić obecne standardy. W badaniu Forde i wsp. u 21 pacjentów w stopniu zaawansowania I-IIIa zastosowano przedoperacyjnie niwolumab w dwóch cyklach z następową operacją. Leczenie było dobrze tolerowane, odnotowano jedynie 23 proc. odsetek zdarzeń niepożądanych (większość w stopniu 1 i 2, tylko jeden w stopniu 3), które pozostały bez wpływu na czas zaplanowanego leczenia chirurgicznego. Resekcję radykalną wykonano u 20 chorych, odnotowując 45 proc. odsetek MPR (ang. *major pathological response*) i 15 proc. odsetek pCR (ang. *pathological completely response*) oraz 40 proc. odsetek downstagingu w badaniu histopatologicznym pooperacyjnym [28].

Także w kolejnych badaniach II fazy z innymi inhibitarami punktów kontrolnych prezentowanymi w streszczeniach konferencyjnych zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią, stwierdzono dobrą tolerancję leczenia przy bardzo dobrym odsetku odpowiedzi patologicznej [28,29]. Część z badań II fazy z zastosowaniem immunoterapii w monoterapii, jak i chemioimmunoterapii jest nadal prowadzonych, podobnie jak badania III fazy porównujące leczenie przedoperacyjne chemioterapią z chemioimmunoterapią (w których punktami końcowymi są EFS lub/i OS), część z nich z zastosowaniem immunoterapii jako terapii typu maintenance po leczeniu chirurgicznym [21,22]. Podkreślenia wymaga fakt, że wszystkie prowadzone badania dotyczą

chorych bez względu na stopień zaawansowania resekcyjnego raka płuca, czyli są to pacjenci, u których przewidywany zakres resekcji zakłada leczenie radykalne również bez zastosowania leczenia przedoperacyjnego.

5.4. Podsumowanie

Uzupełniająca chemioterapia NDRP po leczeniu chirurgicznym R0 pozostaje standardem.

Ozymertynib w leczeniu uzupełniającym NDRP po leczeniu chirurgicznym R0 EGFR +/- jest standardem i jego stosowanie jest możliwe w Polsce od 1 stycznia 2023 roku w ramach programu lekowego leczenia raka płuca i międzybłoniaka płucnej.

Atezolizumab w leczeniu uzupełniającym NDRP po leczeniu chirurgicznym R0 EGFR +/- i ALK +/- będzie standardem i jego stosowanie możliwe w Polsce od 1 września 2023 roku w ramach programu lekowego leczenia raka płuca i międzybłoniaka płucnej.

Ważną kwestią, po zakończeniu sukcesem prowadzonych badań III fazy, pozostanie zastosowanie odpowiedniej techniki obrazowania, wykorzystanej do oceny odpowiedzi na leczenie lepiej korelujące z uzyskaną patologiczną odpowiedzią niż klasyczne kryteria RECIST 1.1 dla tomografii komputerowej.

Także określenie optymalnego czasu przeprowadzenia zabiegu operacyjnego po zakończeniu przedoperacyjnej immunoterapii lub chemioimmunoterapii w związku z potencjalną toksycznością oraz maksymalny czas, jaki może upłynąć od zastosowanego leczenia chirurgicznego w związku z planowaną immunoterapią pooperacyjną w przypadku terapii maintenance będzie kolejnym elementem wymagającym standaryzacji postępowania.

Kolejnymi wyzwaniem na pewno będą: określenie optymalnego czasu trwania leczenia przed- i pooperacyjnego, określenie optymalnych biomarkerów predykcyjnych i prognostycznych, porównanie w zależności od stopnia zaawansowania leczenia przedoperacyjnego z pooperacyjnym, a w rezultacie porównanie zastosowania chirurgii wobec radykalnej radioterapii u pacjentów, u których istnieje możliwość resekcji radykalnej w skojarzeniu z immunoterapią lub chemioimmunoterapią.

Niewątpliwie wkraczamy w erę nowych wyzwań, ale i możliwości w zakresie radykalnego leczenia NDRP, w tym również z udziałem leczenia chirurgicznego.

Piśmiennictwo do rozdziału 3

- Hendriks LE i wsp. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023 Apr;34(4):339-357. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.009. Epub 2023 Jan 23.
- Wasąg B i wsp. Nowe cele molekularne w algorytmie diagnostycznym niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). *Onkologia w Praktyce Klinicznej* (w druku).
- Pisters K i wsp. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I-III Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol.* 2022 Apr 1;40(10):1127-1129. doi: 10.1200/JCO.22.00051. Epub 2022 Feb 15.
- Langfort R i wsp. Stanowisko ekspertów dotyczące leczenia uzupełniającego ozymertynibem chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji nowotworu. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* (w druku).
- Solomon BJ I wsp. ALINA: A phase III study of alectinib versus chemotherapy as adjuvant therapy in patients with stage IB-IIIa anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2019;37:TPS8569.
- Goldman J I wsp. P01.01 LIBRETTO-432: A Placebo-Controlled Phase 3 Study of Adjuvant Selpercatinib in Stage IB-IIIa RET Fusion-Positive NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16:S975-S6.
- Gallina FT i wsp. ALK rearrangement is an independent predictive factor of unexpected nodal metastasis after surgery in early stage, clinical node negative lung adenocarcinoma. *Lung Cancer.* 2023 Jun;180:107215. doi: 10.1016/j.lungcan.2023.107215.
- Mosele F I wsp. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020 Nov;31(11):1491-1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014.
- Kuang S i wsp. Upfront Next Generation Sequencing in Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Oncol.* 2022 Jun 22;29(7):4428-4437. doi: 10.3390/cu-rroncol29070352.
- Yu T I wsp. Practical implications of single-gene versus NGS testing in advanced NSCLC. *J. Clin. Oncol.* 35(Suppl. 15), e23106
- Schrock AB, Frampton GM, Herndon D, Greenbowe JR, Wang K, Lipson D, Yelensky R, Chalmers ZR, Chmielecki J, Elvin JA, Wollner M, Dvir A, -Gutman LS, Bordoni R, Peled N, Braiteh F, Raez L, Erlich R, Ou SH, Mohamed M, Ross JS, Stephens PJ, Ali SM, Miller VA. (2016) Comprehensive Genomic Profiling Identifies Frequent Drug-Sensitive EGFR Exon 19 Deletions in NSCLC not Identified by Prior Molecular Testing. *Clin Cancer Res.* 2016 Jul 1;22(13):3281-5. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1668. Epub 2016 Mar 1.
- Suh JH, Schrock AB, Johnson A, Lipson D, Gay LM, Ramkissoon S, Vergilio JA, Elvin JA, Shakir A, Ruehlman P, Reckamp KL, Ou SI, Ross JS, Stephens PJ, Miller VA, Ali SM. (2018) Hybrid Capture-Based Comprehensive Genomic Profiling Identifies Lung Cancer Patients with Well-Characterized Sensitizing Epidermal Growth Factor Receptor Point Mutations That Were Not Detected by Standard of Care Testing. *Oncologist.* 2018 Jul;23(7):776-781. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0493. Epub 2018 Mar 14.
- Bauml J. et al. Underdiagnosis of EGFR Exon 20 Insertion mutation variants: Estimates from NGS-based real-world datasets. Poster presented at: IASLC 2020 World Conference on Lung Cancer; January 28-31, 2021; Singapore
- Pennell NA, Zhou J, Hobbs B (2020) A model comparing the value of broad next-gen sequencing (NGS)-based testing to single gene testing (SGT) in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) in the United States. *J Clin Oncol* 38:9529. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9529

Piśmiennictwo do rozdziału 5

- Wojciechowska U, Barańska K, Michałek i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2022. https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/no-wotwory_2020.pdf.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, i wsp. International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions, International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11(1): 39-51, doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009, indexed in Pubmed: 26762738.
- Karacz CM, Yan J, Zhu H, et al. Timing, Sites, and Correlates of Lung Cancer Recurrence. *Clin Lung Cancer.* 2020; 21(2): 127-135. e3, doi: 10.1016/j.clcc.2019.12.001, indexed in Pubmed: 31932216.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, i wsp. LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26(21): 3552-3559, doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030, indexed in Pubmed: 18506026.
- Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, i wsp. Thoracic neoplasms. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18(1): 1-39, doi: 10.5603/OCP.2021.0022.
- Lim E, Baldwin D, Beckles M, i wsp. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer Thorax. 2010; 65(Suppl 3):1-27.
- Krzakowski M i Orłowski T. Nowotwory płuca i klatki piersiowej. W: Krzakowski M (red) *Onkologia kliniczna. Borgis – Wydawnictwo Medyczne.* Warszawa 2001; tom II: 13-48.
- Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstrew P. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005; 49(1): 25-33.
- Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998; 352(9124):257-263.
- Le Péchoux C. Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data *Oncologist.* 2011;16(5):672-681.
- Billiet CH, Decaluwe 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(1): 3-8.
- C. Le Pechoux, N. Pourel, F. Barlesi i wsp. LBA3_PR - An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement: Primary end-point analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV i wsp. Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): a pooled analysis of five randomized clinical trials including 4584 patients. *J Clin Oncol* 2006; 24 (supl 18): 366.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV i wsp. Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): a pooled analysis of five randomized clinical trials including 4584 patients. *J Clin Oncol* 2006; 24 (supl 18): 366.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV i wsp. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26(21): 3552-3559.
- Yi-Long Wu, M.D., Masahiro Tsuboi, M.D., Jie He, M.D i wsp. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020; 383:1711-1723.
- Louie AV, Palma DA, Dahele M i wsp. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons. *Radiother Oncol.* 2015; 114(2): 138-147.
- Wu YL, Tsuboi M, He J, i wsp. Osimertinib in resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(18): 1711-1723, doi: 10.1056/nejmoa2027071.
- Wu YL, John T, Grohe C, i wsp. Postoperative chemotherapy use and outcomes from ADAURA: Osimertinib as adjuvant therapy for resected EGFR-mutated NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2022; 17(3): 423-433, doi: 10.1016/j.jtho.2021.10.014, indexed in Pubmed: 34740861.
- Tsuboi M, Wu YL, Grohe C, i wsp. Osimertinib as adjuvant therapy in patients with resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: updated results from ADAURA. *Ann Oncol.* 2022; 33(suppl_7).
- Uperty D, Mandrekar SJ, Wigle D, i wsp. Neoadjuvant immunotherapy for NSCLC: current concepts and future approaches. *J Thorac Oncol* 2020;15:1281-1297.
- Huynh C, Walsh LA, Spicer JD, i wsp. Surgery after neoadjuvant immunotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2021;10:563-580.
- Felip E, Altorki N, Zhou C, i wsp. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 1344-1357.
- Felip E, Altorki N, Zhou C, i wsp. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II- IIIa non-small cell

- lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Ann Oncol* 2023 doi.org/10.1016/j.annonc.2023.07.001.
25. 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.
 26. Lim E, Harris G, Patel A, i wsp. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol* 2009; 4:1380-1388.
 27. Felip E, Rosell R, Maestre JA, 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; 28:3138-145.
 28. Cascone T, William WN, Weissferdt A, i wsp. Neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus pitemumab (NI) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): clinical and correlative results from NEOSTAR study. *J Clin Oncol* 2019; 37(suppl15):8504-8504.
 29. Provencio M, Nadal E, Insa A, i wsp. Neoadjuvant chemoimmunotherapy for the treatment of stage IIIA resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase II multicenter exploratory study-final data of patients who underwent surgical assessment. *J Clin Oncol* 2019; 37(suppl 15):8509-8509.

© Wydawcą raportu jest
Modern Healthcare Institute sp. z o.o.

Wszelkie prawa zastrzeżone

Wydawca oraz autorzy nie ponoszą
odpowiedzialności za jakiegokolwiek ewentualne
decyzje, które zostaną podjęte na podstawie
niniejszego opracowania.

Niniejszy raport jest objęty
prawami autorskimi.

Zabronione jest powielanie i kopiowanie
oraz wykorzystywanie w takiej formie części
lub całości raportu, w tym wykresów i tabel,
na jakimkolwiek polu eksploatacji
bez pisemnej zgody wydawcy.

Cytowanie fragmentów lub danych zawartych
w raporcie powinno zawierać adnotację
o źródle.

Treści zawarte w niniejszym raporcie nie
mają na celu promowania produktów
leczniczych. Zostały zawarte jedynie w celach
informacyjno-edukacyjnych.

MODERN HEALTHCARE INSTITUTE

Modern Healthcare Institute sp. z o.o.
ul. Zabłocińska 6 lok. 46, 01-697 Warszawa

REGON: 368041956 NIP: 5223098085
KRS: 0000690383

Prezes zarządu: Krzysztof Jakubiak

mhi@mzdrowie.pl
www.mzdrowie.pl

MODERN HEALTHCARE INSTITUTE