



Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

2022, tom 8, numer 1



Maciej Krzakowski, Jacek Jassem, Adam Antczak, Katarzyna Błasińska, Joanna Chorostowska-Wynimko, Rafał Dziadziuszko, Maciej Głogowski, Tomasz Grodzki, Dariusz Kowalski, Rafał Krenke, Renata Langfort, Włodzimierz Olszewski, Tadeusz Orłowski, Paweł Śliwiński, Andrzej Tysarowski, Witold Rzyman, Marek Woźniwski

Nowotwory klatki piersiowej

Thoracic neoplasms

Karolina Piekarska, Rafał Zyśk, Maciej Krzakowski, Jan Walewski, Barbara Polityńska, Marek Z. Wojtukiewicz

Sposoby opracowywania wskaźników jakości opieki onkologicznej — możliwości, wyzwania i ograniczenia dla polskiego systemu opieki zdrowotnej

Ways of developing quality indicators in cancer care — opportunities, challenges and limitations for the Polish healthcare system

Tomasz J. Jurys, Mikołaj Smółka, Monika Dzierżawa-Kłozka, Michalina Stepanik, Bartłomiej Burzyński

EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-PR25 — narzędzia oceniające jakość życia mężczyzn chorujących na nowotwór prostaty

EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-PR25 — tools for assessing the quality of life of men suffering from prostate cancer

Ewa Chmielowska

Rak jasnokomórkowy nerki — terapia niwolumabem po długotrwałej terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej

Clear cell renal cell carcinoma — nivolumab after long-term treatment with TKI

Ewa Chmielowska

Nietypowe objawy niedoczynności tarczycy w trakcie leczenia niwolumabem — opis przypadku

Atypical symptoms of hypothyroidism during nivolumab therapy — case report

ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Redaktor Naczelny

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Zastępcy Redaktora Naczelnego

prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki
dr hab. med. n. Tomasz Kubiakowski, prof. CMKP
prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

Rada Naukowa

dr Edita Baltruskeviciene (Vilnius, Lithuania)
prof. Tomasz M. Beer (Portland, USA)
prof. Bartosz Chmielowski (Los Angeles, USA)
dr hab. n. med. Anna M. Czarnecka, prof. NIO-PIB
dr n. med. Rafał Czyżykowski
dr hab. n. med. Joanna Didkowska
prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska
dr Rick Haas (Leiden, The Netherlands)
dr hab. n. med. Beata Jagielska
dr n. med. Jerzy Jarosz
prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem
prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Jeziorski
dr hab. n. med. Ewa Kalinka
prof. dr hab. n. med. Radziszaw Kordek
lek. Łukasz Kwinta

dr hab. n. med. Maria Litwiniuk, prof. UMP
dr n. med. Aleksandra Łacko
dr hab. n. med. Iwona Ługowska, prof. NIO-PIB
prof. Ruggero De Maria (Rome, Italy)
prof. Mario Mandala (Bergamo, Italy)
dr hab. n. med. Radosław Mądry
dr n. med. Janusz Meder
prof. dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki
dr hab. n. med. Anna Niwińska, prof. NIO-PIB
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Olszewski
dr n. med. Adam Płuzański
prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak
dr hab. n. med. Barbara Radecka
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak
prof. dr hab. n. med. Kazimierz Roszkowski
prof. dr hab. n. med. Janusz Siedlecki
prof. dr hab. n. med. Ewa Sierko
dr Silvia Stacchiotti (Milan, Italy)
dr Ryszard Szydło (London, UK)
prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki
prof. dr hab. n. med. Jan Walewski
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha
prof. dr hab. n. med. Marek Wojtukiewicz
dr Agnieszka Wozniak (Leuven, Belgium)
prof. Christoph Zielinski (Vienna, Austria)

Redaktor Prowadzący

Aleksandra Cielecka

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja (ISSN 2450-1646, e-ISSN 2450-6567) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk
Tel.: (58) 320 94 94, faks: (58) 320 94 60
e-mail: redakcja@viamedica.pl,
<http://www.viamedica.pl>



21-0533.001.001

Adres Redakcji

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
Tel.: (22) 546 21 69
e-mail: sekretariat4@pib-nio.pl

Prenumerata

Cena prenumeraty elektronicznej wynosi 75 zł dla odbiorców indywidualnych, natomiast dla instytucji wynosi 150 zł.

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Bank BGŻ BNP Paribas SA
24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Reklamy: należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica; dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/about/legalNote

Zasady edycji i informacje dla autorów: wszelkie informacje dotyczące zakresu tematycznego pisma, zasad deponowania prac, przebiegu procesu recenzji i publikacji tekstów zamieszczono na stronie internetowej https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu



ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

2022, tom 8, nr 1

WYTYCZNE POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNEGO

Nowotwory klatki piersiowej

Thoracic neoplasms

Maciej Krzakowski, Jacek Jassem, Adam Antczak, Katarzyna Błasińska, Joanna Chorostowska-Wynimko, Rafał Dziadziuszko, Maciej Głogowski, Tomasz Grodzki, Dariusz Kowalski, Rafał Krenke, Renata Langfort, Włodzimierz Olszewski, Tadeusz Orłowski, Paweł Śliwiński, Andrzej Tysarowski, Witold Rzyman,

Marek Woźniowski..... 1

PRACE PRZEGLĄDOWE

Sposoby opracowywania wskaźników jakości opieki onkologicznej — możliwości, wyzwania i ograniczenia dla polskiego systemu opieki zdrowotnej

Ways of developing quality indicators in cancer care — opportunities, challenges and limitations for the Polish healthcare system

Karolina Piekarska, Rafał Zyśk, Maciej Krzakowski, Jan Walewski, Barbara Polityńska,

Marek Z. Wojtukiewicz..... 42

EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-PR25 — narzędzia oceniające jakość życia mężczyzn chorujących na nowotwór prostaty

EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-PR25 — tools for assessing the quality of life of men suffering from prostate cancer

Tomasz J. Jurys, Mikołaj Smółka, Monika Dzierżawa-Kłozka, Michalina Stepanik, Bartłomiej Burzyński 65

OPISY PRZYPADKU

Rak jasnokomórkowy nerki — terapia niwolumabem po długotrwałej terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej

Clear cell renal cell carcinoma — nivolumab after long-term treatment with TKI

Ewa Chmielowska 73

Nietypowe objawy niedoczynności tarczycy w trakcie leczenia niwolumabem — opis przypadku

Atypical symptoms of hypothyroidism during nivolumab therapy — case report

Ewa Chmielowska..... 76

Nagroda imienia Profesora Krzysztofa Krzemienieckiego za najlepszy opis przypadku

Regulamin konkursu

Niniejszy regulamin określa zasady i tryb przeprowadzania VI Edycji Konkursu im. Prof. Krzysztofa Krzemienieckiego na najciekawszą pracę kazuistyczną (opis przypadku) opublikowaną w czasopiśmie „Oncology in Clinical Practice” (OCP).

1. Celem konkursu jest zachęcenie lekarzy klinycystów do publikowania opisów przypadków, z którymi spotkali się w trakcie swojej praktyki.
2. Do konkursu zostaną zakwalifikowane prace, które zostały zdeponowane między 1 czerwca 2021 a 31 maja 2022 roku.
3. Prace powinny zostać przygotowane zgodnie z wytycznymi czasopisma oraz zdeponowane poprzez system obsługi manuskryptów znajdujący się na stronie czasopisma: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice.
4. Wszystkie zdeponowane manuskrypty przejdą proces recenzji, a autorzy zostaną powiadomieni o ich akceptacji do publikacji w OCP. Zaakceptowane manuskrypty zostaną ocenione przez komisję konkursową pod względem ich znaczenia praktycznego, oryginalności, zastosowania oraz rozwiązania zaistniałego problemu.
5. Pierwszy autor zwycięskiej pracy otrzyma nagrodę pieniężną w wysokości 1000 EURO (brutto).
6. Wyniki konkursu zostaną ogłoszone podczas XXV Kongresu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz na stronie internetowej czasopisma.
7. Zwycięzca zostanie poinformowany drogą elektroniczną.
8. Komisja konkursowa może wykluczyć z konkursu manuskrypty w przypadku wykrycia konfliktu interesów lub poprosi autorów o stosowne wyjaśnienia.
9. Sponsor nie będzie brał udziału w ocenie i wyborze zwycięskiej pracy.
10. Wypłata kwoty nagrody będzie realizowana poprzez zawarcie z twórcą umowy przeniesienia majątkowych praw autorskich do dzieła.
11. Niniejszy regulamin jest jedynym i wyłącznym dokumentem określającym zasady i warunki prowadzenia konkursu. We wszystkich sprawach nieuregulowanych regulaminem decyzje podejmuje organizator konkursu.

Organizator konkursu:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k. z siedzibą w Gdańsku (80-180), przy ulicy Świętokrzyskiej 73, wpisaną do rejestru przedsiębiorców prowadzonego przez Sąd Rejonowy Gdańsk-Północ, VII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego pod numerem 0000266430, REGON 192972553 oraz NIP 583-28-39-187.

Patronat  NOVARTIS

Nowotwory klatki piersiowej

Thoracic neoplasms

Redakcja:

Maciej Krzakowski, Jacek Jassem

Zespół autorski:

**Maciej Krzakowski¹, Jacek Jassem², Adam Antczak³, Katarzyna Błasińska⁴,
Joanna Chorostowska-Wynimko⁵, Rafał Dziadziuszko², Maciej Głogowski¹, Tomasz Grodzki⁶,
Dariusz Kowalski¹, Rafał Krenke⁷, Renata Langfort⁸, Włodzimierz Olszewski⁹,
Tadeusz Orłowski¹⁰, Paweł Śliwiński¹¹, Andrzej Tysarowski¹², Witold Rzyman¹³, Marek Woźniowski¹⁴**

¹Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

³Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴Zakład Radiologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

⁵Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

⁶Oddział Kliniczny Chirurgii Klatki Piersiowej, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie

⁷Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁸Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

⁹Zakład Patomorfologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

¹⁰Klinika Chirurgii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

¹¹II Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

¹²Pracownia Diagnostyki Genetycznej i Molekularnej Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

¹³Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Gdański Uniwersytet Medyczny

¹⁴Wydział Fizjoterapii, Akademia Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

Słowa kluczowe: rak płuca, międzybłoniak opłucnej, nowotwory śródpiersia

Key words: lung cancer, pleural mesothelioma, mediastinal neoplasms

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18. DOI: 10.5603/OCP.2021.0022.

Należy cytować wersję pierwotną.

Spis treści

Rak płuca	2
Epidemiologia i etiologia oraz profilaktyka.....	2
Patomorfologia i biologia molekularna.....	3
Diagnostyka	6
Badanie podmiotowe	6
Badanie przedmiotowe	6
Ocena stanu sprawności.....	8
Badania obrazowe	8
Badania endoskopowe	9
Badania laboratoryjne.....	10
Ocena patomorfologiczna i molekularna.....	10
Ocena zaawansowania	13
Ocena wydolności układów oddechowego i sercowo-naczyniowego.....	15
Leczenie	17
Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniach I–II oraz IIIA (chorzy potencjalnie kwalifikujący się do resekcji).....	18
Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniach IIIA (chorzy niekwalifikujący się do resekcji) oraz IIIB	20
Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniu IV	21

Drobnokomórkowy rak płuca — leczenie pierwotne	27
Drobnokomórkowy rak płuca — leczenie chorych z nawrotem	29
Wychodzenie z nałogu palenia tytoniu	29
Obserwacja po leczeniu	29
Rakowiaki układu oddechowego	30
Charakterystyka epidemiologiczna i patomorfologiczna	30
Diagnostyka	30
Leczenie	30
Obserwacja po leczeniu	30
Złośliwy międzybłoniak płucnej	31
Charakterystyka epidemiologiczna i patomorfologiczna	31
Diagnostyka	31
Badanie podmiotowe	31
Badanie przedmiotowe	31
Badania obrazowe	31
Diagnostyka patomorfologiczna	32
Ocena zaawansowania	32
Leczenie	32
Obserwacja po leczeniu	33
Złośliwe nowotwory śródpiersia	34
Charakterystyka epidemiologiczna	34
Pierwotne nowotwory grasicy	34
Diagnostyka	34
Leczenie	34
Obserwacja po leczeniu	36
Zarodkowe nowotwory śródpiersia	36
Nowotwory pochodzenia nerwowego	36
Piśmiennictwo	36

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

1. Jakość dowodów naukowych

- I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją
- II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego)
- III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych
- IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów

2. Kategorie rekomendacji

- A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej
- B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej
- C — Wskazania określone indywidualnie

Rak płuca

Epidemiologia i etiologia oraz profilaktyka

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych [1]. W 2018 roku stanowił u mężczyzn

i kobiet — odpowiednio — po 16,1% ogółu zachorowań na nowotwory (13 425 i 7801 zachorowań rocznie) oraz był przyczyną — odpowiednio — 28,2% i 17,6% wszystkich zgonów nowotworowych (15 619 i 8076 zgonów). Większa liczba zgonów w stosunku do liczby zachorowań wskazuje na braki w rejestrowaniu zachorowań na raka płuca. Zachorowalność i umieralność na

raka płuca zmniejszają się w ostatnich latach u mężczyzn i jednocześnie zwiększają u kobiet. Około 14,5% chorych na raka płuca w Polsce przeżywa 5 lat od rozpoznania. Chorobowość 5- i 10-letnia wynosi w Polsce 49 662 i 61 267 (mężczyźni i kobiety — odpowiednio — 30 449 i 19 213 oraz 37 274 i 23 993).

Najczęstszą przyczyną raka płuca (około 85–90% zachorowań) jest czynne lub bierne palenie tytoniu. Zmniejszenie narażenia na dym tytoniowy stanowi jedyną możliwość istotnego obniżenia zachorowalności i umieralności. Zalecenia Komisji Europejskiej wskazują, że zmniejszenie zagrożeń związanych z rakiem płuca można osiągnąć przez:

- działania legislacyjne dotyczące wyrobów tytoniowych (np. opakowania, etykietowanie i składniki);
- zaprzestanie reklamowania wyrobów tytoniowych;
- tworzenie przestrzeni wolnych od dymu tytoniowego;
- prowadzenie odpowiedniej polityki podatkowej i zapobieganie nielegalnemu handlowi wyrobami tytoniowymi.

Bardzo ważną rolę odgrywają również pomoc osobom palącym w wychodzeniu z nałogu oraz działania antytytoniowe skierowane do młodych ludzi, ponieważ ponad 90% palaczy wchodzi w nałóg przed 26. rokiem życia [2].

Pozostałymi przyczynami raka płuca są fizyczne i chemiczne czynniki środowiskowe i zawodowe (np. radon, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe) oraz dziedziczne uwarunkowania genetyczne (przede wszystkim polimorfizmy genów uczestniczących w unieczynnianiu szkodliwych składników dymu tytoniowego i zaburzenia genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA).

Profilaktyka farmakologiczna raka płuca oraz badania przesiewowe z wykorzystaniem konwencjonalnej rentgenografii (RTG) i badania cytologicznego płwociny nie zmniejszają umieralności. Większą wartość jako badanie przesiewowe ma niskodawkowa tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej. Badanie NLST (*National Lung Screening Trial*) wykazało zmniejszenie o około 20% umieralności związanej z rakiem płuca u osób z grupy wysokiego ryzyka zachorowania (wiek 55–74 lat i powyżej 30 paczolat w wywiadzie) poddanych niskodawkowej TK klatki piersiowej w porównaniu z grupą kontrolną (badanie RTG) [3]. Wyniki badania NLST stały się podstawą do opracowania w niektórych krajach programów wczesnego wykrywania raka płuca w grupach o najwyższym ryzyku. W latach 2017 i 2018 opublikowano zalecenia europejskie [4, 5] i polskie [6] dotyczące wykonywania badań przesiewowych, których jednak dotychczas w większości krajów europejskich nie wprowadzono (głównie z powodu trudności w udowodnieniu ich efektywności i małej swoistości skutkującej koniecznością wykonywania inwazyjnej diagnostyki, ale również innych przyczyn) [7]. Badania przesiewowe osób z grupy największego ryzyka

zachorowania są natomiast finansowane od 2016 roku w Stanach Zjednoczonych. Ostatnio przedstawiono wyniki badania III fazy NELSON, które — po 10-letniej obserwacji — wykazały zmniejszenie umieralności z powodu raka płuca (kobiety — 39%, mężczyźni — 26%) u osób z grupy ryzyka poddanych niskodawkowej TK (kryteria kwalifikowania podobne jak w badaniu NLST) [8]. W Chorwacji wprowadzono populacyjne — w pełni refundowane — badania przesiewowe, a w Polsce oraz Wielkiej Brytanii i na Węgrzech programy wczesnego wykrywania rozpoczęły się w 2020 roku.

Badania przesiewowe muszą być powiązane z — mającą zasadnicze znaczenie — profilaktyką pierwotną (całkowita eliminacja narażenia na dym tytoniowy). Powinny również uwzględniać ocenę występowania rozedmy i ryzyka sercowo-naczyniowego przez określenie uwapnienia w naczyniach wieńcowych [4–6]. Uzasadnione jest prowadzenie programów wczesnego wykrywania w celu zwiększenia możliwości stosowania leczenia doszczętnego (szczególnie w regionach o niskiej wykrywalności raka płuca w stadium wczesnego zaawansowania). Programy wczesnego wykrywania raka płuca powinny realizować wysokospecjalistyczne ośrodki dysponujące wszystkimi możliwościami rozpoznawania i leczenia tego nowotworu oraz odpowiednim doświadczeniem (wymienione warunki są przyjęte w Polsce).

Rekomendacje

- Należy prowadzić wielokierunkowe działania zmniejszające narażenie na działanie składników dymu tytoniowego (palenie czynne i bierne) (I, A).
- Uzasadnione jest kontynuowanie programów wczesnego wykrywania z wykorzystaniem niskodawkowej tomografii komputerowej w celu zwiększenia możliwości stosowania leczenia radykalnego (I, A).

Patomorfologia i biologia molekularna

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej (około 85% wszystkich rozpoznań) wykrywane są niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP). Większość NDRP stanowią raki gruczołowe i płaskonabłonkowe (częstość występowania raka gruczołowego wzrasta w ostatnim czasie). Częstość rozpoznawania wielkokomórkowego raka płuca zmniejszyła się do około 2% od chwili wprowadzenia diagnostyki immunohistochemicznej (IHC). Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) stanowi obecnie około 13% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwość i względna promieniowrażliwość) [9]. Inne typy histologiczne stanowią mniej niż 1% wszystkich rozpoznań pierwotnych nowotworów płuca.

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

Klasyfikacja nabłonkowych nowotworów płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World*

Health Organization) [10] (tab. 1) wprowadziła zmiany, z których najważniejsze znaczenie ma wprowadzenie:

- zasad postępowania z małymi wycinkami i materiałem cytologicznym (szczególnie w zaawansowanych postaciach NDRP);
- nowego podziału raków gruczołowych i płaskonabłonkowych;
- konieczności wykorzystywania w diagnostyce patomorfologicznej badań IHC oraz genetycznych w celu indywidualizacji leczenia;
- rozpoznawania raka wielkokomórkowego i innych — rzadko występujących — NDRP wyłącznie w materiale pooperacyjnym;
- klasyfikowania w jednej grupie raków z cechami aktywności neuroendokrynej. W klasyfikacji, która

Tabela 1. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia z 2015 roku [10]

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

ukazała się w bieżącym roku [10] dodatkowo przedstawiono nowe zasady określania stopnia zróżnicowania raków gruczołowych płuca (*Grading*), a w grupie guzów neuroendokrynnych rakowiaki sklasyfikowano jako guzy neuroendokrynnne, natomiast raka drobnokomórkowego i wielkokomórkowego neuroendokrynnego jako raki neuroendokrynnne.

Zakres procedur wykorzystywanych w diagnostyce patomorfologicznej zależy od typu histologicznego raka i stopnia zaawansowania choroby.

Postępowanie z materiałem przedoperacyjnym oraz małymi wycinkami i materiałem cytologicznym (cytobloki) u chorych z nieoperacyjnym NDRP wymaga ustalenia typu raka i — w określonych przypadkach — wykonania badań czynników predykcyjnych umożliwiających podjęcie decyzji o odpowiedniej terapii. Konieczne są ścisła współpraca patomorfologów z lekarzami zlecającymi badanie i planującymi leczenie oraz racjonalne wykorzystanie materiału przekazanego do badania patomorfologicznego. Ustalenie typu NDRP opiera się na kryteriach morfologicznych stwierdzanych w standardowym barwieniu hematoxyliną i eozyną (H+E) oraz na dodatkowych badaniach histochemicznych na obecność śluzu w komórkach raka i IHC, z wykorzystaniem markerów przydatnych w różnicowaniu raka gruczołowego (TTF1, *thyroid transcription factor*) i płaskonabłonkowego (p40). W przypadku niejednoznacznego obrazu histologicznego i braku możliwości określenia typu NDRP na podstawie cech morfologicznych nowotworu, badań IHC oraz wskaźników neuroendokrynności można ustalić rozpoznanie raka nieokreślonego (NOS, *not otherwise specified*). Udział takich rozpoznań nie powinien jednak przekraczać 10% wszystkich rozpoznań NDRP. Odsetek rozpoznań NOS można zmniejszyć dzięki większej dostępności materiału tkankowego, co pozwala określić pełne rozpoznanie histologiczne [10].

Niejednoznaczny obraz histologiczny i stwierdzenie w badaniu IHC ekspresji markerów różnicowania gruczołowego uzasadniają rozpoznanie NDRP odpowiadającego rakowi gruczołowemu (*non-small-cell lung cancer — favour adenocarcinoma*), a w sytuacji stwierdzenia immunofenotypu raka płaskonabłonkowego rozpoznaje się NDRP odpowiadający rakowi płaskonabłonkowemu (*non-small-cell lung cancer — favour squamous-cell carcinoma*) [10].

Oznaczanie markerów neuroendokrynnych (MNE) jest wskazane jedynie w sytuacji stwierdzenia cech morfologicznych sugerujących różnicowanie neuroendokrynnne (jego rutynowe wykonywanie nie jest zalecane, ponieważ 10–20% wszystkich NDRP wykazuje ekspresję jednego z MNE, i nie ma wpływu na postępowanie) [10].

Rozpoznanie patomorfologiczne materiału operacyjnego wymaga określenia typu i podtypu oraz stopnia zróżnicowania raka, występowania czynników prognostycznych (np. zatory z komórek nowotworu w naczyńkach krwionośnych lub chłonnych, naciekanie

pasm włókien nerwowych i opłucnej oraz otaczających przestrzeni powietrznych, rozległość martwicy) i doświetności resekcji oraz wskazania stopnia patomorfologicznego zaawansowania choroby (pTNM). W rakach gruczołowych konieczne jest określenie każdego typu utkania morfologicznego stwierdzonego w guzie, co ma znaczenie dla określenia stopnia zróżnicowania raka (G) [11].

Klasyfikację histologiczną NDRP uzupełnia podział według stopnia zróżnicowania (złośliwość histologiczna — G, *grade*: GX — brak możliwości określenia zróżnicowania, G1 — zróżnicowanie wysokie, G2 — zróżnicowanie umiarkowane, G3 — zróżnicowanie niskie, G4 — rak niezróżnicowany). Stopień złośliwości histologicznej ma jednak ograniczone znaczenie w wyborze metody leczenia [10].

U chorych na zaawansowanego raka innego niż płaskonabłonkowy niezbędne jest przeprowadzenie oceny genów *EGFR* i *ALK* oraz *ROS1* w celu wykrycia ich zaburzeń [12–14]. Obecność mutacji w genie *EGFR* lub translokacji genów *ALK* i *ROS1* stanowi czynnik predykcyjny i podstawę do kwalifikacji do leczenia ukierunkowanego inhibitorami kinaz tyrozynowych receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*, *epidermal growth factor receptor*) oraz *ALK* lub *ROS1*. Mutacje *EGFR* i *KRAS* oraz translokacje *ALK* i *ROS1* prawie zawsze wykluczają się wzajemnie [12]. Rozszerzenie panelu badanych markerów predykcyjnych o wykrywanie zaburzeń genów *BRAF*, *MET*, *RET*, *NTRK*, *HER2* i *KRAS* będzie się wiązać z wprowadzaniem nowych leków ukierunkowanych na wymienione cele molekularne. Diagnostyka biomarkerów predykcyjnych jest obecnie zalecana również u chorych na raka płaskonabłonkowego, co dotyczy szczególnie młodych osób niepalących, chorych z rozpoznaniem ustalonym na podstawie badania skąpego materiału biopsyjnego oraz chorych na NDRP o utkaniu mieszanym [13, 14].

Ocenę genów można wykonać z wykorzystaniem materiału tkankowego lub — w przypadku potwierdzenia dostatecznej liczby komórek w preparacie — badania cytologicznego (preferowany jest materiał cytologiczny zatopiony w bloku parafinowym). Jeżeli planowane jest zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej, należy przeprowadzić ocenę ekspresji białka PD-L1 (*programmed death ligand 1*) w materiale tkankowym lub — w razie jego braku — w materiale cytologicznym (cytoblok) [10, 12].

Biopsja „płynna” (najczęściej badanie osocza krwi obwodowej) jest wiarygodnym źródłem wolnego DNA pochodzenia nowotworowego (cfDNA, *circulating free DNA*) i — dokładniej — frakcji krążącego DNA nowotworu (ctDNA, *circulating tumour DNA*). Badanie wolnego DNA stanowi zalecaną alternatywę dla oceny materiału komórkowego lub tkankowego w wykrywaniu

oporności na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR I lub II generacji (obecność mutacji Thr790Met — zwyczajowo nazywanej T790M — w genie *EGFR*) przed zastosowaniem leczenia celowanego drugiej linii. Ocena biomarkerów predykcyjnych na podstawie analizy krążącego DNA przed zastosowaniem leczenia pierwszej linii jest dopuszczalna jedynie w sytuacji braku lub ograniczonej dostępności materiału tkankowego bądź komórkowego [13].

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

Rekomendacje

- Bezwzględny warunkiem rozpoczęcia leczenia jest ustalenie rozpoznania patomorfologicznego raka płuca na podstawie badania materiału tkankowego lub komórkowego (IV, A).
- Rozpoznanie patomorfologiczne raka płuca powinno uwzględniać zasady i kryteria obecnie obowiązującej klasyfikacji WHO (III, A).
- Rozpoznanie patomorfologiczne powinno być uzupełnione wynikami badań immunohistochemicznych oraz — według wskazań — badań genetycznych (I, A).
- Ocenę genetyczną można przeprowadzić na podstawie badania materiału tkankowego lub — w przypadku obecności dostatecznej liczby komórek nowotworu w preparacie — badania cytologicznego (II, B).
- Badanie krążącego DNA w osoczu można wykonać w celu wykrycia mutacji oporności na leczenie anty-EGFR oraz w sytuacji niedostępności materiału tkankowego lub tkankowego (II, B).
- Rozpoznanie nieokreślonego raka niedrobnokomórkowego płuca można ustalić tylko w przypadku braku możliwości określenia typu i podtypu histologicznego (IV, A).

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

Diagnostyka

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

Badanie podmiotowe

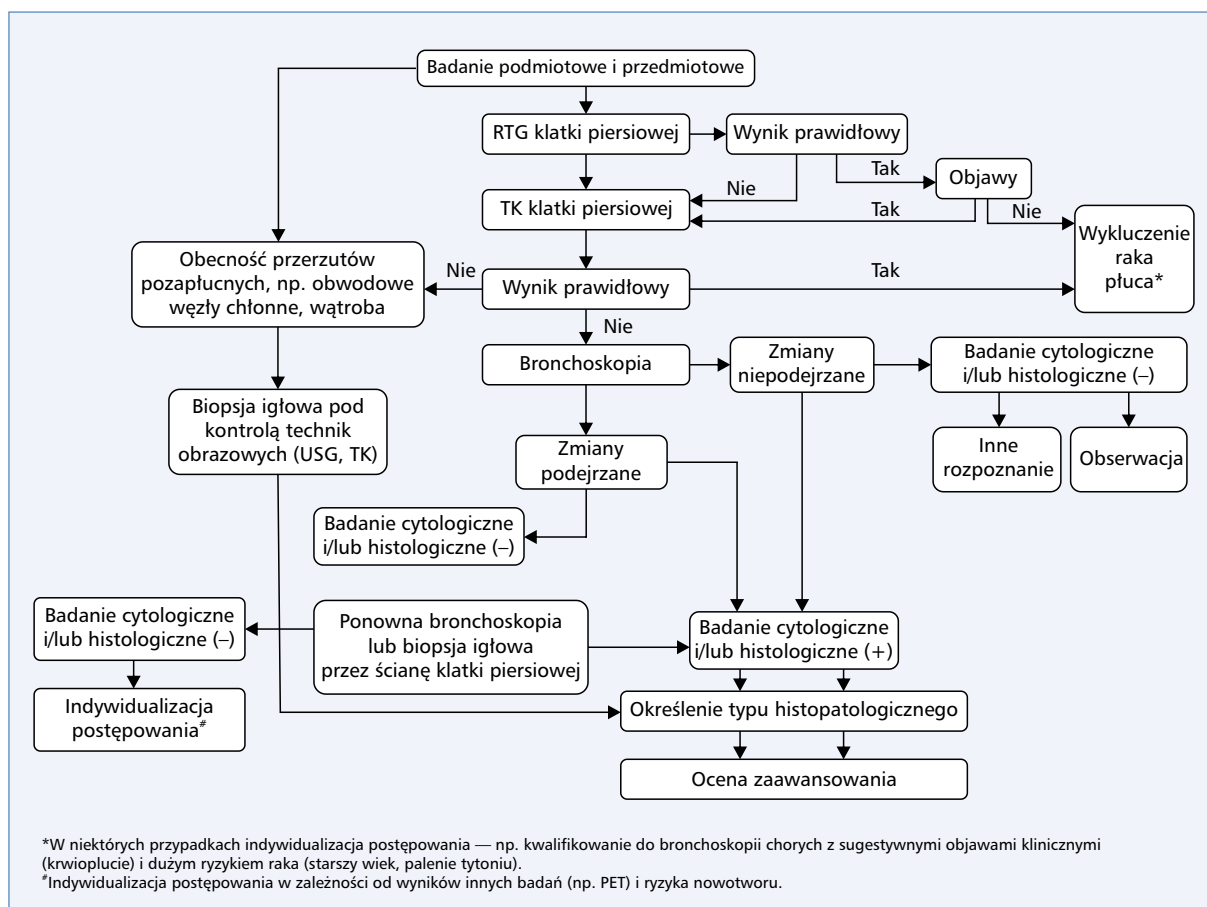
Rak płuca należy do nowotworów, w których objawy występują zwykle późno. Bardzo istotne znaczenie ma czujność lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i specjalistów, wyrażająca się przede wszystkim kierowaniem szczególnej uwagi na objawy, które mogą być bagatelizowane przez chorych. Do tej grupy objawów należą zwłaszcza przewlekły kaszel (szczególnie dotyczący osób z długotrwałym narażeniem na dym tytoniowy lub inne kancerogeny) oraz nawracające stany zapalne układu oddechowego. W przypadku podejrzenia raka płuca badanie podmiotowe powinno obejmować dokładny wywiad dotyczący najczęstszych objawów (tab. 2) oraz ocenę ryzyka raka płuca (w tym dane dotyczące czynnego i biernego narażenia na dym tytoniowy, rodzinnego występowania nowotworów i ekspozycji na działanie szkodliwych czynników środowiskowych).

Badanie przedmiotowe

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

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

- objawy związane ze zwężeniem lub zamknięciem światła oskrzela (asymetria drżenia piersiowego, odgłos opukowego lub szmeru pęcherzykowego oraz osłabienie szmeru pęcherzykowego, stłumienie odgłosu opukowego), zlokalizowane (ogniskowe) świsty nad zajęтым oskrzelem, szmer oskrzelowy w nieprawidłowej lokalizacji;
- powiększenie obwodowych węzłów chłonnych (zwłaszcza nadobojczykowych);
- objawy obecności płynu w jamie opłucnej (stłumienie odgłosu opukowego, osłabienie szmeru pęcherzykowego);
- objawy obecności płynu w worku osierdziowym i naciekania mięśnia sercowego (powiększenie sylwetki serca, osłabienie tonów serca, poszerzenie



Rycina 1. Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca. PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; RTG — rentgenografia; TK — tomografia komputerowa; USG — ultrasonografia

Tabela 2. Objawy raka płuca

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

- żył szyjnych, powiększenie wątroby, refluks wątrobowo-szyjny, niska amplituda ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca);
- objawy zespołu żyły głównej górnej (obrzęk twarzy, nasilona duszność, powiększenie obwodu szyi, obrzęk kończyn górnych, poszerzenie żył szyjnych i na ścianie klatki piersiowej, zasinienie skóry twarzy i błon śluzowych);
- powiększenie wątroby;
- bolesność uciskową układu kostnego i ściany klatki piersiowej;
- objawy paraneoplastyczne;
- objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego;
- masę ciała w odniesieniu do wartości należnej.

Ocena stanu sprawności

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

Badania obrazowe

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

- cienia okrągłego (zmiana całkowicie lita, zmiana częściowo lita lub obraz tzw. matowej szyby);
- zmiany zarysu wneki;
- zaburzeń powietrzności (asymetria, niedodma);
- zmiany naciekowej;
- obecności płynu w jamie opłucnej.

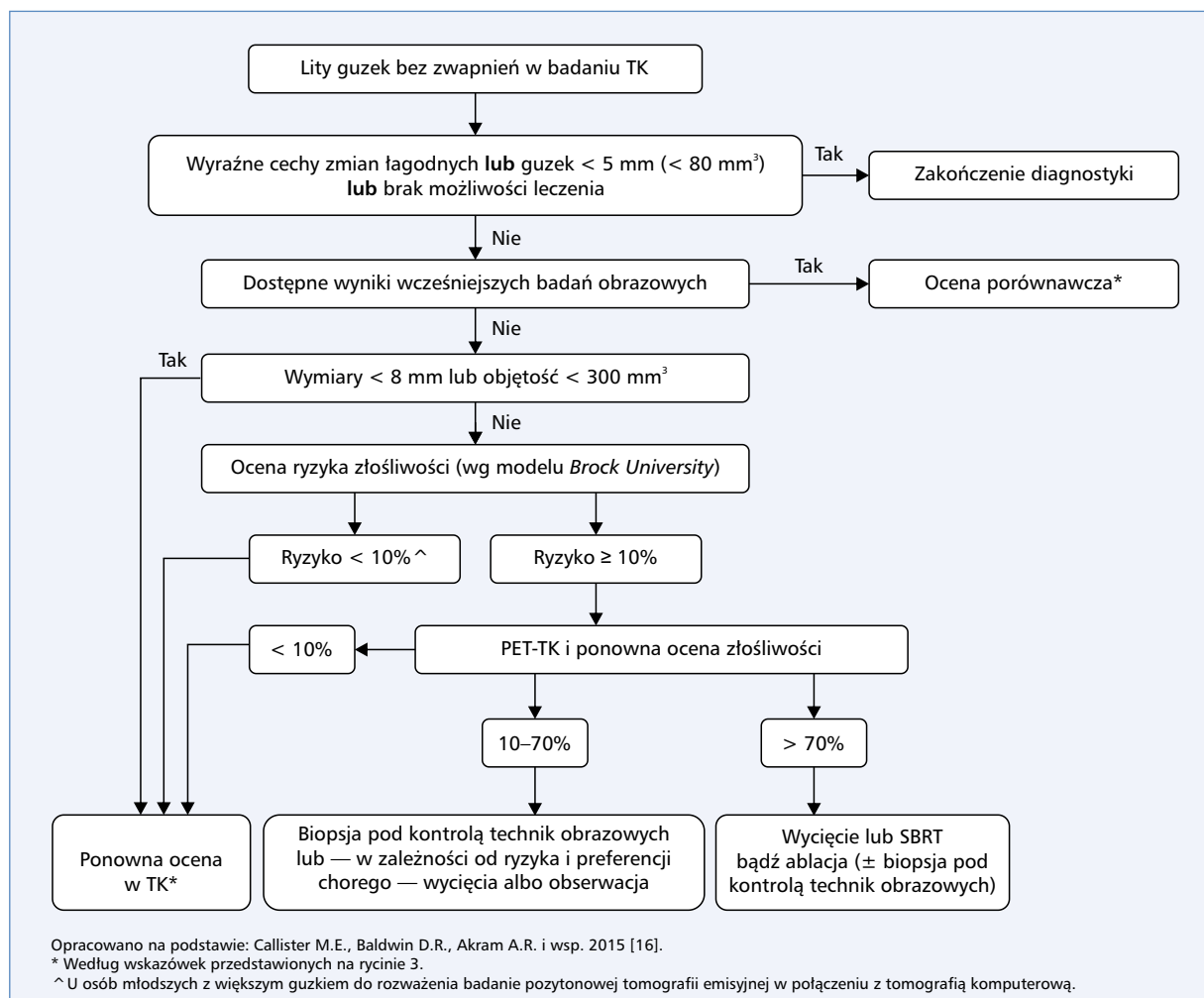
Prawidłowy wynik konwencjonalnego badania RTG nie wyklucza nowotworu umiejscowionego w okolicach o ograniczonej dostępności (np. szczyt płuca lub śródpiersie) bądź obecności małej zmiany wewnątrzskrzelowej. W związku z tym u wszystkich chorych z podejrzanymi objawami należy wykonać badanie TK klatki piersiowej z użyciem podanego dożylnie środka cieniującego (badanie powinno dodatkowo obejmować górną część jamy brzusznej z nadnerczami). W szczególnych sytuacjach (np. guz górnego otworu klatki piersiowej lub zmiana w bezpośrednim sąsiedztwie naczyń) wskazane jest również wykonanie badania rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) klatki piersiowej, które może określić stan okolicznych struktur (np. szczyt płuca, ściana klatki piersiowej, przepona lub duże naczynia).

Ważny problem diagnostyczny stanowi postępowanie u chorych z obecnością w miąższu płucnym pojedynczego guzka o nieokreślonym charakterze i średnicy do 3 cm. Wymienione zmiany często stwierdza się w TK klatki piersiowej wykonanej w ramach badań przesiewowych lub z innych wskazań. W ostatnich latach zostały opublikowane zalecenia różnych towarzystw naukowych, które w szczegółowy sposób opisują zasady diagnostyki pojedynczego guzka w płucu. Do wspomnianych dokumentów należą zalecenia *American College of Chest Physicians* (ACCP) [15], *British Thoracic Society* (BTS) [16] i *Fleischner Society* [17]. Zasadniczym celem rekomendacji jest ocena prawdopodobieństwa złośliwego charakteru zmiany, co determinuje dalsze postępowanie lecznicze. Na potrzeby niniejszego opracowania wykorzystano zasady postępowania opracowane przez BTS [16] (ryc. 2–4). W ocenie prawdopodobieństwa złośliwego charakteru guzka kluczową rolę odgrywają dane kliniczne (np. wiek i narażenie na dym tytoniowy) oraz cechy guzka w badaniu TK (wielkość, struktura radiologiczna i charakterystyka brzegów). Badanie TK pozwala na wyróżnienie guzków litych i innych niż całkowicie lite (guzki o typie matowej szyby z obecnością lub bez obecności komponentu litego) oraz na ocenę obecności i charakterystyki

elementów, które mogą być pomocne w ocenie prawdopodobieństwa złośliwości. Złośliwy charakter sugerować mogą — przykładowo — obecność zmian o charakterze mlecznej szyby (szczególnie z widoczną częścią litą), obecność rozproszonych mikrozwapnień i nieregularne zarysy brzegów guzka (tzw. wieniec promienisty). Z kolei całkowite lub centralne zwapnienie oraz zwapnienia typu popcorn są typowe raczej dla guzków łagodnych. W niektórych przypadkach wskazane jest też wykonanie badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) w połączeniu z TK (PET-TK), które odgrywa istotną rolę w różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych oraz określeniu wskazań do wykonania innych badań lub prowadzenia dalszej obserwacji. Ważną metodą w diagnostyce pojedynczego guzka płuca są kalkulatory (modele) ryzyka złośliwości. Opracowano kilka takich modeli, które wykorzystują różne dane kliniczne i radiologiczne. Do najbardziej znanych należą model *Mayo Clinic* [18, 19] i model *Brock University* [20]. Ostatni z wymienionych został wykorzystany do oceny ryzyka złośliwego charakteru zmiany w zaleceniach BTS. U chorych, u których dodatkowo wykonano badanie PET-TK, zastosowanie znajduje kalkulator uwzględniający jego wynik [21].

Badanie PET-TK jest pomocne w ocenie zasięgu nowotworu przed planowanym leczeniem chirurgicznym oraz radykalnym napromienianiem (największa dokładność diagnostyczna w ocenie stanu układu chłonnego śródpiersia i wykrywaniu przerzutów odległych) [22, 23]. Badanie PET-TK powinno być wykonywane u wszystkich chorych kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego oraz radykalnej radioterapii (RT) lub radiochemioterapii (RCHT). Czynnikiem różnicującym nowotworowy charakter zmian w badaniu PET-TK jest standaryzowana wartość wychwytu (SUV, *standardised uptake value*), która zależy od wielu zmiennych (np. parametrów aparatury). Z tego powodu określenie ostatecznych wniosków wyłącznie na podstawie SUV nie zawsze jest możliwe. Wskazane jest, by każdy zakład przeprowadził analizy zgodności wyników badania PET-TK i patomorfologicznych raportów pooperacyjnych dotyczących stanu węzłów chłonnych. Ze względu na możliwość uzyskania wyników nieprawdziwie dodatnich lub nieprawdziwie ujemnych wyniki badania PET-TK powinny być traktowane z ostrożnością.

Wyniki nieprawdziwie dodatnie (zwłaszcza w zakresie węzłów chłonnych) mogą towarzyszyć chorobom współistniejącym przebiegającym z reakcją zapalną (np. sarkoidoza, gruźlica lub pylica płuc), natomiast nieprawdziwie ujemne mogą w szczególności dotyczyć raków gruczołowych. W przypadku stwierdzenia dodatniego lub wątpliwego wyniku badania PET-TK konieczna jest mikroskopowa weryfikacja stanu węzłów chłonnych za pomocą ultrasonograficznej bronchofiberoskopii śródskrzelowej (EBUS, *endobronchial ultrasound*) lub śródprzełykowej (EUS, *endoscopic ultrasound*) albo mediastinoskopii [22].



Rycina 2. Początkowe postępowanie diagnostyczne u osób z pojedynczym litym guzkiem płuca; PET (positron emission tomography) — pozytonowa tomografia emisyjna; TK — tomografia komputerowa; SBRT (stereotactic body radiation therapy) — radioterapia stereotaktyczna

Badania obrazowe mózgu (najlepiej MR) wykonuje się przed planowanym leczeniem radykalnym (chorzy w stopniach II i III przed resekcją mięszu płucnego oraz chorzy w stopniu III przed skojarzoną radykalną RCHT; pozostali chorzy — jedynie w przypadku obecności podejrzanych objawów). Ocena stanu układu kostnego (scyntygrafia lub RTG) jest wskazana u chorych z objawami sugerującymi przerzuty [23].

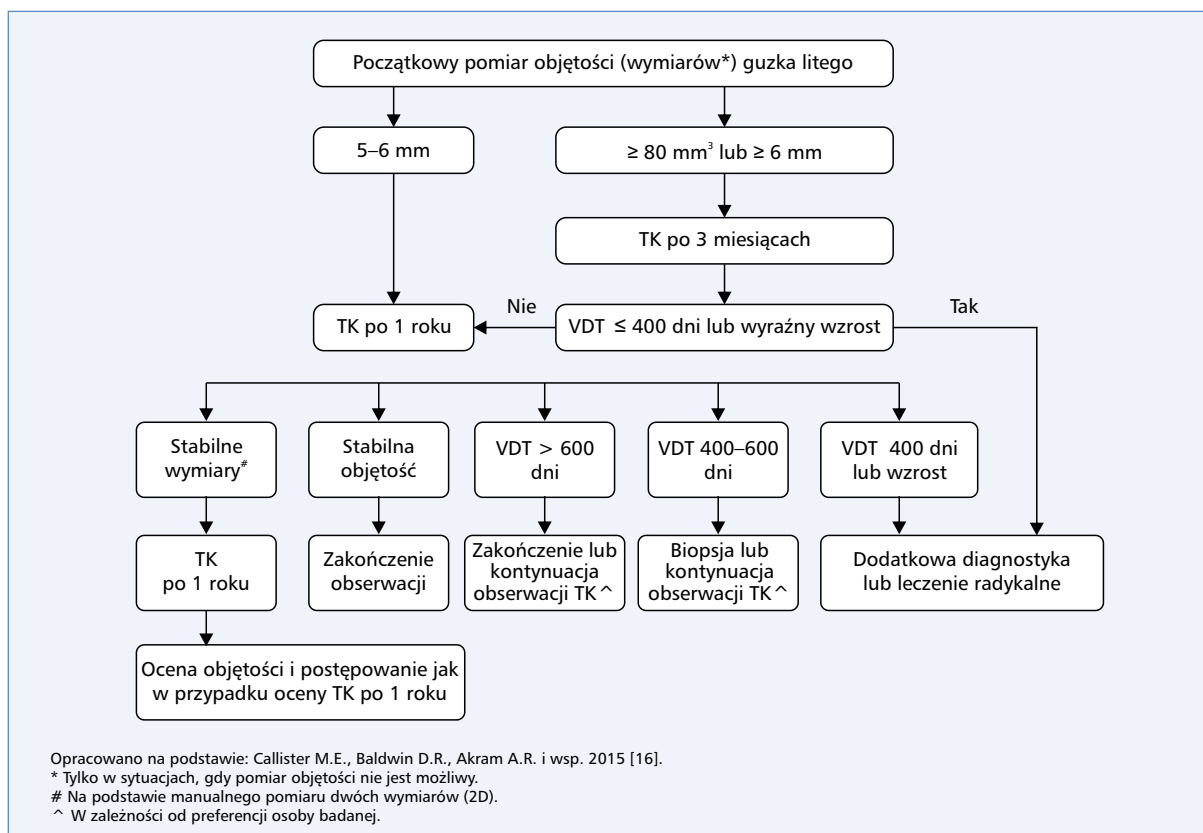
Badania endoskopowe

Badanie bronchofiberoskopowe u osób z podejrzeniem raka płuca:

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

U chorych z obecnością zmian widocznych w świetle oskrzeli należy pobrać przynajmniej 5 wycinków. Zastosowanie wymazu szczoteczkowego i pobranie popłuczyn

oskrzelowych mogą zwiększyć wartość diagnostyczną podstawowej metody biopsyjnej, którą jest biopsja kleszczykowa. Bardzo ważne aspekty badań endoskopowych stanowią adekwatność oceny zmian i skuteczność biopsji. W przypadku zmian wewnątrzoskrzelowych czułość rozpoznania nowotworu na podstawie pobranych bioptatów powinna wynosić co najmniej 80–85% [24]. Zastosowanie EBUS umożliwia skuteczną i bezpieczną biopsję igłową różnych stacji węzłów chłonnych śródpiersia i guzów centralnych położonych pozazskrzelowo. Biopsję aspiracyjną pod kontrolą ultrasonografii (EBUS-TBNA, *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration*) wykonuje się z wykorzystaniem igieł cytologicznych (zwykle 20–22 G) lub — rzadziej — histologicznych (np. 19 G). Zaleca się pobieranie przynajmniej 2 próbek z każdej lokalizacji [24, 25]. Czułość EBUS-TBNA w wykrywaniu nowotworowego zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia wynosi około 80–85%. Biopsja pod kontrolą endosonografii wewnątrzprzełykowej (EUS-FNA, *endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration*) cechuje



Rycina 3. Zalecenia dotyczące oceny zmian wielkości guzka i wyboru dalszego postępowania; TK — tomografia komputerowa; VDT (*volume doubling time*) — czas podwojenia objętości guzka

się nieco mniejszą czułością, jednak łączne zastosowanie EBUS-TBNA i EUS-FNA pozwala osiągnąć czułość diagnostyczną na poziomie 86–95% [25–27].

Wartość diagnostyczna bronchofibroskopii w diagnostyce zmian obwodowych jest istotnie mniejsza. Zastosowanie nowoczesnych technik nawigacyjnych, np. nawigacji elektromagnetycznej (ENB, *electromagnetic navigation bronchoscopy*) i endobronchosonografii z użyciem minisondy radialnej, pozwala jednak uzyskać czułość diagnostyczną na poziomie 70% [28]. Nieco większą czułością (65–90%) cechuje się biopsja igłowa przez ścianę klatki piersiowej (TTNA, *transthoracic needle aspiration*), ale badanie to wiąże się z istotnie większym ryzykiem powikłań w postaci odmy płucnej [28, 29].

Badania laboratoryjne

W ramach wstępnej diagnostyki konieczne jest wykonanie badania morfologii krwi z rozmazem i oznaczenia wskaźników układu krzepnięcia, badań biochemicznych (stężenia w surowicy glukozy, kreatyniny, mocznika, sodu, potasu, wapnia, bilirubiny oraz aktywność transaminaz, fosfatazy zasadowej i LDH), a także badania ogólnego moczu. Inne badania przeprowadza się w zależności od indywidualnych wskazań. W ramach wstępnej diagnostyki, monitorowania przebiegu leczenia i dalszej obserwacji nie zaleca się

oceny markerów surowiczych, np. stężenia antygenu rakowo-ładowego (CEA, *carcinoembryonic antigen*), enolazy swoistej dla neuronów (NSE, *neuron-specific enolase*) czy fragmentów cytokeratyny 19 (CYFRA 21-1) [14, 23].

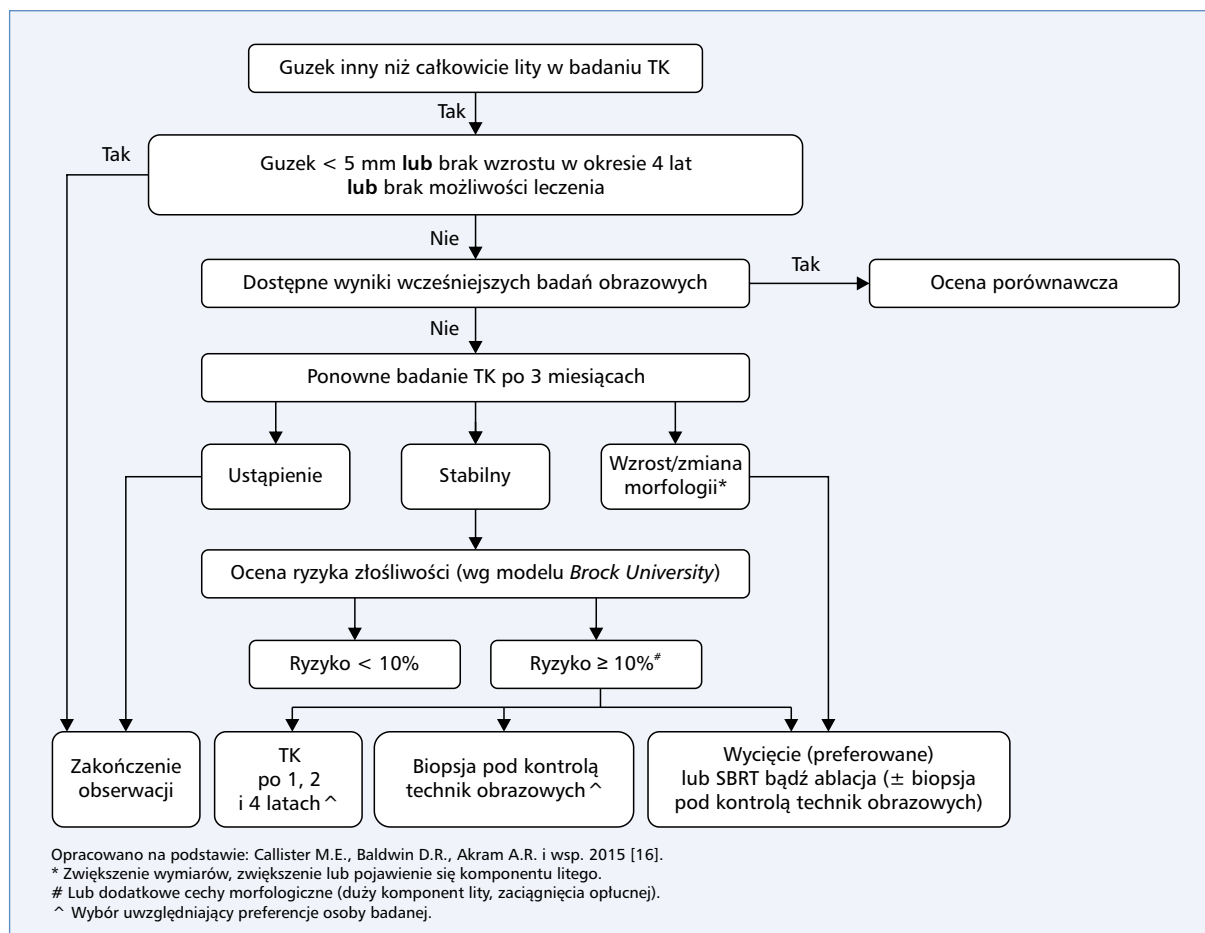
Ocena patomorfologiczna i molekularna

Cele badania patomorfologicznego w diagnostyce raka płuca obejmują ustalenie typu i podtypu histologicznego oraz zasięgu nowotworu, różnicowanie zmian pierwotnych i wtórnych, określenie stanu tzw. marginesów chirurgicznych oraz wykrycie zaburzeń genetycznych o istotnym znaczeniu dla wyboru leczenia systemowego [10].

Podstawowe badania w ramach patomorfologicznej diagnostyki raka płuca obejmują:

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

Ocena patomorfologiczna powinna uwzględniać wykonanie badań IHC w celu określenia typu i podtypu histologicznego raka płuca oraz różnicowanie pierwotnych raków płuca i przerzutów nowotworów o innych umiejscowieniach (w praktyce najczęściej



Rycina 4. Algorytm postępowania u osób z guzkami innymi niż całkowicie lite; TK — tomografia komputerowa; SBRT (*stereotactic body radiation therapy*) — radioterapia stereotaktyczna

raków gruczołowych). Oznaczanie MNE jest wskazane jedynie w przypadku wykrycia morfologicznych cech różnicowania neuroendokrynnego [10].

Należy dążyć do wykonania badania histologicznego materiału tkankowego, którego ocena pozwala dokładnie określić typ i podtyp nowotworu oraz ułatwia rozszerzenie zakresu badań molekularnych (szczególne znaczenie w przypadku wyboru leczenia miejscowego oraz u chorych, którzy nie kwalifikują się do resekcji mięszu płucnego). Odpowiedniej jakości materiałem do badania histologicznego są wycinki z oskrzeli (pobrane za pomocą kleszczyków lub kriosondy), fragmenty pozyskane za pomocą biopsji gruboigłowej przez ścianę klatki piersiowej, a w przypadku zastosowania grubszych igieł także materiał z EBUS-TBNA. Odpowiednia ilość dobrego jakościowo i prawidłowo zabezpieczonego materiału cytologicznego (najlepiej w postaci cytobłoków) umożliwi również wiarygodne ustalenie typu i podtypu nowotworu oraz wykonanie badań molekularnych [10, 12].

W zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji ognisk nowotworowych stosowane są również inne metody

uzyskania materiału do badań histologicznych i cytologicznych, takie jak:

- badanie cytologiczne wysięku opłucnowego i/lub biopsja igłowa opłucnej;
- biopsja igłowa lub chirurgiczna obwodowych węzłów chłonnych;
- biopsja igłowa ogniska przerzutowego;
- mediastinoskopia;
- mediastinotomia;
- torakoskopia;
- torakotomia (po wyczerpaniu wszystkich innych możliwości);
- cytologiczne badanie płwociny (badanie o niskiej czułości, stosowane wyłącznie, gdy nie można uzyskać materiału do badania mikroskopowego inną metodą) [14, 23].

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

Współczesna diagnostyka raka płuca wymaga również wykonania zaawansowanych badań molekularnych. Ocena biomarkerów można przeprowadzić w materiale tkankowym i cytologicznym (np. w aspiracie uzyskanym za pomocą biopsji cienkoigłowej przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela). Niezbędne jest potwierdzenie dostatecznej liczby komórek w badanym preparacie (utkanie nowotworowe powinno stanowić przynajmniej 20%). W przypadku materiału cytologicznego wskazane jest „zatopienie” materiału cytologicznego w bloku parafinowym [10, 12, 13]. Alternatywą dla badania genetycznego z użyciem materiału tkankowego lub cytologicznego jest wykorzystanie do oceny mutacji somatycznych obecnego w osoczu krwi cfDNA, które pochodzi z obumarłych komórek nowotworowych (tzw. biopsja płynna). Negatywny wynik analizy cfDNA nie jest rozstrzygający — zalecane jest wykonanie ponownej biopsji [12, 13].

Podczas kwalifikowania do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i nieokreślonego NDRP należy ocenić w dostępnym materiale obecność istotnych klinicznie pierwotnych mutacji genu *EGFR* (aktywujących i odpowiadających za oporność), które *de novo* występują u odpowiednio 10–15% i 1% chorych. Ocena genu *EGFR* w zakresie eksonów 18.–21. należy przeprowadzać z wykorzystaniem metody o wysokiej czułości i swoistości (najlepiej za pomocą testu certyfikowanego do diagnostyki klinicznej). Test musi wykrywać mutacje w genie *EGFR*, które występują z częstością przynajmniej 1% spośród znanych zaburzeń wymienionego genu. Wskazane jest, żeby laboratoria wykonujące badania genetyczne na potrzeby chorych na raka płuca dysponowały dwiema alternatywnymi metodami identyfikowania zaburzeń genetycznych. W przypadku niepowodzenia leczenia inhibitorami EGFR I lub II generacji wskazane jest ponowne pobranie materiału biologicznego w celu oceny obecności mutacji T790M w genie *EGFR* (mutacja oporności na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR) [12, 13].

U chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka lub nieokreślonego NDRP bez obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* należy przeprowadzić ocenę stanu genów *ALK* i *ROS1* w celu wykrycia rearanżacji, które występują — odpowiednio — u 3–5% i 1% chorych. Obecność rearanżacji genu *ALK* można stwierdzić bezpośrednio metodami fluoroscencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) i sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *new generation sequencing*) lub pośrednio z wykorzystaniem badania ekspresji błonowego białka fuzyjnego ALK metodą IHC. W ocenie rearanżacji genu *ROS1* zalecana jest metoda FISH lub NGS z możliwością wstępnej selekcji za pomocą ekspresji białka fuzyjnego ROS1 metodą IHC. Obecność rearanżacji obu genów lub odpowiednich białek fuzyjnych jest wskazaniem do stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK lub ROS1. Metoda NGS umożliwia jednoczesną ocenę stanu wielu zaburzeń genetycznych, skraca czas wykonania pełnego zakresu badań molekularnych

i znacząco ogranicza zużycie materiału tkankowego. Złożoność i trudności interpretacyjne powodują, że badanie NGS powinno być wykonywane jedynie w laboratoriach o udokumentowanym doświadczeniu w tym zakresie [13].

Zalecana jest równoczesowa ocena istotnych klinicznie biomarkerów przeprowadzona na podstawie jednego skierowania lekarskiego [14].

W przypadku opracowania innych leków ukierunkowanych molekularnie i objęcia ich refundacją zakres badań należy rozszerzyć (np. mutacje w genach *BRAF* i *HER2* oraz rearanżacje genów *MET*, *RET* i *NTRK*) [14]. Wysoką wiarygodność diagnostyki patomorfologicznej z zastosowaniem IHC oraz diagnostyki metodami biologii molekularnej mogą zapewnić wyłącznie laboratoria o odpowiednio udokumentowanym doświadczeniu, posiadające aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla wszystkich testów, regularnie poddawane okresowej zewnętrznej kontroli jakości oraz zapewniające kompleksowość i jednoczesowość wykonywania procedur analitycznych.

Rekomendacje

- Diagnostyka raka płuca w Polsce trwa zdecydowanie zbyt długo. Warunkiem poprawy tej sytuacji jest utworzenie specjalistycznych ośrodków kompleksowej diagnostyki i leczenia.
- U każdego chorego z podejrzeniem raka płuca należy przeprowadzić badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania obrazowe klatki piersiowej (konwencjonalna rentgenografia i tomografia komputerowa; w uzasadnionych sytuacjach — badanie rezonansu magnetycznego) oraz bronchofiberoskopię (IV, A).
- U każdego chorego kwalifikowanego do resekcji mięszu płucnego lub radio(chemio)terapii z intencją radykalną należy wykonać badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (II, A).
- U chorych w stopniach II i III przed planowaną resekcją mięszu płucnego oraz w stopniu III przed radykalną radio(chemio)terapią należy wykonać badanie obrazowe mózgu (II, B).
- Wykonanie innych badań (w tym pozytonowej tomografii emisyjnej) powinno być uzależnione od sytuacji klinicznej i założenia planowanego leczenia (IV, A).
- W ramach diagnostyki raka płuca nie zaleca się oznaczania stężeń markerów surowiczych (II, A).
- W przypadku obecności w mięszu płuca pojedynczego guzka o nieokreślonym charakterze i średnicy do 3 cm należy określić prawdopodobieństwo jego złośliwości i możliwość resekcji z wykorzystaniem badania pozytonowej tomografii emisyjnej. Dalsza diagnostyka inwazyjna powinna być uzależniona od oszacowanego prawdopodobieństwa złośliwości, indywidualnych uwarunkowań i planu leczenia (IV, A).
- Podstawowymi badaniami wykonywanymi w celu uzyskania materiału do określenia rozpoznania patomorfologicznego i charakterystyki molekularnej raka

- płuca są bronchoskopia i biopsja przez ścianę klatki piersiowej, oskrzela lub przełyku (IV, A).
- Wynik badania patomorfologicznego w raku płuca powinien obejmować ustalenie typu i podtypu histologicznego nowotworu, a w przypadku badania pooperacyjnego powinien zawierać rozpoznanie raka płuca (typ i podtyp histologiczny oraz stopień złośliwości), określenie stanu węzłów chłonnych, a także naczyń krwionośnych i chłonnych, ocenę stanu marginesów chirurgicznych i zaawansowania nowotworu według obowiązującej klasyfikacji patomorfologicznej (IV, A).
 - Rozpoznanie patomorfologiczne raka płuca powinno być uzupełnione wynikami badań immunohistochemicznych oraz — w przypadku chorych na zaawansowanego raka płuca — badań genetycznych (obecnie — stan genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1*) w celu wykrycia zaburzeń określających rodzaj leczenia systemowego (I, A).
 - W przypadku niepowodzenia leczenia inhibitorami EGFR I lub II generacji wskazane jest ponowne pobranie materiału biologicznego w celu oceny obecności wtórnej mutacji T790M w genie *EGFR* (I, A).
 - W kwalifikacji chorych na zaawansowanego raka płuca do immunoterapii za pomocą inhibitorów

punktów kontrolnych należy określić ekspresję białka PD-L1 (II, B).

- Rozpoznanie nieokreślonego raka niedrobnokomórkowego płuca można ustalić tylko w sytuacji, kiedy nie ma możliwości uzyskania odpowiedniego materiału do badania (IV, A).

Ocena zaawansowania

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

W ocenie zaawansowania DRP obowiązywała dotychczas uproszczona klasyfikacja, która wyróżniała

Tabela 3. Badania wykonywane w ramach oceny zaawansowania raka płuca

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

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

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

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

Tabela 4. Klasyfikacja TNM w raku płuca (UICC, 2016) [30]

Cecha	Charakterystyka
T	
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych
T1a(mi)	Rak gruczołowy minimalnie inwazyjny — pojedynczy guz — rak gruczołowy ≤ 3 cm, o przeważającym lepidycznym typie wzrostu, z komponentem inwazyjnym ≤ 5 mm w największym wymiarze
T1a	Guz o największym wymiarze 1 cm (również rzadko występujący guz pierwotny szerzący się powierzchownie, każdego wymiaru, którego składowa inwazyjna jest ograniczona do ściany oskrzela, nawet jeśli występuje w oskrzelu głównym)
T1b	Guz o największym wymiarze przekraczającym 1 cm, ale nie większym niż 2 cm
T1c	Guz o największym wymiarze przekraczającym 2 cm, ale nie większym niż 3 cm
T2	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm lub guz z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: <ul style="list-style-type: none"> — zajęcie oskrzela głównego bez zajęcia ostrogi głównej — naciekanie opłucnej trzewnej — towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki, obejmujące zarówno część, jak i całe płuco
T2a	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 4 cm
T2b	Guz o średnicy większej niż 4 cm, ale nie większej niż 5 cm
T3	Guz o średnicy większej niż 5 cm, ale nie większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: <ul style="list-style-type: none"> — ściana klatki piersiowej (w tym guz górnego otworu klatki piersiowej) — nerw przeponowy — osierdzie ścienne lub Guz ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca
T4	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: <ul style="list-style-type: none"> — śródpiersie — przepona — serce — wielkie naczynia — tchawica — nerw krtaniowy wsteczny — przelyk — kręgi — ostroga główna lub Guz każdej wielkości ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca
N	
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołooskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzpłucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
M	
MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej/osierdzia lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia
M1b	Obecność pojedynczego przerzutu odległego w jednym narządzie
M1c	Mnogie przerzuty w jednym narządzie lub przerzuty w różnych narządach

Tabela 5. Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC, 2016) [30]

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

stadium choroby ograniczonej (LD, *limited disease*) lub rozległej (ED, *extensive disease*). Jako chorobę ograniczoną określano nowotwór, który nie przekraczał jednej połowy klatki piersiowej, niezależnie od zajęcia przerzutami węzłowych węzłów chłonnych po stronie zmiany oraz węzłów śródpiersiowych i nadobojczykowych po obu stronach, nie wykluczając obecności wysięku nowotworowego w jamie opłucnej po stronie guza. Obecność ognisk nowotworu poza wymienionym obszarem oznaczała rozpoznanie stadium choroby rozległej. Obecnie w DRP — podobnie jak w NDRP — zaleca się stosowanie klasyfikacji TNM [14].

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

U chorych na raka płuca poddanych wycięciu mięszu płucnego i węzłów chłonnych ostateczny stopień zaawansowania określa się na podstawie badania patomorfologicznego materiału operacyjnego. Określony w ten sposób „patologiczny” stopień zaawansowania (pTNM, *pathological TNM*) jest dokładniejszy i odzwierciedla rokowanie chorych lepiej niż stopień określony klinicznie (cTNM, *clinical TNM*) [30, 31].

Rekomendacje

— Ocenę zaawansowania niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca należy prowadzić z wykorzystaniem zasad i kryteriów obowiązującej klasyfikacji TNM (IV, A).

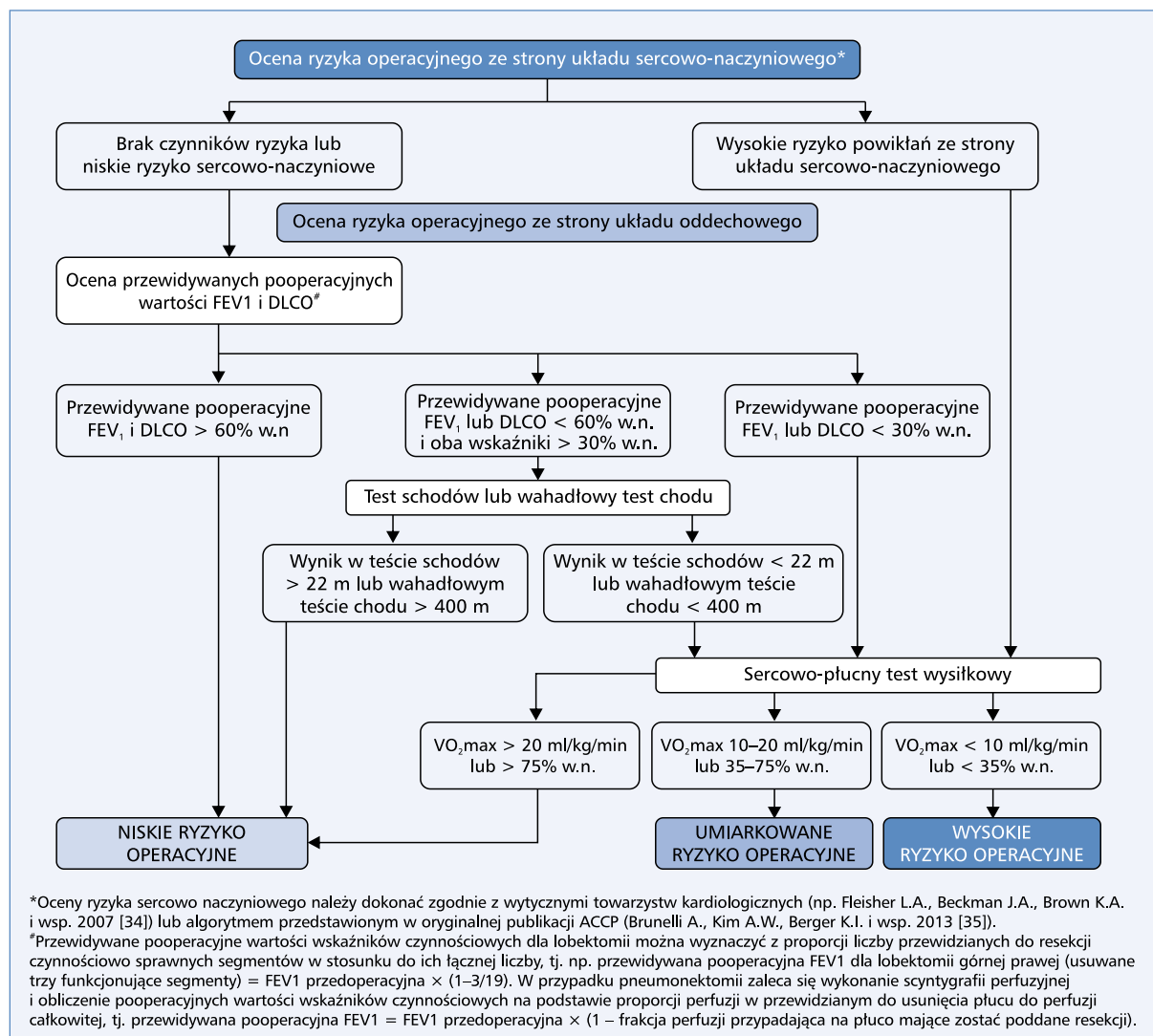
- W przypadku obecności dwóch zmian podejrzanych o nowotwór pierwotny należy prowadzić oddzielną ocenę ich zaawansowania (III, A).
- U chorych na raka płuca z cechami zajęcia śródpiersiowych węzłów chłonnych w badaniach obrazowych podczas kwalifikowania do ewentualnej resekcji mięszu płucnego należy uzyskać patomorfologiczne potwierdzenie charakteru podejrzanych zmian (IV, B).
- U chorych przed planowanym leczeniem o założeniu radykalnym wskazane jest — o ile to możliwe — patomorfologiczne potwierdzenie ewentualnej obecności nowotworu w wykrytych badaniach obrazowymi pojedynczych podejrzanych zmianach umiejscowionych w innych narządach (IV, A).
- U chorych na raka płuca poddanych wycięciu mięszu płucnego i węzłów chłonnych ostateczny stopień zaawansowania określa się na podstawie badania patomorfologicznego materiału operacyjnego (IV, A).

Ocena wydolności układów oddechowego i sercowo-naczyniowego

Przed planowanym leczeniem chirurgicznym oraz radykalną RT lub RCHT należy ocenić ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych oraz określić sprawność wentylacyjną płuc i wymiany gazowej. W oszacowaniu ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych ważną rolę odgrywają wywiad, badanie przedmiotowe, elektrokardiografia oraz — w razie wskazań — echokardiografia, elektrokard-

diografia wysiłkowa i koronarografia. Badaniem oceniającym wentylację płuc jest spirometria, a najważniejszy wskaźnik wykorzystywany w kwalifikacji do zabiegów operacyjnych stanowi natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV_1 , *forced expiratory volume — 1st second*). Zalecaną metodą oceny sprawności wymiany gazowej jest pomiar współczynnika transferu płucnego dla tlenu węgla (TLCO, *lung transfer factor for carbon monoxide*), określanego także jako zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO, *diffusion lung capacity for carbon monoxide*). Wymienione badania należy wykonać u każdego chorego przed planowanym leczeniem chirurgicznym, ponieważ mają decydujące znaczenie dla planowania dalszego postępowania. Wyniki FEV_1 i DLCO można oceniać za pomocą odsetka wartości należnej lub przewidywanej wartości pooperacyjnej wyrażonej odsetkiem wartości należnej [32]. Chorzy

z wartością FEV_1 i TLCO powyżej 80% należnej lub szacowaną wartością pooperacyjną wyższą niż 60% należnej cechują się niskim ryzykiem powikłań okołoperacyjnych i mogą być kwalifikowani do zabiegu bez dodatkowych badań. U chorych z wartościami niższymi konieczne jest przeprowadzenie dodatkowej oceny czynnościowej z wykorzystaniem prostych prób wysiłkowych (test schodów lub wahadłowy test marszowy) bądź pełnego sercowo-płucnego testu wysiłkowego z pomiarem wskaźnika maksymalnego pochłaniania tlenowego (VO_{2max}). W przypadku testu schodów pokonanie wysokości powyżej 22 metrów pozwala wnioskować o niewielkim ryzyku powikłań pooperacyjnych, pokonanie wysokości poniżej 10 metrów wskazuje zaś na duże ryzyko i wymaga bezwzględnie wykonania pełnego sercowo-płucnego testu wysiłkowego [33]. Zalecany algorytm postępowania według ACCP [35] przedstawiono na rycinie 5.



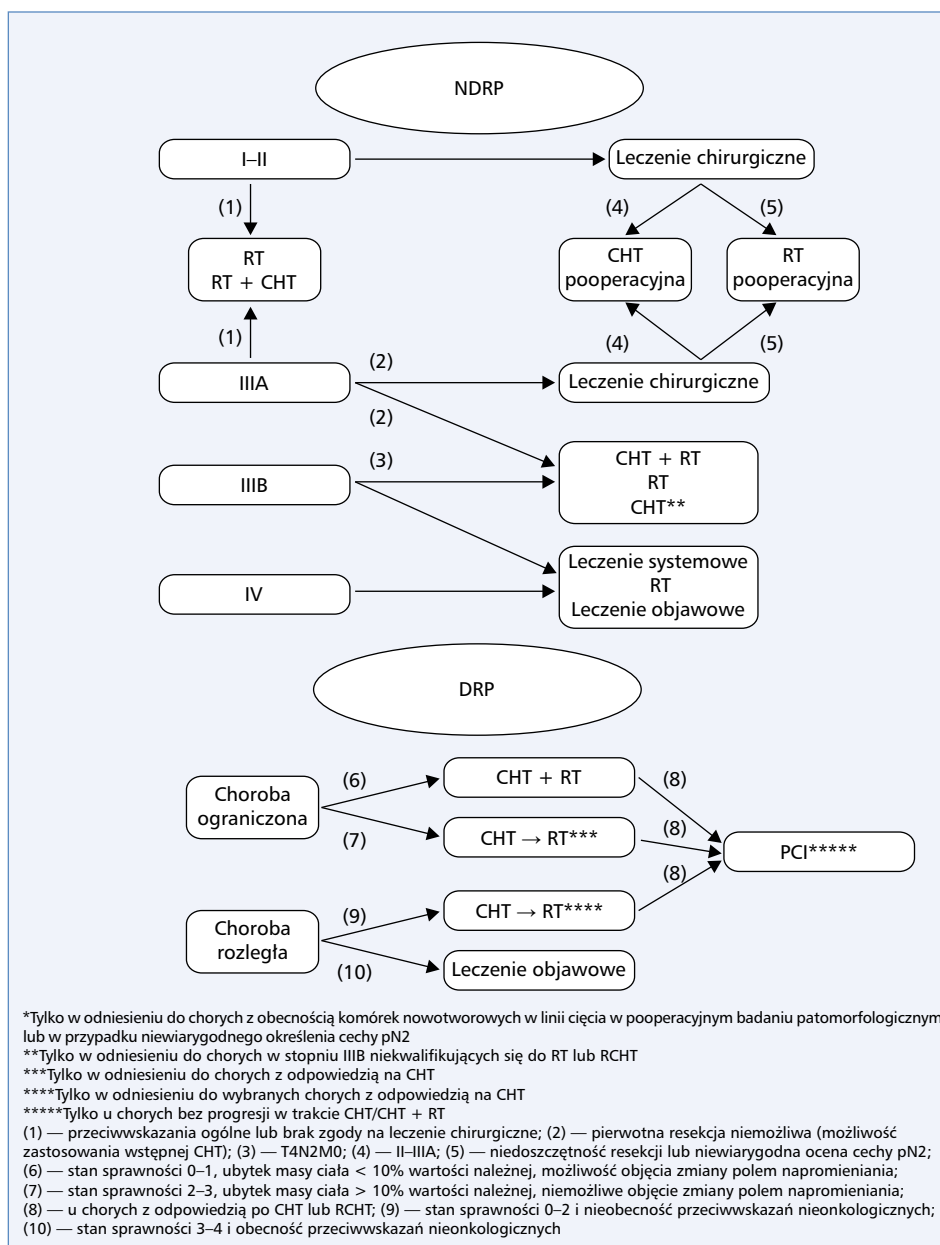
Rycina 5. Algorytm oceny czynnościowej, stratyfikacji ryzyka i kwalifikacji do zabiegów resekcyjnych w raku płuca według American College of Chest Physicians (ACCP) — zmodyfikowany; DLCO (*diffusion lung capacity for carbon monoxide*) — zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; FEV_1 (*forced expiratory volume — 1st second*) — natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; VO_{2max} (*maximal oxygen volume*) — maksymalne pochłanianie tlenu; w.n. — w normie

Rekomendacje

- U chorych na raka płuca przed planowanym leczeniem doszczętnym konieczna jest ocena stanu sprawności oraz wydolności układów sercowo-naczyniowego i oddechowego (III, A).
- U wszystkich chorych na raka płuca przed podjęciem decyzji o leczeniu należy uwzględnić współwystępowanie innych poważnych chorób (III, A).

Leczenie

Leczenie chorych na raka płuca (ogólne zasady przedstawiono na rycinie 6) powinno być zaplanowane przez zespół wielospecjalistyczny (torakochirurg, specjalista radioterapii, onkolog kliniczny, pneumonolog, radiodiagnosta i patomorfolog) i prowadzone w ośrodkach mających dostęp do obowiązujących współcześnie metod



Rycina 6. Zasady leczenia pierwotnego chorych na raka płuca. CHT — chemioterapia; CHT + RT — radiochemioterapia; PCI (*prophylactic cranial irradiation*) — elektryczne napromienianie mózgowia u chorych z odpowiedzią po RCHT lub CHT; RT — radioterapia

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniach I–II oraz IIIA (chorzy potencjalnie kwalifikujący się do resekcji)

Leczenie chirurgiczne

U chorych na NDRP w stopniach I i II oraz u wybranych chorych w stopniu IIIA (bez cechy N2) leczeniem z wyboru jest doszczętna resekcja mięszu płucnego [36]. W przypadku cechy N1 przed zakwalifikowaniem do resekcji konieczne jest wykluczenie cechy N2 za pomocą EBUS/EUS lub mediastinoskopii. U chorych w stopniu IIIA z obecnością cechy N2 wyniki pierwotnego leczenia chirurgicznego są złe — resekcję mięszu płucnego można rozważać jedynie u wybranych chorych pod warunkiem zastosowania wstępnej chemioterapii (CHT) i uzyskania całkowitej odpowiedzi w obrębie węzłów chłonnych, potwierdzonej w badaniu PET-TK i mediastinoskopii [37, 38].

U chorych, którzy kwalifikują się do resekcji, metodą z wyboru jest lobektomia. Pneumonektomię wykonuje się wyłącznie w sytuacji, gdy lobektomia nie zapewnia doszczętności wycięcia. Obu zabiegom rutynowo towarzyszy usunięcie węzłów chłonnych wnąki po stronie zmiany i węzłów śródpiersia [36, 39]. Materiał pooperacyjny powinien zawierać przynajmniej 6 węzłów chłonnych z grup N1 (3 grupy węzłowe) i N2 (3 grupy węzłowe; zawsze węzły rozwidlenia tchawicy). Wpływ rozległości limfadenektomii na wyniki leczenia chirurgicznego nie został ostatecznie ustalony, ale bardziej rozległe wycięcie układu chłonnego pozwala na pełniejsze określenie pooperacyjnego zaawansowania nowotworu i ułatwia kwalifikację do leczenia uzupełniającego [36, 38, 39]. U chorych w I stopniu oraz niektórych w II stopniu zaawansowania zalecaną metodą leczenia jest lobektomia wideotorakoskopowa [40, 41]. Resekcja bardziej ograniczona (segmentektomia anatomiczna) ma uzasadnienie jedynie u chorych z istotnym ograniczeniem rezerw oddechowych oraz w przypadku gruczolakoraka *in situ* lub minimalnie inwazyjnego [42].

Jeżeli wykonanie resekcji nie jest możliwe z powodu istotnych przeciwwskazań medycznych lub niewyrażenia zgody przez chorego, należy rozważyć zastosowanie radykalnej RT lub RCHT z użyciem nowoczesnych technik planowania na podstawie PET-TK (modulacja intensywności dawki, uwzględnienie ruchomości oddechowej, napromienianie na podstawie bieżącego obrazowania) w dawce 60–66 Gy (dawki frakcyjne 2,0 Gy). Leczenie to można zastosować u chorych w dobrym stanie sprawności i bez istotnego ograniczenia wydolności od-

dechowo-krażeniowej. U chorych z guzem obwodowym o niewielkich wymiarach (T1 lub T2) i bez przerzutów w węzłach chłonnych wykrytych w badaniach obrazowych (PET-TK), którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego z powodu ograniczonej wydolności układu oddechowego i/lub sercowo-naczyniowego, postępowaniem z wyboru jest stereotaktyczna RT, która pozwala uzyskać odsetek wyleczeń miejscowych zbliżony do wyników leczenia chirurgicznego. Rola stereotaktycznej RT w guzach zlokalizowanych przywędkowo jest nadal przedmiotem badań [43].

Metody ablacyjne (np. termoablacja lub krioablacja) u chorych z ograniczeniem wydolności oddechowo-krażeniowej mogą być rozważane jedynie po wykluczeniu możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego oraz radioterapii.

Radioterapia pooperacyjna

Wyniki metaanalizy badań z losowym doбором chorych wykazały, że u chorych z cechą pN0 lub pN1 pooperacyjna RT może pogorszyć wyniki leczenia, a u chorych w stopniu pIIIA zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotów miejscowych i w niewielkim stopniu wydłuża czas całkowitego przeżycia [44]. Głównymi ograniczeniami wspomnianej metaanalizy są suboptymalne techniki RT stosowane we wcześniejszych badaniach klinicznych oraz nieodpowiedni dobór chorych. Wprawdzie wyniki kolejnej metaanalizy badań z losowym doбором chorych sugerują korzystny wpływ nowoczesnej pooperacyjnej RT w odniesieniu do kontroli miejscowej i czasu przeżycia w stopniu zaawansowania pIII [45, 46], ale wyniki badania LungART wskazują, że pooperacyjna RT u chorych w stopniu zaawansowania pIIIA z cechą pN2 nie ma uzasadnienia [47].

Uzupełniająca RT jest wskazana w przypadku stwierdzenia obecności komórek nowotworowych w linii cięcia w pooperacyjnym badaniu histologicznym, nie jest natomiast zalecana po doszczętnym wycięciu nowotworu (margines chirurgiczny wolny od nowotworu — cecha R0) i w przypadku obecności cech pN0 lub pN1, pod warunkiem wiarygodnego oznaczenia cechy pN. W uzupełniającej RT stosuje się dawki 60–66 Gy (dawka frakcyjna 2,0 Gy dziennie z frakcjonowaniem konwencjonalnym i przy użyciu wiązki megawoltowej 4–15 MeV). Leczenie powinno się rozpocząć w ciągu 6 tygodni od operacji [42].

Chemioterapia pooperacyjna

Wyniki metaanalizy badań z losowym doбором chorych wskazują, że zastosowanie CHT pooperacyjnej poprawia pięcioletnie przeżycie o około 5% [48]. Znamienne korzyści z zastosowania uzupełniającej CHT dotyczą wyłącznie chorych w stopniach II i IIIA (w tym również chorych poddanych pooperacyjnej RT), nie są natomiast związane z pcią i wiekiem oraz histologicznym typem nowotworu. U chorych w I stopniu CHT uzupełniająca nie poprawia rokowania.

Pooperacyjna CHT powinna obejmować 3–4 cykle schematu złożonego z cisplatyny w dawce 80–100 mg/m² w dniu 1. w skojarzeniu z winorelbina w dawce 25–30 mg/m² w dniach 1. i 8. (częstotliwość co 3 tygodnie) [48]. Pooperacyjną CHT można stosować jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, którzy osiągnęli pełną rekonwalescencję po operacji oraz nie mają istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań klinicznych. Ryzyko działań niepożądanych podczas CHT pooperacyjnej jest wyższe u chorych powyżej 70. roku życia oraz poddanych pneumonektomii. W przypadku współwystępujących wskazań do pooperacyjnej RT można ją rozpocząć równocześnie z CHT. Przydatność oceny molekularnych czynników rokowniczych i predykcyjnych w kwalifikowaniu do CHT pooperacyjnej nie została dotychczas udowodniona [12].

W badaniu III fazy ADAURA porównano wartość pooperacyjnego leczenia ozymertynibem trwającego 3 lata i stosowania placebo u chorych na NDRP w stopniach IB–IIIA z mutacją aktywującą w genie *EGFR* (delecja w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21.), którzy przebyli resekcyjną miąższu płucnego (dopuszczalne było stosowanie CHT, którą otrzymało 60% chorych). U chorych w stopniach zaawansowania II i IIIA wykazano zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 60%. Względne ryzyko nawrotu choroby lub zgonu u chorych stosujących ozymertynib w stopniach II i IIIA było mniejsze o 83%, podczas gdy w całej badanej populacji (zaawansowanie IB–IIIA) — o 80%. Korzyści były niezależne od zastosowania CHT uzupełniającej. Działania niepożądane w grupie chorych otrzymujących ozymertynib występowały nieznacznie częściej, co nie wpłynęło na pogorszenie jakości życia [49]. W przypadku pozytywnej decyzji rejestracyjnej wyniki badania ADAURA będą uzasadnieniem dla wykonywania badań stanu genu *EGFR* u chorych poddawanych resekcyjnej miąższu płucnego.

Rehabilitacja pooperacyjna

Pooperacyjna rehabilitacja zwiększa wydolność fizyczną, siłę mięśni oraz łagodzi objawy zmęczenia, duszności i depresji chorych po resekcyjnej miąższu płucnego. Jest bezpiecznym sposobem postępowania, który skraca czas pobytu w szpitalu i zmniejsza częstość płucnych powikłań pooperacyjnych [50, 51]

Program pooperacyjnej rehabilitacji powinien uwzględniać fizjoterapię klatki piersiowej, ćwiczenia tlenowe i oporowe oraz trening mięśni wdechowych i ćwiczenia oddechowe. Ćwiczenia tlenowe — wykonywane 3 razy w tygodniu na poziomie 50–70% rezerwy tętna (różnica między maksymalnym tętnem wysiłkowym i tętnem spoczynkowym) — uzupełnione treningiem oporowym są bezpieczne i przyczyniają się do wzrostu wydolności oraz zmniejszenia ryzyka przedwczesnej śmierci. Konieczne są dalsze badania, dotyczące kwalifikacji chorych oraz programu, czasu

trwania i częstotliwości rehabilitacji pooperacyjnej, jak również jej wpływu na częstość powikłań i zgonów w okresie pooperacyjnym [50].

Leczenie przedoperacyjne

W dotychczasowych badaniach CHT przedoperacyjną stosowano głównie u wybranych chorych w stopniu zaawansowania IIIA z cechą pN2, przy czym optymalna strategia leczenia nie została ostatecznie określona. W metaanalizie wyników badań z randomizacją, obejmującej 2385 chorych w stopniach zaawansowania IB–IIIA, stwierdzono zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 13%, co odpowiada bezwzględnej różnicy w przeżyciach pięcioletnich wynoszącej 5% (różnica znamionna) na korzyść przedoperacyjnej CHT w porównaniu z leczeniem wyłącznie chirurgicznym [52].

Przedoperacyjną CHT można rozważyć u chorych w stopniu zaawansowania pIIIA, u których istnieje możliwość przeprowadzenia lobektomii (wykonanie pneumonektomii nie wydłuża przeżycia w porównaniu z leczeniem zachowawczym), zawsze na podstawie decyzji zespołu wielodyscyplinarnego, po wiarygodnym określeniu stanu węzłów chłonnych śródpiersia (badania obrazowe i morfologiczne — cecha pN2). Leczenie obejmuje 2–3 cykle CHT z zastosowaniem schematu złożonego z cisplatyny w połączeniu z winorelbina, gemcytabiną, paklitaksellem, docetaksellem lub pemetreksedem. Konieczne jest staranne monitorowanie odpowiedzi i tolerancji. Leczenie chirurgiczne można przeprowadzić po ustąpieniu toksyczności hematologicznej, po około 3-tygodniowej przerwie od podania ostatniego cyklu CHT. Warunkiem zakwalifikowania do resekcyjnej jest uzyskanie potwierdzonej histologicznie lub w badaniu PET-TK całkowitej odpowiedzi w węzłach chłonnych śródpiersia [42, 52].

Przedoperacyjna RT lub RCHT w większości sytuacji klinicznych nie poprawia wyników. Zastosowanie RCHT jest uzasadnione jedynie u chorych z rozpoznaniem raka górnego otworu klatki piersiowej (tzw. guz Pancoasta), u których CHT (2 cykle schematu zawierającego cisplatynę w połączeniu z drugim lekiem) zastosowana równocześnie z RT (dawka 50–60 Gy) w większości przypadków umożliwia wykonanie doszczętnej resekcyjnej. Zabieg chirurgiczny należy przeprowadzić po upływie 4–6 tygodni od zakończenia RCHT [4, 53].

Rehabilitacja przedoperacyjna

Istotne znaczenie w obniżeniu ryzyka powikłań pooperacyjnych oraz skróceniu pobytu w szpitalu chorych z rozpoznaniem raka płuca ma rehabilitacja przedoperacyjna (zwłaszcza u chorych z współistnieniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc), która poprawia sprawność oraz wydolność fizyczną chorych kwalifikowanych do resekcyjnej miąższu płucnego [54].

Rehabilitacja przedoperacyjna powinna obejmować fizjoterapię klatki piersiowej, trening mięśni wdechowych oraz ćwiczenia tlenowe i oporowe z umiarkowaną

lub wysoką intensywnością. Najczęściej zalecany jest 4-tygodniowy program rehabilitacji, który obejmuje zajęcia trwające od 10 do 45 minut prowadzone 3–5 razy w tygodniu. Konieczne są dalsze badania, dotyczące kwalifikowania chorych oraz programu, czasu trwania i częstotliwości rehabilitacji przedoperacyjnej, jak również jej wpływu na częstość powikłań i zgonów w okresie pooperacyjnym [55, 56].

Rekomendacje

- Resekcja mięszu płucnego z usunięciem węzłów chłonnych wneki i śródpiersia jest postępowaniem z wyboru u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach I–II i IIIA z cechą N1 (I, A).
- Preferowaną metodą resekcji mięszu płucnego jest lobektomia. Pneumonektomię można wykonać wyłącznie w sytuacji, kiedy lobektomia nie zapewni doszczętności resekcji (II, A).
- U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu I i u części chorych w stopniu II zalecaną metodą jest lobektomia wideotorakoskopowa (I, A).
- U chorych z rozpoznaniem raka płuca przed planowanym leczeniem chirurgicznym konieczna jest rehabilitacja (II, A).
- U chorych po resekcji mięszu płucnego niezbędna jest wczesna rehabilitacja (II, A).
- U chorych na położonego obwodowo niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą T1 lub T2 i bez przerzutów w węzłach chłonnych, którzy nie kwalifikują się do resekcji z powodu niewydolności oddechowej lub krążeniowej, postępowaniem z wyboru jest radioterapia stereotaktyczna (II, A).
- W przypadku chorych w stopniach I–IIIA, którzy nie kwalifikują się do resekcji oraz radioterapii stereotaktycznej, należy stosować radykalną radioterapię lub radiochemioterapię (II, A).
- Pooperacyjna radioterapia uzupełniająca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą pN0, pN1 lub pN2 nie jest uzasadniona (I, A) z wyjątkiem chorych po niedoszczętniej resekcji (III, B).
- Radioterapię pooperacyjną należy rozpocząć w ciągu 6 tygodni od operacji; można ją rozpocząć równocześnie z chemioterapią (III, B).
- Chemioterapia pooperacyjna (cisplatyna i winorelbina — 3–4 cykle) u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jest zalecana w stopniach zaawansowania pII i pIII (I, A).
- Chemioterapię przedoperacyjną (schematy zawierające 2 leki; w tym cisplatyna) można zastosować u wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA z cechą pN2 (I, B).
- Warunkiem zakwalifikowania do leczenia chirurgicznego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą N2 jest uzyskanie całkowitej odpowiedzi na chemioterapię, potwierdzone w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej lub mediastinoskopii (II, B).

- U chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca o umiejscowieniu w górnym otworze klatki piersiowej, kwalifikujących się potencjalnie do leczenia operacyjnego, należy zastosować przedoperacyjną radioterapię lub radiochemioterapię (II, A).

Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniach IIIA (chorzy niekwalifikujący się do resekcji) oraz IIIB

Chorzy z rozpoznaniem NDRP w stopniu zaawansowania IIIA, u których nie można wykonać doszczętniej resekcji z powodu zaawansowania nowotworu lub z innych przyczyn, oraz chorzy w stopniu IIIB powinni otrzymać RCHT lub RT. Pierwotne leczenie chirurgiczne — według zasad postępowania u chorych w stopniach II–IIIA — można rozważać u wybranych chorych w stopniach T4N0 lub T4N1, natomiast chorzy w stopniach T1–3N3 i T4N2–N3 nie kwalifikują się do resekcji i w tej grupie metodą z wyboru jest RT lub RCHT [42, 53, 57]. Wspomniane różnice w postępowaniu uzasadniają prowadzenie pełnej diagnostyki w celu oceny stanu węzłów chłonnych grup N2 i N3. Obecność płynu w jamie opłucnej lub osierdziu (potwierdzona badaniem cytologicznym materiału uzyskanego za pomocą punkcji lub torakoskopii) kwalifikuje obecnie nowotwór do stopnia M1 i stanowi wskazanie do leczenia według zasad obowiązujących w chorobie uogólnionej.

Wyniki metaanalizy badań z losowym doбором chorych wskazują, że skojarzenie RT z CHT jest skuteczniejsze w porównaniu z wyłączną RT, a równoczesna RCHT ma większą wartość niż sekwencyjne stosowanie obu metod, jednak kosztem większego ryzyka ostrego zapalenia przełyku (w mniejszym stopniu — pneumotoksyczności i mielotoksyczności) [58]. Jednoczesną RCHT można stosować w wyspecjalizowanych ośrodkach posiadających możliwości leczenia powikłań. Radiochemioterapię — szczególnie równoczesną — można zastosować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności, bez znacznego (powyżej 10% wartości należnej) ubytku masy ciała, z ograniczoną masą nowotworu i odpowiednią wydolnością oddechową [42, 57]. U części chorych, którzy nie kwalifikują się do jednoczesnej RCHT (np. z powodu zbyt rozległego nowotworu), można rozważyć zastosowanie 2–4 cykli CHT poprzedzających RT, przy czym konieczne jest monitorowanie odpowiedzi na wstępne leczenie systemowe. U wybranych chorych w wieku powyżej 70 lat, w bardzo dobrym stanie sprawności, z prawidłową wydolnością krążeniowo-oddechową oraz bez poważnych chorób współwystępujących, można zastosować sekwencyjną CHT i RT [59]. Napromienianie należy rozpocząć w ciągu 2–3 tygodni od zakończenia CHT (dłuższy odstęp zmniejsza efekt wstępnej CHT). W przypadku wystąpienia progresji w trakcie CHT należy ją zakończyć i niezwłocznie rozpocząć RT.

Stosowanie CHT przed jednoczesną RCHT lub po niej (leczenie indukujące bądź konsolidujące) nie

poprawia wyników, wiąże się natomiast z nasileniem działań niepożądanych i nie jest zalecane [42, 53, 57]. Wyniki badania III fazy PACIFIC wykazały, że konsolidujące stosowanie immunoterapii durwalumabem, monoklonalnym przeciwciałem blokującym ligand receptora PD-1 (inhibitor PD-L1), u chorych na NDRP w stopniu III z obiektywną odpowiedzią lub stabilizacją zmian uzyskaną w następstwie równoczesnej RCHT zmniejsza o 48% względne ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu z placebo (mediany czasu przeżycia wolnego od progresji — odpowiednio — 17 i 6 miesięcy) oraz istotnie wydłuża czas przeżycia całkowitego (zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 29%; mediany — 47 miesięcy dla durwalumabu i 29 miesięcy dla placebo; przeżycie 4-letnie — odpowiednio 50% i 36%). Częstość poważnych działań niepożądanych była podobna w obu grupach chorych [60].

W radykalnej RT (wyłącznej lub w skojarzeniu z CHT) stosuje się dawkę 60–66 Gy przy użyciu wiązki fotonów o wysokiej energii z konwencjonalnym frakcjonowaniem (2,0 Gy dziennie) i konformalnym planowaniem [53, 57]. Zwiększenie dawki powyżej 66 Gy nie przynosi korzyści klinicznej [57]. Napromieniana objętość powinna obejmować obszar guza pierwotnego oraz zajętych węzłów chłonnych wneki i śródpiersia. Zalecane jest stosowanie nowoczesnych technik RT (planowanie na podstawie badania PET-TK, modulacja intensywności dawki, uwzględnienie ruchomości oddechowej, napromienianie na podstawie bieżącego obrazowania). Napromienianie niezajętych grup węzłowych, w tym zwłaszcza przeciwległych węzłów śródpiersiowych i nadobojczykowych, nie poprawia skuteczności i zwiększa toksyczność leczenia.

Przeciwwskazaniami do radykalnej RT lub RCHT są: upośledzony stan sprawności (stopień 2. lub wyższy według skali WHO), obecność płynu w jamie opłucnej, czynne zakażenie, ubytek masy ciała powyżej 10% w ciągu 3 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia oraz współwystępowanie innych poważnych chorób (np. nasilona niewydolność układu sercowo-naczyniowego lub oddechowego, niedawno przebyty zawał serca lub udar mózgu, niewydolność nerek). W wymienionych sytuacjach znajduje zastosowanie paliatywna RT lub CHT [42, 57].

W ramach równoczesnej RCHT (postępowanie z wyboru) stosuje się cisplatinę (75–80 mg/m² — dzień 1.) w skojarzeniu z etopozydem (100–120 mg/m² — dzień 1., 2. i 3.) lub winorelbina (25 mg/m² — dzień 1. i 8.), a u chorych na raka niepłaskonabłonkowego — cisplatinę (75 mg/m² — dzień 1.) w skojarzeniu z pemetrekselem (500 mg/m² — dzień 1.). W przypadku sekwencyjnej RCHT można zastosować schematy złożone z cisplatiną i jednego spośród wyżej wymienionych leków lub taksoidu (docetaksel w dawce 75 mg/m² — dzień 1. lub paklitaksel w dawce 200 mg/m² — dzień 1.). U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatinę można zastosować karboplatinę (AUC 6 — dzień 1.)

w skojarzeniu z wymienionymi lekami. Kolejne cykle CHT w ramach sekwencyjnej i jednoczesnej RCHT należy powtarzać w odstępach 21-dniowych [42, 53, 57].

U chorych z przeciwwskazaniami do RCHT można zastosować wyłączną radykalną RT w dawce 60–66 Gy (30–33 frakcje). Alternatywą jest hipofrakcjonowana RT w schemacie 66 Gy/24 frakcje [42, 53]. Przeprowadzona ostatnio analiza badań z doбором losowym wskazuje jednak, że warunkiem korzyści z zastosowania hipofrakcjonowanej RT w skojarzeniu z CHT u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnej RT, są dobry stan sprawności i przewidywany przynajmniej 3-miesięczny czas przeżycia [61]. Decyzję o wyborze schematu frakcjonowania należy podjąć na podstawie indywidualnej oceny ryzyka powikłań popromiennych.

Rekomendacje

- Leczenie chirurgiczne (pierwotne lub poprzedzone wstępną chemioterapią) można rozważać wyłącznie u wybranych chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (II, B).
- Leczeniem z wyboru chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca jest radykalna radiochemioterapia lub — w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii — wyłączna radioterapia (w obu sytuacjach dawka 60–66 Gy, z objęciem guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych wneki i śródpiersia po stronie guza) (I, A).
- U chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca umiejscowionego w górnym otworze klatki piersiowej resekcja powinna być poprzedzona radiochemioterapią, a jeśli resekcja jest niemożliwa, powinni oni otrzymać wyłączną radiochemioterapię (III, A).
- U chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca postępowaniem z wyboru jest jednoczesna radioterapia i chemioterapia, natomiast leczenie sekwencyjne jest dopuszczalne tylko w przypadku uzasadnionego klinicznie braku możliwości równoczesnego zastosowania obu metod (I, A).
- Schematy chemioterapii stosowanej w ramach skojarzonej radiochemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca powinny zawierać cisplatinę (I, A).
- Nie ma uzasadnienia stosowanie konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii (I, A).
- U chorych z odpowiedzią lub stabilizacją po zakończeniu równoczesnej radiochemioterapii wskazane jest stosowanie konsolidującej immunoterapii durwalumabem (I, A).

Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniu IV

Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie CHT,

leków ukierunkowanych molekularnie (np. z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych EGFR i ALK lub ROS1), immunoterapii lub immunochemioterapii, paliatywnej RT lub jedynie leczenia objawowego. W leczeniu chorych na uogólnionego NDRP w Polsce obecnie dostępne są inhibitory EGFR (afatynib, erlotynib, gefitynib i ozymertynib), inhibitory ALK (alektynib, brygatynib, cerytynib i kryzotynib) i ROS1 (kryzotynib) oraz inhibitory PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) lub PD-L1 (atezolizumab). Wybór metody leczenia systemowego zależy od typu histologicznego (raki niepłaskonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy), cech molekularnych nowotworu i wskazań rejestracyjnych. U chorych z aktywnymi zaburzeniami molekularnymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane. W wyborze leczenia należy uwzględnić wiek i stan sprawności chorych oraz obecność chorób współwystępujących. W przypadku raków niepłaskonabłonkowych należy określić ewentualną obecność mutacji pierwotnych (aktywnych i odpowiedzialnych za oporność) w eksonach 18.–21. genu *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*. Wymienione oznaczenia najlepiej wykonać w ramach jednego zlecenia lekarskiego. Określenie ekspresji PD-L1 za pomocą walidowanej metody IHC — w celu kwalifikowania chorych na raki płaskonabłonkowe i niepłaskonabłonkowe do immunoterapii — można przeprowadzić przy wykorzystaniu materiału tkankowego lub komórkowego (w przypadku rozpoznania raków niepłaskonabłonkowych powinno być ono poprzedzone oceną stanu genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1*). Jeżeli w przypadku nawrotu nowotworu nie można ocenić w archiwalnym materiale z guza, wskazane jest wykonanie ponownej biopsji. U chorych z progresją w trakcie leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR konieczne jest ponowne pobranie materiału do badań molekularnych w celu oceny mechanizmu oporności (ewentualna obecność mutacji T790M). W pierwszej kolejności zaleca się przeprowadzenie oceny obecności wymienionej mutacji w cfDNA, a w przypadku uzyskania ujemnego wyniku biopsji płynnej wskazane jest wykonanie ponownej biopsji wycinkowej lub igłowej. Przy wyborze postępowania należy uwzględnić preferencje chorego. U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu lub w mózgu — na podstawie decyzji zespołu wielodyscyplinarnego — można rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego obejmującego wycięcie ogniska pierwotnego i przerzutowego.

Pierwsza linia leczenia systemowego

Chemioterapia

Wydłużenie czasu przeżycia i poprawę jakości życia pod wpływem paliatywnej CHT u chorych na zaawansowanego NDRP wykazano w licznych badaniach z losowym doborem chorych oraz w metaanalizach [62, 63].

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

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

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

W zaawansowanym NDRP stosuje się CHT zawierającą cisplatynę (75–80 mg/m² dożylnie — dzień 1.) w skojarzeniu z jednym spośród następujących leków: etopozyd (100–120 mg/m² dożylnie — dzień 1., 2. i 3.), winorelbina (30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 8. lub 30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 60 mg/m² doustnie — dzień 8. lub 60 mg/m² doustnie — dzień 1. i 8.), gemcytabina (1000 mg/m² — dzień 1. i 8.), docetaksel (75 mg/m² — dzień 1.), paklitaksel (200 mg/m² — dzień 1.) lub pemetrekse (500 mg/m² — dzień 1.), przy czym w skojarzeniu z pemetreksem zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² (1. dzień cyklu). Wyniki metaanaliz badań z losowym doborem chorych wykazały, że schematy zawierające cisplatynę w porównaniu z karboplatiną (szczególnie w skojarzeniu z taksoidami i gemcytabiną) pozwalają uzyskać dłuższy czas przeżycia całkowitego [64, 65]. Zastosowanie karboplatyny (AUC 5–6 — dzień 1.) w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważać jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny (gemcytabina i pemetrekse są zarejestrowane wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną).

U chorych na NDRP o histologii innej niż z przewagą raka płaskonabłonkowego skojarzenie cisplatyny z pemetreksem jest skuteczniejsze od innych schematów CHT [66].

Chorzy w wieku powyżej 70 lat i w dobrym stanie sprawności (stopnie 0.–1. w skali WHO) mogą otrzymywać CHT wielolekową [67].

Schematy bez pochodnych platyny można rozważać jedynie w sytuacji przeciwwskazań do stosowania tej grupy leków [65]. W przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania schematów dwulekowych z użyciem pochodnych platyny można rozważyć CHT jednolekową (np. winorelbina dożylnie lub doustnie) [68].

Czas trwania paliatywnej CHT zależy od jej skuteczności i tolerancji, co uzasadnia dokonanie oceny efektów leczenia nie później niż po podaniu 2. cyklu. Leczenie nie powinno przekraczać 3–4 cykli, ale u chorych z postępującą odpowiedzią można zastosować dodatkowe 2 cykle (łącznie 6 cykli) [69].

Zastosowanie leczenia podtrzymującego pemetreksemem (w Polsce nierefundowane) po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi pod wpływem wstępnej CHT może nieznacznie wydłużyć czas całkowitego przeżycia (różnica — 1–3 miesiące w porównaniu z CHT bez dalszego leczenia podtrzymującego). U chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności (stopnie 0.–1. w skali WHO) bez przetrwałych działań niepożądanych po wstępnej CHT i z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego zastosowanie podtrzymującego leczenia pemetreksemem wydłuża czas do progresji [70].

Leczenie ukierunkowane molekularnie

Liczne badania z randomizacją i metaanalizy wskazują, że u chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i obecnością aktywującej mutacji w genie *EGFR* zastosowanie jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi i dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz jest lepiej tolerowane w porównaniu z CHT [71]. Stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR jest postępowaniem z wyboru w pierwszej linii leczenia chorych z obecnością mutacji aktywujących w genie *EGFR*. Inhibitory EGFR pierwszej generacji mają bardzo podobną skuteczność, a różnice dotyczą jedynie działań niepożądanych (np. częstsze występowanie biegunek po zastosowaniu afatynibu lub nieprawidłowości w zakresie wskaźników czynności wątroby związane z gefitynibem). Podczas dotychczasowych badań z losowym doбором chorych nie wykazano znamienych różnic między lekami anti-EGFR i CHT pod względem czasu przeżycia całkowitego, ponieważ większość chorych, u których doszło do progresji w trakcie lub po zakończeniu CHT, otrzymywała w kolejnej linii leczenia inhibitorami EGFR [72]. Jedynie w przypadku afatynibu (inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR drugiej generacji) — w zaplanowanej wstępnie łącznej analizie badań LUX-Lung 3 i 6 [73] — stwierdzono znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z CHT u chorych z delecją w eksonie 19. genu *EGFR* (mediany dla afatynibu i chemioterapii — odpowiednio w badaniach LUX-Lung 3 i 6 — 33 wobec 21 i 31 wobec 18 miesięcy). Korzyści tej nie zaobserwowano u chorych z substytucją w eksonie 21. genu *EGFR*. Leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej

EGFR należy prowadzić do wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych o znacznym nasileniu.

W badaniu III fazy, obejmującym głównie chorych rasy azjatyckiej, wykazano znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego pod wpływem dakomitynibu (inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR drugiej generacji) w porównaniu z gefitynibem (odpowiednio — 14,7 wobec 9,2 miesiąca oraz 34,1 wobec 26,8 miesiąca), przy większej toksyczności dakomitynibu [74].

W badaniu III fazy FLAURA porównano skuteczność inhibitorów EGFR pierwszej generacji (erlotynib lub gefitynib) i ozymertynibu (inhibitor trzeciej generacji, aktywny w przypadku obecności mutacji aktywujących w 19. lub 21. eksonie genu *EGFR* oraz mutacji T790M w eksonie 20.) w pierwszej linii leczenia. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czas przeżycia ogółem były znamienne dłuższe wśród chorych leczonych ozymertynibem (mediany — odpowiednio — 19 i 10 miesięcy oraz 39 i 32 miesiące). Większą skuteczność ozymertynibu stwierdzono u chorych z zajęciem i bez zajęcia OUN. Leczenie ozymertynibem było lepiej tolerowane (częstość niepożądanych działań w stopniach 3. lub większych — odpowiednio — 42% i 47%) [75].

Stosowanie wymienionych inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR jest w Polsce refundowane z wyjątkiem dakomitynibu.

U chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego i rearanżacją genu *ALK* w badaniach III fazy stwierdzono znamienne korzystniejsze wskaźniki przeżycia po zastosowaniu inhibitorów ALK w porównaniu z CHT. W przypadku kryzotynibu i cerytynibu zmniejszenie ryzyka zgonu wyniosło — odpowiednio — 24% i 27% [76, 77]. Porównanie alektynibu z kryzotynibem w badaniu III fazy wykazało medianę czasu przeżycia wolnego od progresji dla wymienionych leków wynoszącą — odpowiednio — 35 i 11 miesięcy oraz mniejsze o 57% względne ryzyko progresji choroby lub zgonu u chorych otrzymujących alektynib przy lepszej tolerancji leczenia. Różnice dotyczyły całej populacji oraz chorych z przerzutami w OUN, co wynika z lepszej penetracji alektynibu przez barierę krew–mózg [78]. Brygatynib i lorlatynib w badaniach III fazy [79, 80] także wykazały się większą skutecznością niż kryzotynib (znamienne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu o — odpowiednio — 51% i 72%; istotną wyższość obu leków stwierdzono u chorych z przerzutami w mózgu). W pierwszej linii leczenia refundacja w Polsce obejmuje kryzotynib, alektynib, cerytynib i brygatynib.

Stosowanie kryzotynibu jest również uzasadnione (i refundowane) w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP z rearanżacją genu *ROS1* (mediana czasu przeżycia całkowitego w badaniu PROFILE 1001 — 51 miesięcy) [81]. Łączna analiza wyników badań I i II fazy, w których u chorych na NDRP z rearanżacją genu *ROS1* stosowano entrektynib, potwierdziła wartość

leku (obiektywne odpowiedzi — 67%, przeżycie wolne od progresji choroby i całkowite w ciągu 12 miesięcy — odpowiednio — 55% i 81%) [82].

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

Wartość leków ukierunkowanych na inne cele molekularne (np. nieprawidłowości genów *RET*, *MET*, *BRAF*, *HER2*, *NTRK* i *KRAS*) jest obecnie oceniana w badaniach klinicznych. Niektóre spośród ocenianych leków uzyskały rejestrację, ale nie są obecnie refundowane w Polsce.

Wyniki badań III fazy wskazują na pewne korzyści z zastosowania bewacyzumabu — przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) — w skojarzeniu z CHT. Z badań wyłączono jednak chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego, krwiopluciem i zaburzeniami krzepnięcia lub poddawanych leczeniu przeciwkrzepliwemu oraz z przerzutami w mózgu i niekontrolowanym farmakologicznie nadciśnieniem tętniczym. Niezależnie od starannego doboru badanej grupy działania niepożądane u chorych otrzymujących bewacyzumab były częstsze i bardziej nasilone [83].

Próby kojarzenia cetuksymabu z CHT w ramach pierwszej linii leczenia przyniosły sprzeczne wyniki (brak wpływu w jednym z badań oraz niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w innym) [84].

Immunoterapia

Spośród inhibitorów punktów kontrolnych reakcji immunologicznej udowodnioną na podstawie wyników badań III fazy wartość w leczeniu pierwszej linii mają:

- pembrolizumab (inhibitor PD-1) stosowany w monoterapii lub łącznie z CHT;
- atezolizumab (inhibitor PD-L1) stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z CHT albo z bewacyzumabem i CHT;
- niwolumab (inhibitor PD-1) stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem [inhibitor CTLA4 (*cytotoxic T cell antigen*)] i CHT;
- cemiplimab (inhibitor PD-1) stosowany w monoterapii.

W badaniu III fazy KEYNOTE-024 wykazano znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego pod wpływem pembrolizumabu w porównaniu z CHT (schematy z zastosowaniem pochodnych platyny) u chorych z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (mediany — odpowiednio — 10 i 6 miesięcy oraz 32 i 16 miesięcy). Korzyści odnosili chorzy z rozpoznaniem raka płasko-

nabłonkowego oraz niepłaskonabłonkowego. Częstość poważnych działań niepożądanych była znamienne mniejsza u chorych otrzymujących pembrolizumab [80]. Monoterapia pembrolizumabem u chorych na NDRP (rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy) z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek jest w Polsce refundowana.

W przypadku innego inhibitora PD-1 — niwolumabu — nie wykazano znamienych korzyści w porównaniu z CHT w pierwszej linii leczenia [86].

Wyniki badania III fazy EMPOWER-Lung1 [87], które zakładało losowe przydzielenie chorych z ekspresją PD-L1 równą lub większą od 50% do leczenia cemiplimabem (inhibitor PD-1) lub do standardowej chemioterapii zawierającej pochodne platyny, wykazało znamiennej redukcję ryzyka progresji i zgonu po zastosowaniu immunoterapii (odpowiednio — o 46% i 43%) w porównaniu do chemioterapii. Cemiplimab w monoterapii uzyskał niedawno w Europie pozytywną opinię do leczenia pierwszej linii chorych na zaawansowanego miejscowo lub uogólnionego NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 oraz nieposiadających mutacji *EGFR* lub rearanzacji *ALK* i *ROS1* w komórkach nowotworu. Lek nie jest jak dotąd refundowany w Polsce.

Badania III fazy z użyciem pembrolizumabu stosowanego łącznie z CHT (schematy z pochodnymi platyny) — KEYNOTE-189 (rak niepłaskonabłonkowy) [88] i KEYNOTE-407 (rak płaskonabłonkowy) [89] — wykazały znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, przy czym w przypadku raka płaskonabłonkowego korzyści były liczbowo wyraźnie mniejsze; mediany wyniosły — odpowiednio — 22 i 11 miesięcy [88] oraz 16 i 11 miesięcy [89]. Korzyści z dodania CHT do pembrolizumabu były niezależne od ekspresji PD-L1, ale zmniejszenie ryzyka zgonu dotyczyło w największym stopniu chorych z wysoką ekspresją (50% lub więcej komórek). Stosowanie pembrolizumabu i CHT w pierwszej linii leczenia jest obecnie w Polsce refundowane w obu typach histologicznych u chorych z ekspresją PD-L1 poniżej 50%.

Atezolizumab (inhibitor PD-L1) oceniano w badaniu IMpower-150 [90] w pierwszej linii leczenia chorych na raka niepłaskonabłonkowego. W badaniu tym analizowano wartość CHT (karboplatyna i pemetreksed) stosowanej w skojarzeniu z bewacyzumabem z atezolizumabem lub bez atezolizumabu (w obu ramionach — leczenie podtrzymujące bewacyzumabem lub bewacyzumabem i atezolizumabem). W grupie chorych otrzymujących atezolizumab uzyskano — w porównaniu z CHT z bewacyzumabem — znamienne większy odsetek przeżycia całkowitego po 12 i 24 miesiącach (odpowiednio — 67% i 43% oraz 61% i 34%) oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediany — odpowiednio 19 i 15 miesiąca). Poważne działania niepożądane występowały częściej u chorych leczonych z użyciem atezolizumabu (59% wobec 50%). Zmniejszenie ryzyka zgonu zależało od ekspresji PD-L1. Badanie III fazy

IMpower-130 wykazało, że atezolizumab w skojarzeniu z CHT (karboplatyna i nab-paklitaksel) u chorych na raka niepłaskonabłonkowego pozwala uzyskać znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z wyłączną CHT (mediany — odpowiednio — 20 i 15 miesięcy) [91]. Znamiennego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego nie osiągnięto natomiast pod wpływem zastosowania atezolizumabu z CHT u chorych na raka płaskonabłonkowego (znamienne korzyści stwierdzono jedynie u chorych z wysoką ekspresją PD-L1) [92].

Badanie III fazy CheckMate 9LA porównywało wartość CHT wyłącznej lub stosowanej w skojarzeniu z niwolumabem i ipilimumabem, przy czym CHT obejmowała jedynie 2 cykle złożone z pochodnej platyny nab-paklitakselu lub pemetreksedu w zależności od typu histologicznego. Mediana czasu przeżycia całkowitego była znamienne dłuższa w przypadku immunoterapii z CHT (16 wobec 11 miesięcy) [93]. Immunochemioterapia była skuteczniejsza niezależnie od typu histologicznego i ekspresji PD-L1 oraz innych cech klinicznych. Ograniczenie liczby cykli CHT może wiązać się z lepszą tolerancją leczenia [75].

Wartość monoterapii pembrolizumabem wobec wyłącznej CHT oceniono w badaniu III fazy KEYNOTE-042 u chorych na raka płaskonabłonkowego i niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 przynajmniej 1% w całej grupie chorych oraz w podgrupach utworzonych w zależności od ekspresji PD-L1 (1% lub więcej, 20% lub więcej oraz 50% lub więcej), odnotowując znamienne różnice na korzyść immunoterapii (mediany czasu całkowitego przeżycia — odpowiednio — 17 wobec 12 miesięcy, 18 wobec 13 miesięcy i 20 wobec 12 miesięcy) [94]. Na podstawie cytowanych wyników pembrolizumab w monoterapii został zarejestrowany przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*).

Podobnie zaplanowane badanie III fazy IMpower-110 również wykazało znamienne wydłużenie czasu przeżycia pod wpływem monoterapii atezolizumabem u chorych na NDRP z ekspresją PD-1 co najmniej 1% w porównaniu z CHT (odpowiednio — 20 i 13 miesięcy) [95].

Częstość poważnych działań niepożądanych wyłącznej immunoterapii jest mniejsza — w ocenie pośredniej — od obserwowanej przy zastosowaniu skojarzenia inhibitorów punktów kontrolnych z CHT. Racjonalnym rozwiązaniem byłaby możliwość stosowania wyłącznej immunoterapii lub w skojarzeniu z CHT w zależności od charakterystyki chorych, z uwzględnieniem rozległości i lokalizacji zmian nowotworowych oraz chorób współwystępujących i wydolności narządowej. W Polsce — z uwagi na uwarunkowania refundacyjne — stosowanie wyłącznej immunoterapii jest możliwe jedynie u chorych z ekspresją PD-L1 w ponad 50% komórek nowotworu (w pozostałych sytuacjach stosuje się pembrolizumab z CHT).

Stosowanie immunoterapii z wykorzystaniem leków anty-PD-1 (np. pembrolizumab i niwolumab) lub anty-PD-L1 (np. atezolizumab) może powodować objawy niepożądane (np. wysypka, biegunka, dysfunkcja wątroby, niedoczynność przysadki lub tarczycy, zapalenie jelit, zapalenie pęcherzyków płucnych, zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego). Działania niepożądane immunoterapii pojawiają się zwykle po 2–6 tygodniach trwania leczenia. Wczesne rozpoznanie i odpowiednie postępowanie (często występuje konieczność zastosowania kortykosteroidów) pozwalają kontynuować leczenie u większości chorych [96, 97].

Druga linia leczenia systemowego

Chemioterapia

U wybranych chorych bez zaburzeń genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1* oraz z progresją po wcześniejszej paliatywnej CHT, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważać zastosowanie w drugiej linii leczenia docetakselu lub pemetreksedu [98]. W badaniach z losowym doбором chorych w drugiej linii leczenia nie wykazano wyższości CHT wielolekowej nad monoterapią [99] ani skuteczności innych — poza docetakselom i pemetreksedem — leków cytotoksycznych. Leczenie drugiej linii można stosować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej CHT. U chorych na raka niepłaskonabłonkowego pemetreksed w drugiej linii leczenia jest nieco skuteczniejszy od docetakselu [98].

Leczenie ukierunkowane molekularnie

Zastosowanie leczenia ukierunkowanego w drugiej linii po CHT jest uzasadnione jedynie u chorych, którzy mimo obecności zaburzeń molekularnych nie otrzymali tego leczenia w pierwszej linii. U chorych z mutacją genu *EGFR*, u których w ramach pierwszej linii leczenia stosowano jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (afatynib, erlotynib lub gefitynib) i po okresie remisji doszło do progresji choroby, należy wykonać badanie w kierunku obecności mutacji T790 w eksonie 20. genu *EGFR* (biopsja płynna lub ponowne pobranie materiału tkankowego) [100]. U chorych z obecnością tej mutacji wykazano w badaniu III fazy wyższość ozymertynibu nad CHT (mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby — odpowiednio — 10 i 4 miesiące; zmniejszenie ryzyka względnego o 70%) [101].

U chorych z rearanżacją genu *ALK* uzasadnione jest — na podstawie wyników badań prospektywnych — stosowanie w drugiej linii leczenia kryzotynibu (jedynie po wcześniejszej CHT), alektynibu, certynibu lub brygatynibu (po wcześniejszej CHT lub innym inhibitorem ALK). Natomiast u chorych z rearanżacją genu *ROS1* po wcześniejszej CHT możliwe jest stosowanie kryzo-

tyninibu (wskazanie refundowane). Zaburzenia molekularne należy określić na podstawie wiarygodnych testów (najlepiej w ramach jednego zlecenia lekarskiego). Czas leczenia powinien zależeć od tolerancji i uzyskanych efektów.

Zastosowanie kryzotybinu u chorych, u których doszło do progresji po wcześniejszej CHT, pozwala uzyskać wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji o 5 miesięcy oraz zmniejszenie ryzyka względnego progresji lub zgonu o 51% w porównaniu z leczeniem docetakselem lub pemetrekselem [102]. W badaniu III fazy porównano kryzotybin z brygatynibem (inhibitor kinazy tyrozynowej ALK drugiej generacji) u chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia anty-ALK (27% chorych otrzymało wcześniej CHT). W grupie chorych, którzy otrzymali wcześniej CHT, względne ryzyko progresji choroby lub zgonu było po zastosowaniu brygatynibu o 65% mniejsze [103]. W przypadku niepowodzenia leczenia pierwszej linii przy użyciu kryzotybinu i CHT wysoką skuteczność wykazują cerytynib [104] i alektynib [105] (wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji o — odpowiednio — 4 i 8 miesięcy).

Skuteczność dabrafenibu (inhibitor kinazy BRAF) oraz trametyninu (inhibitor kinazy MEK) oceniono w badaniu II fazy u chorych na NDRP z mutacją *BRAF* V600E, u których wcześniejsze leczenie systemowe zakończyło się niepowodzeniem. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji i odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniosły — odpowiednio — 9,7 miesiąca i 63,2%. Leczenie dabrafenibem i trametyninem chorych z mutacją *BRAF* V600E nie jest obecnie refundowane w Polsce [106].

Zastosowanie docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem (lek antyangiogeny) u chorych na zaawansowanego raka gruczołowego z progresją po wcześniejszej CHT wielolekowej z zastosowaniem pochodnych platyny pozwala uzyskać zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 25% w porównaniu z monoterapią docetakselem [107]. W cytowanym badaniu korzyści związane z zastosowaniem nintedanibu i docetakselu dotyczyły chorych z tzw. wczesną chemioopornością (progresja choroby podczas leczenia i w czasie pierwszych 3 miesięcy od zakończenia lub 9 miesięcy od rozpoczęcia CHT).

Immunoterapia

Wyniki badań III fazy wykazały, że leki anty-PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) oraz anty-PD-L1 (atezolizumab) stosowane w drugiej linii leczenia chorych na NDRP (rak płaskonabłonkowy i raki niepłaskonabłonkowe) są skuteczniejsze od docetakselu. W raku płaskonabłonkowym zastosowanie niwolumabu w porównaniu z CHT wiązało się ze zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu o 41%, niezależnie od ekspresji PD-L1 [108]. U chorych na raka niepłaskonabłonkowego zmniejszenie względnego ryzyka zgonu w po-

równaniu z docetakselem wynosiło 27% w przypadku zastosowania niwolumabu [109] i atezolizumabu [110] oraz 33% po leczeniu pembrolizumabem (różnica na korzyść pembrolizumabu była najwyższa w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu — 47%) [111].

Radioterapia

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

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

Leczenie antyosteolityczne

Przerzuty w kościach występują u 30–40% chorych na NDRP. Wyniki badania III fazy wykazały, że stosowanie kwasu zoledronowego [112] lub denosumabu [113] u chorych na zaawansowanego NDRP z przerzutami w kościach może zapobiegać występowaniu powikłań kostnych lub je opóźniać. Analiza podgrup w podobnym badaniu z użyciem denosumabu w różnych nowotworach oprócz efektu antyosteolitycznego wykazała również wydłużenie czasu przeżycia w podgrupie chorych na NDRP [113].

Pleurodeza

U chorych z nawracającym wysiękiem w jamie opłucnej dobry efekt paliatywny daje pleurodeza (zwłaszcza przy użyciu talku).

Leczenie chorych z pojedynczym przerzutem

W przypadku rozpoznania nowotworu pierwotnego oraz pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z intencją radykalną, przy czym konieczne jest przeprowadzenie szczegółowej oceny zasięgu choroby przy zastosowaniu badania PET-TK [114].

U chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu, u których możliwe jest doszczętne wycięcie zmiany pierwotnej, można rozważyć wykonanie adrenalectomii, a następnie resekcji płucnej (w przypadku umiejscowienia nowotworu płuca i przerzutu w nadnerczu po lewej stronie można również przeprowadzić jednoczesne wycięcie obu zmian z dostępu przezprzeponowego podczas torakotomii). U chorych niekwalifikujących

się do adrenalektomii można rozważyć radioterapię stereotaktyczną przerzutu w nadnerczu. Leczenie zmiany pierwotnej w klatce piersiowej należy prowadzić według wcześniej przedstawionych zasad [115].

Podobne postępowanie (wycięcie przerzutu z napromienianiem łoża pooperacyjnej i resekcja płucna w drugim etapie) można rozważyć u chorych z pojedynczym przerzutem w mózgu. Jeżeli nie można wyciąć przerzutu w mózgu lub zastosować radykalnego leczenia nowotworu pierwotnego w klatce piersiowej, w pierwszej kolejności wskazana jest RT przerzutu (w miarę możliwości stereotaktyczna), a następnie leczenie ogniska pierwotnego zgodnie z wcześniej przedstawionymi zasadami [115].

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

Rekomendacje

- U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A).
- Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością mutacji w genie *EGFR* w ramach pierwszej linii leczenia powinni otrzymać jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej *EGFR* (I, A).
- Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu *ALK* w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej *ALK* (I, A).
- Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu *ROS1* w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej *ROS1* (II, A).
- Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% komórek i bez obecności mutacji genu *EGFR* i rearanżacji genów *ALK* oraz *ROS1* w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab (I, A).
- Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z ekspresją PD-L1 niższą niż 50%, bez obecności mutacji genu *EGFR* i rearanżacji genów *ALK* oraz *ROS1* i w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapię (schematy dwulekowe z cisplatiną lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatiną, a monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) (I, A).
- U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A).

— Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej nowotworu. W tej grupie można rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetrekseid), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów *EGFR* u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, lub ozymertynibu u chorych wcześniej leczonych inhibitorami *EGFR* pierwszej lub drugiej generacji, inhibitorów *ALK* w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu *ALK*, immunoterapii (niwolumab lub atezolizumab), radioterapii paliatywnej lub postępowania objawowego (I, A).

- U wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III, B).
- W przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy, przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów *EGFR* lub *ALK/ROS1*, należy rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) (III, B).
- U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I, B).
- U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub związanymi z przerzutami należy zawsze rozważyć zastosowanie radioterapii paliatywnej (I, A).
- U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z nawracającym wysiękiem nowotworowym w opłucnej celowe jest wykonanie pleurodezy z użyciem talku (II, A).

Drobnokomórkowy rak płuca — leczenie pierwotne

Chemioterapia

Chemioterapia stanowi podstawową metodę leczenia chorych na DRP, niezależnie od stopnia zaawansowania. Schematem z wyboru jest połączenie cisplatiny z etopozydem (schemat PE) w różnych modyfikacjach (np. cisplatina 80 mg/m² — dzień 1. lub 30 mg/m² — dzień 1., 2. i 3. oraz etopozyd 100 mg/m² — dzień 1., 2. i 3., cykle co 21 dni) [116]. Ograniczeniem dla stosowania schematu PE jest współistnienie zaburzeń czynności nerek — wówczas cisplatinę można zastąpić karboplatiną (w dawce obliczonej według wzoru Calverta dla AUC 6) [116]. Mniej skutecznym i obecnie rzadko stosowanym w leczeniu pierwszej linii schematem jest skojarzenie cyklofosfamidu,

doksorubicyny i winkrystyny lub etopozydu (schemat CAV lub CAE: cyklofosfamid 1000 mg/m² — dzień 1., doksorubicyna 45 mg/m² — dzień 1., winkrystyna 2 mg — dzień 1. lub etopozyd 80 mg/m² — dzień 1., 2. i 3., cykle co 21 dni) [117]. Schematy zawierające antracykliny są przeciwwskazane u chorych z istotnymi zaburzeniami ze strony układu sercowo-naczyniowego i nie mogą być stosowane równocześnie z RT klatki piersiowej [118, 119]. Wartość CHT z użyciem cisplatyny lub karboplatyny w skojarzeniu z irynotekaniem w pierwszej linii leczenia chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania [120] nie została potwierdzona w populacji europejskiej.

Standardowe leczenie obejmuje podanie 4–6 cykli CHT. Należy unikać nieuzasadnionego zmniejszania dawek leków oraz wydłużania przerw między cyklami. Nie ma uzasadnienia naprzemienne stosowanie różnych schematów CHT, leczenie podtrzymujące oraz intensyfikowane [119].

Chemioimmunoterapia

W badaniu III fazy IMpower-133 porównano CHT zawierającą karboplatynę i etopozyd z atezolizumabem lub bez atezolizumabu w pierwszej linii leczenia chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania. Atezolizumab stosowano podczas CHT i podtrzymująco. Czas przeżycia całkowitego był o 2 miesiące dłuższy w grupie otrzymującej atezolizumab (mediana — odpowiednio — 12,3 i 10,3 miesiąca; różnica znamienne), a częstość poważnych działań niepożądanych w obu ramionach badania była podobna. Nie stwierdzono zależności między uzyskanymi wynikami i ekspresją PD-L1 [121]. Podobną korzyść pod względem czasu przeżycia całkowitego u chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania wykazano w badaniu III fazy CASPIAN — dodanie durwalumabu do CHT (schematy z cisplatiną lub karboplatyną i etopozydem) pozwoliło uzyskać znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana — odpowiednio — 12,9 i 10,5 miesiąca). Tolerancja leczenia była podobna w obu grupach chorych [122]. Badanie III fazy z użyciem pembrolizumabu w skojarzeniu z CHT nie wykazało znamienych korzyści pod względem czasu przeżycia całkowitego [123].

Atezolizumab — stosowany w skojarzeniu z CHT u chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania — jest obecnie w Polsce refundowany.

Radiochemioterapia

U chorych z ograniczoną postacią DRP (stopnie I–III według klasyfikacji TNM), określoną na podstawie prawidłowo przeprowadzonej diagnostyki wstępnej, wskazane jest stosowanie równoczesnej CHT (schemat z wyboru stanowi skojarzenie cisplatyny i etopozydu) oraz RT klatki piersiowej. Jednoczesna RCHT w porównaniu z sekwencyjnym stosowaniem obu metod zwiększa szansę wyleczenia lub uzyskania długotrwałej remisji

z wydłużeniem przeżycia, jednak kosztem nasilenia ostrych odczynów popromiennych [124]. Jeżeli RT nie można rozpocząć równocześnie z CHT, należy dążyć do jej rozpoczęcia nie później niż jednocześnie z drugim cyklem CHT [125]. Zastosowanie jednoczesnej RT nie powinno zmniejszyć należytej intensywności CHT [126].

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

Napromieniany obszar obejmuje zmianę pierwotną i zajęte przerzutami okoliczne węzły chłonne, a także obszar sąsiednich niezmiennych węzłów chłonnych. Obecnie zaleca się RT konwencjonalnie frakcjonowaną w dawce 60–66 Gy w 30–33 frakcjach lub hiperfrakcjonowaną (45 Gy w 2 frakcjach po 1,5 Gy dziennie przez 3 tygodnie; minimalny odstęp między frakcjami — 6 godzin). Zaleca się stosowanie nowoczesnych technik RT (podobnie jak w NDRP). Wykorzystanie hiperfrakcjonowanej RT w ramach RCHT pozwala uzyskać nieco dłuższe przeżycia, ale kosztem większego ryzyka neutropenii [126].

Wyniki badania III fazy wskazują, że zastosowanie RT klatki piersiowej (30 Gy — 10 frakcji) po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi na CHT u chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania wydłuża czas do progresji i zwiększa wskaźnik 2-letniego przeżycia (odpowiednio — 13% i 3%) [127]. Korzyści dotyczą przede wszystkim chorych, u których rozsiew jest ograniczony do narządów klatki piersiowej — uzasadnione jest rozważenie zastosowania RT klatki piersiowej u wybranych chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania po uzyskaniu odpowiedzi na CHT.

U chorych w stopniach I–III i w stopniu IV, u których uzyskano odpowiedź w wyniku RCHT lub CHT, elektywna RT mózgowia zmniejsza ryzyko przerzutów do mózgu i wydłuża czas przeżycia [128, 129]. Przeprowadzone w Japonii badanie III fazy wykazało podobny czas przeżycia całkowitego chorych na DRP w stopniu IV, którzy po uzyskaniu odpowiedzi na CHT byli poddawani elektywniej RT mózgowia lub obserwacji polegającej na obrazowaniu OUN z wykorzystaniem MR [130].

Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne w DRP stosuje się bardzo rzadko — można je rozważać jedynie u chorych w stopniu T1N0M0 i u niektórych chorych w stopniu T2N0M0 (mniej niż 5% wszystkich chorych na DRP). Leczenie chirurgiczne powinna poprzedzać pełna ocena zaawansowania nowotworu (w tym badanie PET-TK lub mediastinoskopia). W przypadku śródoperacyjnego ustalenia rozpoznania DRP i możliwości przeprowadzenia radykalnego wycięcia należy wykonać lobektomię z radykalną limfadenektomią (pneumonektomia nie jest zalecana, ponieważ rozległy zabieg może utrudnić

późniejszą CHT). Leczenie chirurgiczne powinno być zawsze uzupełniane pełną CHT (4–6 cykli), a w przypadku obecności przerzutów w węzłach chłonnych należy dodatkowo rozważyć RT. We wszystkich przypadkach stosuje się elektywną RT mózgowia [131, 132].

Leczenie chirurgiczne (wycięcie zmian przetrwałych po uzyskaniu częściowej odpowiedzi w następstwie CHT) stosuje się także u wybranych chorych z postacią mieszaną (DRP i NDRP) [131].

Drobnokomórkowy rak płuca — leczenie chorych z nawrotem

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

U chorych z nawrotem DRP po upływie przynajmniej 3 miesięcy od zakończenia CHT, która spowodowała obiektywną odpowiedź, można podjąć próbę ponownego zastosowania pierwotnego schematu. U chorych bez odpowiedzi na pierwszorazowe leczenie z wykorzystaniem schematu zawierającego etopozyd i cisplatinę lub z remisją trwającą krócej niż 3 miesiące szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie drugiej linii (np. schemat CAE lub CAV) jest niewielka. W przypadku dobrego stanu sprawności można zastosować topotekan w monoterapii (1,5 mg/m² dożylnie — dzień 1.–5., co 21 dni) [133]. Liczba cykli CHT drugiej linii zależy od tolerancji leczenia i uzyskanych obiektywnych korzyści.

U chorych z nawrotem wyłącznie w klatce piersiowej, którzy nie byli wcześniej napromieniani, należy rozważyć możliwość zastosowania paliatywnej RT (5 × 20 Gy lub 1 × 8 Gy).

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

Rekomendacje

- U większości chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stopniach I–III należy stosować jednoczesną radiochemioterapię lub — w przypadku przeciwwskazań do jednoczesnej radiochemioterapii — kolejno chemioterapię i radioterapię (I, A).
- U chorych na drobnokomórkowego raka płuca należy stosować schemat chemioterapii złożony z cisplatiną i etopozydem (I, A).
- Chirurgiczne leczenie chorych na drobnokomórkowego raka płuca można rozważać jedynie w stopniach zaawansowania T1–2 N0 (III, A).
- U chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stopniach I–III z odpowiedzią na radiochemioterapię lub chemioterapię należy stosować elektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (dawka 25 Gy w 10 frakcjach, rozpoczęcie leczenia w ciągu 2–5 tygodni od zakończenia radiochemioterapii lub chemioterapii) (I, A).

- U chorych na drobnokomórkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania należy zastosować chemioterapię lub chemoimmunoterapię z udziałem atezolizumabu (I, A), a w przypadku uzyskania odpowiedzi rozważyć elektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (I, A) oraz — u wybranych chorych — napromienianie klatki piersiowej (I, B).
- Przed rozpoczęciem napromieniania ośrodkowego układu nerwowego celowe jest wykonanie badania rezonansu magnetycznego mózgu (II, B).
- Postępowanie u chorych z nawrotem zależy od charakterystyki klinicznej oraz korzyści uzyskanych podczas leczenia pierwotnego (możliwości: chemioterapia drugiej linii, radioterapia paliatywna lub opieka objawowa) (II, A).

Wychodzenie z nałogu palenia tytoniu

Palenie tytoniu przez chorych na raka płuca w trakcie leczenia i po jego zakończeniu znacząco pogarsza wyniki, zwiększa ogólne ryzyko zgonu, ryzyko zgonu związanego z nowotworem i ryzyko wtórnych nowotworów, nasila toksyczność oraz istotnie zwiększa koszty leczenia [134]. Większość chorych kontynuuje swój nałóg po rozpoznaniu nowotworu mimo wielu korzystnych skutków zaprzestania palenia tytoniu. Zachorowanie na nowotwór jest dla każdego człowieka „chwilą nauki”, a także najlepszą okazją do omówienia z lekarzem swojego uzależnienia i wspólnego podjęcia decyzji o zaprzestaniu palenia tytoniu. Zwrócenie większej uwagi na zaprzestanie palenia w momencie rozpoznania nowotworu i aktywna interwencja mogą motywować chorych do podjęcia tego wysiłku.

Rekomendacje

- Wszyscy chorzy na raka płuca powinni zostać poddani ocenie pod kątem palenia tytoniu i otrzymać informację na temat korzyści z zaprzestania palenia.
- Pomoc w wyjściu z uzależnienia od tytoniu powinna być integralną i rutynową częścią wielodyscyplinarnej opieki nad chorym na raka płuca i jego rodziną.

Obserwacja po leczeniu

U chorych na raka płuca leczonych z założeniem radykalnym obserwacja ma na celu wczesne wykrycie nawrotu choroby, powikłań leczenia oraz niezależnego nowotworu pierwotnego. Wyniki prospektywnego badania z losowym doбором chorych nie wykazały różnic pod względem przeżycia chorych, którzy po resekcji miąższu płucnego w stopniach zaawansowania I–III byli obserwowani z wykorzystaniem badania TK klatki piersiowej wykonywanym w odstępach 3-, 6- i 12-miesięcznych [135]. Nie ma wskazań do aktywnego poszukiwania bezobjawowych przerzutów w innych narządach (jama brzuszna, mózg, kości) [136]. Schemat badań kontrolnych u chorych leczonych paliatywnie

powinien uwzględniać indywidualną sytuację kliniczną. Interesującym rozwiązaniem, potencjalnie zwiększającym skuteczność badań kontrolnych w porównaniu z ich tradycyjną formą, jest dopasowanie terminów wizyt do objawów zgłaszanych przez chorych drogą elektroniczną [137].

Rekomendacje

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

Rakowiaki układu oddechowego

Charakterystyka epidemiologiczna i patomorfologiczna

Rakowiaki stanowią 1–2% pierwotnych nowotworów układu oddechowego i 5% nowotworów grasicy. Około 25% wszystkich rakowiaków występuje w płucach. Rakowiaki płuca i grasicy mogą występować w przebiegu zespołu mnogiej gruczolakowatości endokrynej typu 1 (MEN-1, *multiple endocrine neoplasia type 1*), rozlanej hiperplazji idiopatycznej komórek neuroendokrynych płuca (DIPNECH, *diffuse pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia*) lub u osób z występowaniem rodzinnym [138].

Rakowiaki — w porównaniu z rakami płuca — są rozpoznawane zwykle u osób młodszych i nie mają udowodnionego związku z paleniem tytoniu. Rakowiaki — obok DRP i neuroendokrynnego raka wielkokomórkowego — należą do nowotworów o różnicowaniu neuroendokrynnym. Są bardziej dojrzałe histologicznie niż DRP i neuroendokrynni rak wielkokomórkowy — rakowiak typowy cechuje się wysokim stopniem zróżnicowania, a rakowiak atypowy jest średnio zróżnicowany [10].

Naturalny przebieg rakowiaków i rokowanie zależą od stopnia zróżnicowania — dla typowych rakowiaków (około 70% przypadków) charakterystyczne są wolny wzrost wewnątrzoskrzelowy i sporadyczne występowanie przerzutów, a rakowiaki atypowe naciekają miejscowo i mają skłonność do tworzenia przerzutów w węzłach chłonnych oraz innych narządach. U niewielkiej części chorych z rozpoznaniem rakowiaka występuje sekrecja hormonów peptydowych i neuroamin (np. serotonina, somatostatyna i hormon adrenokortykotropowy) z wtórnymi objawami [138].

Diagnostyka

Rozpoznawanie rakowiaków obejmuje postępowanie identyczne do stosowanego w raku płuca, przy czym

u chorych z objawami wtórnymi do zwiększonej sekrecji hormonów peptydowych i neuroamin należy dodatkowo wykonać oznaczenie stężenia hormonów oraz rozważyć przeprowadzenie badania scyntygraficznego w kierunku wykrycia receptorów somatostatynowych [138]. Zaawansowanie rakowiaków określa się przy wykorzystaniu klasyfikacji TNM [30].

Leczenie

Podstawową metodą postępowania w rakowiakach płuc jest leczenie chirurgiczne. Zakres resekcji zależy od rozległości i umiejscowienia nowotworu. W rakowiakach typowych najczęściej wykonywana jest lobektomia, a w wybranych przypadkach (ograniczone zmiany wewnątrz oskrzela) można rozważyć oszczędzające wycięcie lub usunięcie zmiany z wykorzystaniem lasera. Zasady postępowania chirurgicznego w rakowiakach atypowych są identyczne do stosowanych w NDRP (resekcje oszczędzające są przeciwwskazane). Nie została potwierdzona wartość leczenia systemowego i RT w ramach leczenia wstępnego lub pooperacyjnego [138].

Wartość CHT w rakowiakach płuc (szczególnie typowych) jest ograniczona. W przypadku zaawansowanych rakowiaków typowych z powolną progresją wskazane jest postępowanie objawowe i — w razie występowania objawów hipersekrecji oraz potwierdzenia obecności receptorów somatostatyny — stosowanie analogów somatostatyny. U chorych na atypowego rakowiaka w stadium zaawansowanym można podjąć próbę zastosowania CHT (schematy z pochodnymi platyny lub temozolomidu), ale podatność na leczenie jest gorsza niż w DRP. W wybranych sytuacjach uzasadnione jest zastosowanie radioizotopowej terapii ukierunkowanej na receptory somatostatyny lub ewerolimusu (metody nieobjęte w Polsce refundacją) [138].

Obserwacja po leczeniu

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

Rekomendacje

- Rozpoznanie rakowiaków układu oddechowego powinno się opierać na wyniku badania histologicznego materiału tkankowego (IV, A).
- Leczeniem z wyboru chorych na rakowiaki jest doszczętne wycięcie (IV, A).
- Stosowanie chemioterapii i innych metod leczenia systemowego oraz analogów somatostatyny i leczenia izotopowego powinno być indywidualizowane (IV, A).

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Charakterystyka epidemiologiczna i patomorfologiczna

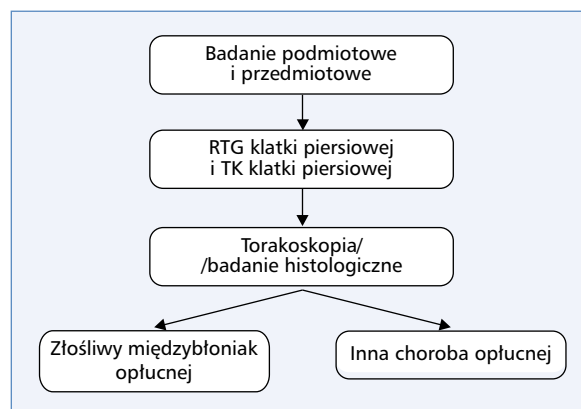
Złośliwy międzybłoniak opłucnej jest najczęstszym nowotworem pierwotnym opłucnej i wywodzi się z komórek submezotelialnych, które wyściełają opłucną oraz osierdzie. Z powodu dużych problemów diagnostycznych, zwłaszcza w różnicowaniu, do niedawna trudno było określić rzeczywistą częstość występowania tego nowotworu. Postęp diagnostyki patomorfologicznej (szczególnie wprowadzenie metod IHC) pozwala obecnie na ustalenie rozpoznania z większą pewnością [139]. Rozpoznawanie i leczenie chorych na międzybłoniaka należy prowadzić w ośrodkach o dużym doświadczeniu w tej dziedzinie. W ostatnich latach międzybłoniak opłucnej stanowi w Polsce przyczynę około 250 zgonów rocznie [1]. Średni wiek zachorowania wynosi około 60 lat.

Od czasu wprowadzenia bardziej precyzyjnych kryteriów diagnostycznych notuje się wzrost zachorowalności (wcześniej dużą część międzybłoniaków opłucnej uznawano za przerzuty opłucnowe gruczolakoraka o nieustalonym umiejscowieniu ogniska pierwotnego). Wspomniany trend wynika również z rzeczywistego wzrostu zachorowalności, spowodowanego istniejącym do niedawna dużym narażeniem na działanie azbestu (w przeszłości stosowanego masowo w budownictwie, przemyśle tekstylnym, stoczniowym oraz samochodowym). Bezpośredni kontakt z azbestem można udowodnić u około 70–80% chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Największe ryzyko dotyczy osób zatrudnionych w kopalniach azbestu i ich rodzin zamieszkających w pobliżu złóż tego minerału, a także osób bezpośrednio narażonych na działanie azbestu podczas wieloletniej pracy w przemyśle stoczniowym [140].

Najczęstszy jest typ nabłonkowy (ok. 55%), w którym rokowanie jest nieco lepsze niż w pozostałych. Rzadszy jest typ mieszany (ok. 30%), a najrzadszy (ok. 15%) — typ mięsakiowy, cechujący się szczególnie agresywnym przebiegiem [139]. Klasyfikacja WHO z 2021 roku wprowadziła pojęcie międzybłoniaka *in situ* [10].

Diagnostyka

Diagnostyka obejmuje rozpoznanie zmian w opłucnej, potwierdzenie ich charakteru nowotworowego, różnicowanie z przerzutami innego nowotworu i ocenę zasięgu. W tym celu konieczna jest ścisła współpraca patologa, radiologa i klinicysty. Należy także uzyskać odpowiednią objętość materiału w celu przeprowadzenia badań IHC (ryc. 7). Międzybłoniak jest najczęściej rozpoznawany w stadium zaawansowania miejscowego i regionalnego (przerzuty w odległych narządach występują względnie rzadko).



Rycina 7. Zasady postępowania diagnostycznego w złośliwym międzybłoniaku opłucnej. RTG — rentgenografia; TK — tomografia komputerowa

Badanie podmiotowe

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

Badanie przedmiotowe

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

Badania obrazowe

Wynik konwencjonalnego badania RTG klatki piersiowej może być jedynie podstawą podejrzenia międzybłoniaka. Niezbędną metodą obrazowania międzybłoniaka (zwłaszcza w ocenie zasięgu i stopnia naciekania ściany klatki piersiowej oraz osierdzia i przepony) jest badanie TK. U nielicznych chorych, którzy potencjalnie kwalifikują się do doszczętnego leczenia chirurgicznego, pomocne może być wykonanie badania MR (zwłaszcza ocena naciekania ściany klatki piersiowej, przepony i śródpiersia). Badanie PET-TK nie ma zastosowania poza sytuacjami, w których rozważane jest leczenie o założeniu doszczętnym [141]. Wykonanie wcześniejszej pleurodezy znacząco utrudnia interpretację wyników badania PET-TK.

Do objawów najczęściej stwierdzanych w badaniach obrazowych należą:

- pogrubienie opłucnej;
- guzowata masa w opłucnej;
- płyn w opłucnej;
- naciekanie ściany klatki piersiowej;
- naciekanie osierdzia;
- naciekanie przepony.

Tabela 6. Ocena zaawansowania złośliwego międzybłoniaka opłucnej (UICC, 2016) [30]

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

Tabela 7. Stopnie zaawansowania złośliwego międzybłoniaka opłucnej (UICC, 2016) [30]

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

Diagnostyka patomorfologiczna

W diagnostyce patomorfologicznej zasadnicze znaczenie ma odróżnienie złośliwego międzybłoniaka od łagodnych rozrostów międzybłoniaka i innych nowotworów złośliwych, a także określenie jego typu histologicznego (nabłonkowy, mieszany lub mięsakowaty z podtypem desmoplastycznym). Rozpoznanie ustala się na podstawie oceny histologicznej i badań IHC (ocena swoistych białek w komórkach międzybłoniaka — kalretynina, wimentyna, cytokeratyna, mezotelina, trombomodulina, osteopontyna oraz białko BAP-1 o znaczeniu rokowniczym w międzybłoniaku nabłonkowym), z uwzględnieniem informacji klinicznych [139, 140]. Materiał do badania histopatologicznego uzyskuje się najczęściej za pomocą torakoskopii, przy czym podczas zabiegu należy pobrać wiele wycinków z podejrzanych zmian w opłucnej. Międzybłoniaka opłucnej nie należy rozpoznawać wyłącznie na podstawie badania cytologicznego płynu wysiękowego lub materiału uzyskanego przy użyciu biopsji cienkoigłowej [139]. Tak zwane cytobloczki wykonane z pobranego płynu umożliwiają wykonanie badań IHC i mogą być pomocne, ale nie pozwalają na ocenę naciekania podścieliska [cecha o istotnym znaczeniu w rozpoznawaniu międzybłoniaka (szczególnie — postać *in situ*)] [10].

Ocena zaawansowania

W ocenie zaawansowania złośliwego międzybłoniaka opłucnej obowiązuje klasyfikacja *Union for International Cancer Control* (UICC) z 2017 roku (tab. 6, 7) [30].

Leczenie

Chorzy na złośliwego międzybłoniaka opłucnej powinni być leczeni wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach z dużym doświadczeniem w tej dziedzinie i możliwością stosowania wszystkich metod diagnostyki i leczenia (chirurgia, RT i CHT) [142].

Radykalne leczenie chirurgiczne jest możliwe jedynie w postaci nabłonkowej w stopniach zaawansowania I–III (bez cechy N2), po starannej kwalifikacji

obejmującej ocenę stanu sprawności, zasięgu nowotworu i współwystępowania innych chorób (zwłaszcza układu sercowo-naczyniowego). Przed ewentualnym zakwalifikowaniem do leczenia radykalnego konieczne jest wykonanie mediastinoskopii [141–144]. Doszczętność resekcji można osiągnąć za pomocą pneumonektomii zewnątrzopłucnowej (wycięcie płuca oraz opłucnej płucnej i ściennej) oraz usunięcia połowy przepony i osierdzia z ich rekonstrukcją. Alternatywne postępowanie obejmuje pleurektomię i dekortykację (resekcja z oszczędzeniem płuca — usunięcie opłucnej z wycięciem lub bez wycięcia części przepony i osierdzia). W obu przypadkach najczęściej wykonuje się wycięcie węzłów chłonnych śródpiersia. Wybór metody leczenia chirurgicznego jest przedmiotem dyskusji — pneumonektomia zewnątrzopłucnowa wydaje się bardziej uzasadniona u chorych z mniejszym ryzykiem nawrotu oraz z bardzo dobrym lub dobrym stanem sprawności i brakiem innych chorób o istotnym znaczeniu klinicznym, ale stanowi postępowanie znacznie bardziej obciążające [143, 144]. U części chorych poddanych radykalnej resekcji stosuje się uzupełniającą CHT i RT, ale wartość tych metod nie została dotychczas jednoznacznie zweryfikowana.

Do zabiegów paliatywnych zapobiegających gromadzeniu się wysięku nowotworowego należą pleurektomia lub pleurodeza (najlepiej z użyciem talku). Wyniki badania z losowym doбором chorych wykazały lepszą miejscową kontrolę wysięku w jamie opłucnej po zastosowaniu pleurektomii wideotorakoskopowej, ale postępowanie to nie ma wpływu na czas całkowitego przeżycia [145].

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

W leczeniu międzybłoniaka stosuje się antymetabolity (pemetreksed, gemcytabina i raltitreksed) oraz cisplatynę, doksorubicynę i winorelbinę. Najbardziej skuteczny jest schemat złożony z cisplatyny (75 mg/m²) i pemetreksedu (500 mg/m²) — oba leki w 1. dniu cyklu powtarzane co 3 tygodnie [146]. Ocena odpowiedzi na CHT wymaga wykorzystania zmodyfikowanych kryteriów RECIST, co wynika z płaszczyznowego charakteru zmian w międzybłoniaku i częstego współwystępowania wysięku w jamie opłucnej. Wybrani chorzy (dobry stan sprawności, brak utrwalonych następstw wcześniejszego leczenia) mogą odnieść krótkotrwałą korzyść z CHT drugiej linii (np. winorelbina, doksorubicyna, gemcytabina) [142, 147].

Wyniki badań z losowym doбором chorych wskazują, że dodanie leków antyangiogennych — bewacyzumabu [148] lub nintedanibu [149] — zwiększa skuteczność CHT z zastosowaniem cisplatyny i pemetreksedu. Oba

leki nie są dotychczas w Polsce refundowane w leczeniu chorych na międzybłoniaka opłucnej.

Wykazane w badaniu II fazy korzyści związane z dodaniem immunoterapii durwalumabem do chemioterapii (cisplatyna i pemetreksed) wymagają potwierdzenia [150]. Wartościowe jest stosowanie skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem — w badaniu III fazy CheckMate 743 stwierdzono wydłużenie czasu przeżycia całkowitego o 4 miesiące (18 wobec 14 miesięcy) w porównaniu z chemioterapią (pemetreksed z pochodną platyny) [151].

Radioterapię w międzybłoniaku stosuje się:

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

Rozwój technik RT, a zwłaszcza wprowadzenie napromieniania z modulacją intensywności dawki (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*), zwiększył precyzję i bezpieczeństwo leczenia i umożliwił stosowanie wyższych dawek. W efekcie doprowadziło to do zmniejszenia ryzyka nawrotu miejscowego nowotworu po leczeniu chirurgicznym i nieznacznej poprawy wskaźników przeżycia. Zastosowanie nowoczesnej RT można rozważyć w ramach leczenia skojarzonego (pooperacyjna RT oraz CHT) [152].

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

Obserwacja po leczeniu

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

Rekomendacje

- Standardowym badaniem obrazowym w przypadku podejrzenia złośliwego międzybłoniaka opłucnej jest tomografia komputerowa klatki piersiowej (IV, A).
- Podstawą rozpoznania złośliwego międzybłoniaka opłucnej powinien być wynik badania histologicznego (liczne wycinki) materiału pobranego podczas torakoskopii oraz oceny immunohistochemicznej (IV, A).
- W przypadku rozpoznania złośliwego międzybłoniaka opłucnej konieczne jest określenie jego typu histologicznego (IV, A).
- U chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej w stopniach I–III po wykluczeniu obecności cechy N2 należy rozważyć możliwość wykonania doszczętniej resekcji. Jeżeli nie jest to możliwe, postępowanie chirurgiczne ma na celu opanowanie gromadzenia się wysięku w opłucnej (pleurodeza, dekortykacja lub implantacja tunelowego cewnika opłucnowego) (II, B).

- U chorych na zaawansowanego złośliwego międzybłoniaka opłucnej można rozważyć zastosowanie chemioterapii (schemat zawierający cisplatynę i pemetreksed) (I, A).
- U wybranych chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej w stadium zaawansowanym można rozważyć zastosowanie chemioterapii II linii (II, B).
- U chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej w ramach leczenia skojarzonego z wykorzystaniem chirurgii i chemioterapii należy rozważyć zastosowanie radioterapii. Radioterapia może być również rozważana w leczeniu paliatywnym (II, B).

Złośliwe nowotwory śródpiersia

Charakterystyka epidemiologiczna

Nowotwory śródpiersia występują rzadko (stanowią poniżej 1,5% wszystkich nowotworów) [1]. U dorosłych najczęstsze są grasiczaki i raki grasicy oraz nowotwory zarodkowe, a u dzieci nowotwory pochodzenia nerwowego. U dorosłych nowotwory śródpiersia lokalizują się najczęściej w jego przedniej części, a u dzieci — w tylnej.

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

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

Pierwotne nowotwory grasicy

Pierwotne nowotwory grasicy wywodzą się z komórek nabłonkowych i cechują się proliferacją limfocytów T o różnym nasileniu. Nowotwory grasicy — w odróżnieniu od chłoniaków i nowotworów zarodkowych — cechuje zwykle względnie powolny rozwój. U około połowy chorych obecne są objawy ogólne (przeważnie objawy zespołów paranowotworowych) [153]. Najczęściej występuje miastenia (ok. 30% chorych), rzadziej niedokrwistości aplastyczne, neuropatie i zaburzenia układu odporności. Grasiczaki przebiegające z objawami miastenii cechują się lepszym rokowaniem, co prawdopodobnie ma związek z ich wcześniejszym rozpoznawaniem [153].

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

Diagnostyka

Złożoność nowotworów śródpiersia sprawia, że w rozpoznawaniu i leczeniu konieczna jest współpraca

wielu specjalistów (radiodiagnosta, patomorfolog, pneumonolog, torakochirurg i onkolog oraz — w przypadku współwystępowania miastenii — neurolog).

Oprócz badania podmiotowego i przedmiotowego (z oceną w kierunku objawów paranowotworowych) należy wykonać badanie TK klatki piersiowej (w obrazie radiograficznym w przednim śródpiersiu widoczny jest najczęściej okrągły lub owalny cień o wyraźnych granicach). W diagnostyce obrazowej nowotworów grasicy oraz różnicowaniu guzów litych i torbieli przydatne jest badanie MR klatki piersiowej [154]. Dodatkowo należy wykonać oznaczenia markerów surowiczych (AFP — alfa-fetoproteina i beta-HCG — podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny łożyskowej; *human chorionic gonadotropin*) w celu różnicowania z nowotworami zarodkowymi. Z powodu niewielkiej częstości występowania przerzutów w narządach odległych badanie PET-TK ma ograniczone zastosowanie.

Diagnostyka patomorfologiczna

Konieczność wykonania biopsji zależy od wyniku badań obrazowych i stanu klinicznego (np. charakterystyczne zmiany w TK kwalifikujące się do doszczętnego wycięcia u chorych z miastenią nie wymagają wstępnej biopsji, w pozostałych przypadkach należy pobrać materiał) [155].

Obecna klasyfikacja WHO uwzględnia morfologię komórek nabłonkowych oraz liczbę limfocytów T i wyróżnia sześć typów nowotworów grasicy o różnym rokowaniu [156]:

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

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

Ocena zaawansowania

Zaawansowanie nowotworów grasicy ocenia się według klasyfikacji TNM [30, 157], która zastąpiła stosowany dotychczas system według Masaoki [158] (tab. 8–10).

Leczenie

Leczenie chorych na nowotwory grasicy powinno być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach o udokumentowanym doświadczeniu, dysponujących wszystkimi możliwościami terapeutycznymi. Podstawo-

Tabela 8. Klasyfikacja stopnia zaawansowania grasiczaków według Masaoki [158]

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

Tabela 10. Stopnie zaawansowania nowotworów grasicy (UICC, 2016) [30]

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

Tabela 9. Ocena zaawansowania (TNM) nowotworów grasicy (UICC, 2016) [30]

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

wą metodą leczenia w stopniach I i II jest doszczętne wycięcie, które u wybranych chorych uzupełnia się RT i/lub CHT [159]. U chorych z miastenią przed zabiegiem należy ocenić stan neurologiczny (ryzyko przełomu miastenicznego).

Leczenie chirurgiczne polega na doszczętnym makro- i mikroskopowo wycięciu grasicy i tkanki tłuszczowej przedniego śródpiersia z dostępu przez sternotomię i cięcie szyjne (metody mniej inwazyjne — np. wideotorakoskopy — są mniej skuteczne). Chorzy po doszczętnym wycięciu grasiczaków w I stopniu zaawansowania nie wymagają uzupełniającej RT lub CHT. Pooperacyjną RT należy rozważyć w grasiczakach w stopniu zaawansowania IIB i o typie histologicznym B2 lub B3 (pozostali

chorzy w II stopniu zaawansowania nie wymagają RT). Pooperacyjna RT jest rutynowym postępowaniem w grasiczakach o zaawansowaniu w stopniach III i IVA oraz w przypadku niedoszczętnego wycięcia. Całkowita dawka RT wynosi 45–50 Gy po wycięciu doszczętnym oraz 50–54 Gy po wycięciu niedoszczętnym, z podwyższeniem dawki do 60–66 Gy na okolicę o prawdopodobnej obecności przetrwałego nowotworu. Obszar napromieniany powinien obejmować łożę po grasicy z odpowiednim marginesem. W raku grasicy uzupełniająca RT (50–54 Gy z podwyższeniem do 60–66 Gy w obszarze zagrożonym wznową) stosuje się w stopniach zaawansowania II–IVA [159, 160]. Zaleca się stosowanie nowoczesnych technik RT — podobnych jak w raku płuca.

W stadium zaawansowania miejscowego (stopnie III i IVA) wskazane jest leczenie skojarzone obejmujące wstępną CHT, resekcję (możliwą u 50–70% chorych) i uzupełniającą RT [159]. U chorych, którzy nie kwalifikują się do doszczętnego wycięcia, zastosowanie znajduje RCHT [161].

Grasiczaki wykazują chemiowrażliwość (70–100% obiektywnych odpowiedzi) — CHT stosuje się w skojarzeniu z leczeniem miejscowym lub samodzielnie [162]. Najczęściej wykorzystuje się następujące schematy:

- CAP — cisplatyna 50 mg/m² i.v. — dzień 1.
doksorubicyna 50 mg/m² i.v. — dzień 1.
cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. — dzień 1.
cykle co 21 dni;
- ADOC — cisplatyna 50 mg/m² i.v. — dzień 1.
doksorubicyna 40 mg/m² i.v. — dzień 1.
winkrystyna 0,6 mg/m² i.v. — dzień 3.
cyklofosfamid 700 mg/m² i.v. — dzień 4.
cykle co 21 dni;
- PE — cisplatyna 60 mg/m² i.v. — dzień 1.
etopozyd 120 mg/m² dziennie i.v. — dzień 1., 2. i 3.
cykle co 21 dni;
- KP — karboplatyna AUC = 6 — dzień 1.
paklitaksel 200 mg/m² i.v. — dzień 1.
cykle co 21 dni.

Obserwacja po leczeniu

U chorych poddanych leczeniu radykalnemu (resekcja z leczeniem uzupełniającym lub bez niego) z powodu nowotworu grasicy w stopniu I lub II pierwsze badanie TK klatki piersiowej należy wykonać po 3 miesiącach, a następne powinno się wykonywać co 12 miesięcy przez pierwsze 5 lat, później zaś co 2 lata. U chorych leczonych z powodu grasiczaków w stopniu III lub IVA oraz raka grasicy badania TK należy powtarzać co 6 miesięcy przez 2 lata, a następnie co 12 miesięcy. Wskazane jest prowadzenie obserwacji przez przynajmniej 10 lat [159].

Zarodkowe nowotwory śródpiersia

Zarodkowe nowotwory śródpiersia w 90% przypadków dotyczą mężczyzn i dzielą się na nasieniaki i nienasieniaki (u kobiet — odpowiednio — rozrodczaki i nowotwory zarodkowe inne niż rozrodczaki). Najczęściej są umiejscowione w przedniej części śródpiersia (najczęstsze — poza gonadami — umiejscowienie nowotworów zarodkowych). Objawy zarodkowych nowotworów śródpiersia występują wcześniej niż w grasiczakach. Rokowanie chorych na zarodkowe nowotwory śródpiersia jest gorsze niż w przypadku tych samych nowotworów umiejscowionych w gonadach. Leczenie z wyboru polega na zastosowaniu CHT (schematy z cisplatyną) i resekcji przetrwałych zmian; u części chorych z rozpoznaniem nasieniaka wykorzystuje się również RT [163, 164].

Nowotwory pochodzenia nerwowego

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

Podstawową metodą postępowania w nowotworach śródpiersia pochodzenia mezenchymalnego również jest leczenie chirurgiczne [164].

Rekomendacje

- Standardowym badaniem obrazowym w przypadku podejrzenia nowotworu śródpiersia jest tomografia komputerowa klatki piersiowej (IV, A).
- Podstawą rozpoznania w nowotworach śródpiersia jest badanie histologiczne materiału pobranego za pomocą biopsji gruboigłowej uzupełnione badaniami immunohistochemicznymi (IV, A).
- Postępowanie w nowotworach grasicy zależy od możliwości przeprowadzenia doszczętniej resekcji (IV, A).
- Wskazaniami do radioterapii pooperacyjnej w nowotworach grasicy są stopień zaawansowania klinicznego IIB i typ histopatologiczny B2 i B3 oraz stopnie zaawansowania III i IVA, a także niedoszczętny zabieg i rozpoznanie raka grasicy (IV, A).
- Wskazaniem do radioterapii pooperacyjnej w raku grasicy jest stopień zaawansowania II lub wyższy (IV, A).
- W nowotworach grasicy o zaawansowaniu miejscowym należy rozważyć przedoperacyjną chemioterapię lub chemioterapię w skojarzeniu z radioterapią (IV, A).
- Chemioterapia ma zastosowanie w uogólnionych nowotworach grasicy oraz nowotworach zarodkowych śródpiersia (IV, A).
- Postępowanie w zarodkowych nowotworach śródpiersia polega na stosowaniu chemioterapii oraz resekcji przetrwałych zmian (w niektórych sytuacjach należy też rozważyć radioterapię) (IV, A).

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Michalek I i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa 2020. <http://onkologia.org.pl/publikacje>.
2. https://ec.europa.eu/hea/th/tobacco/overview_en.
3. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011; 365(5): 395–409, doi: 10.1056/NEJMoa1102873, indexed in Pubmed: 21714641.
4. Pedersen JH, Rzyman W, Veronesi G, et al. Recommendations from the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) regarding computed tomography screening for lung cancer in Europe. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017; 51(3): 411–420, doi: 10.1093/ejcts/ezw418, indexed in Pubmed: 28137752.
5. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol*. 2017; 18(12): e754–e766, doi: 10.1016/s1470-2045(17)30861-6, indexed in Pubmed: 29208441.

6. Rzyman W, Didkowska J, Dziedzic R, et al. Consensus statement on a screening programme for the detection of early lung cancer in Poland. *Adv Respir Med.* 2018; 86(1): 53–74, doi: [10.5603/ARM.2018.0009](https://doi.org/10.5603/ARM.2018.0009), indexed in Pubmed: [29490422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490422/).
7. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, et al. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2021; 325(10): 971–987, doi: [10.1001/jama.2021.0377](https://doi.org/10.1001/jama.2021.0377), indexed in Pubmed: [33687468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33687468/).
8. Koning Hde, Aalst Cv, Jong Pde, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2020; 382(6): 503–513, doi: [10.1056/nejmoa1911793](https://doi.org/10.1056/nejmoa1911793).
9. Jackman D, Johnson B. Small-cell lung cancer. *Lancet.* 2005; 366(9494): 1385–1396, doi: [10.1016/s0140-6736\(05\)67569-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67569-1).
10. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Thoracic Tumours*, 5th Edition, Volume 5. 2021.
11. Moreira A, Ocampo P, Xia Y, et al. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(10): 1599–1610, doi: [10.1016/j.jtho.2020.06.001](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.001).
12. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol.* 2018; 13(3): 323–358, doi: [10.1016/j.jtho.2017.12.001](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.12.001), indexed in Pubmed: [29396253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29396253/).
13. Kelemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, et al. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 911–919.
14. Ettinger DS, Wood DE, Aisner D i wsp. NCCN Guidelines insights: non-small-cell lung cancer, version 2.2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/.
15. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143(5 Suppl): e93S–e93e120S, doi: [10.1378/chest.12-2351](https://doi.org/10.1378/chest.12-2351), indexed in Pubmed: [23649456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649456/).
16. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, et al. members of the Guideline Development Group, Guideline Development Group, British Thoracic Society Pulmonary Nodule Guideline Development Group, British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax.* 2015; 70 Suppl 2(8): ii1–ii54, doi: [10.1136/thoraxjnl-2015-207168](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207168), indexed in Pubmed: [26082159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26082159/).
17. MacMahon H, Naidich DP, Goo JMO, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology.* 2017; 284(1): 228–243, doi: [10.1148/radiol.2017161659](https://doi.org/10.1148/radiol.2017161659), indexed in Pubmed: [28240562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28240562/).
18. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, et al. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med.* 1997; 157(8): 849–855, indexed in Pubmed: [9129544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9129544/).
19. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES, et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74(4): 319–329, doi: [10.4065/74.4.319](https://doi.org/10.4065/74.4.319), indexed in Pubmed: [10221459](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10221459/).
20. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med.* 2013; 369(10): 910–919, doi: [10.1056/NEJMoa1214726](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214726), indexed in Pubmed: [24004118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24004118/).
21. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest.* 2005; 128(4): 2490–2496, doi: [10.1378/chest.128.4.2490](https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2490), indexed in Pubmed: [16236914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236914/).
22. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 45(5): 787–798, doi: [10.1093/ejcts/ezu028](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu028), indexed in Pubmed: [24578407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24578407/).
23. Rivera M, Mehta A, Wahidi M. Establishing the Diagnosis of Lung Cancer. *Chest.* 2013; 143(5): 142–165, doi: [10.1378/chest.12-2353](https://doi.org/10.1378/chest.12-2353).
24. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax.* 2013; 68(Suppl 1): i1–i44, doi: [10.1136/thoraxjnl-2013-203618](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203618).
25. Szlubowski A, Herth FJF, Soja J, et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in non-small-cell lung cancer restaging verified by the transcervical bilateral extended mediastinal lymphadenectomy — a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010; 37(5): 1180–1184, doi: [10.1016/j.ejcts.2009.11.014](https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.11.014), indexed in Pubmed: [20022759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022759/).
26. Korevaar DA, Crombag LM, Cohen JF, et al. Added value of combined endobronchial and oesophageal endosonography for mediastinal nodal staging in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(12): 960–968, doi: [10.1016/S2213-2600\(16\)30317-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30317-4), indexed in Pubmed: [27773666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27773666/).
27. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy.* 2015; 47(6): 545–559, doi: [10.1055/s-0034-1392040](https://doi.org/10.1055/s-0034-1392040), indexed in Pubmed: [26030890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26030890/).
28. Khan KA, Nardelli P, Jaeger A, et al. Navigational Bronchoscopy for Early Lung Cancer: A Road to Therapy. *Adv Ther.* 2016; 33(4): 580–596, doi: [10.1007/s12325-016-0319-4](https://doi.org/10.1007/s12325-016-0319-4), indexed in Pubmed: [27084723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084723/).
29. Labarca G, Folch E, Jantz M, et al. Adequacy of Samples Obtained by Endobronchial Ultrasound with Transbronchial Needle Aspiration for Molecular Analysis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Systematic Review and Meta-Analysis.* *Ann Am Thorac Soc.* 2018; 15(10): 1205–1216, doi: [10.1513/AnnalsATS.201801-045OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201801-045OC), indexed in Pubmed: [30011388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30011388/).
30. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. (red.). *TNM Classification of malignant tumours* (wyd 8). John Wiley and Sons Inc, Oksford 2016.
31. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions, International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11(1): 39–51, doi: [10.1016/j.jtho.2015.09.009](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009), indexed in Pubmed: [26762738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26762738/).
32. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J.* 2009; 34(1): 17–41, doi: [10.1183/09031936.00184308](https://doi.org/10.1183/09031936.00184308), indexed in Pubmed: [19567600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19567600/).
33. Boujibar F, Gillibert A, Gravier FE, et al. Performance at stair-climbing test is associated with postoperative complications after lung resection: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2020; 75(9): 791–797, doi: [10.1136/thoraxjnl-2019-214019](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214019), indexed in Pubmed: [32651199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32651199/).
34. Fleisher L, Beckman J, Brown K, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery. *Circulation.* 2007; 116(17): e418–e499, doi: [10.1161/circulationaha.107.185699](https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.185699).
35. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143(5 Suppl): e166S–e190S, doi: [10.1378/chest.12-2395](https://doi.org/10.1378/chest.12-2395), indexed in Pubmed: [23649437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649437/).
36. Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. British Thoracic Society, Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax.* 2010; 65 Suppl 3: iii1–ii27, doi: [10.1136/thx.2010.145938](https://doi.org/10.1136/thx.2010.145938), indexed in Pubmed: [20940263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20940263/).
37. McElroy PJ, Choong A, Jordan E, et al. Outcome of surgery versus radiotherapy after induction treatment in patients with N2 disease: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Thorax.* 2015; 70(8): 764–768, doi: [10.1136/thoraxjnl-2014-206292](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206292), indexed in Pubmed: [25967753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25967753/).
38. Rosen JE, Keshava HB, Yao X, et al. The Natural History of Operable Non-Small Cell Lung Cancer in the National Cancer Database. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101(5): 1850–1855, doi: [10.1016/j.athoracsur.2016.01.077](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.01.077), indexed in Pubmed: [27041452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27041452/).
39. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P, et al. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer.* 2005; 49(1): 25–33, doi: [10.1016/j.lungcan.2005.01.001](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2005.01.001), indexed in Pubmed: [15949587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15949587/).
40. Yan TD, Black D, Bannon PG, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(15): 2553–2562, doi: [10.1200/JCO.2008.18.2733](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.2733), indexed in Pubmed: [19289625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19289625/).

41. Petrella F, Spaggiari L. The smaller the better: a new concept in thoracic surgery? *Lancet Oncol.* 2016; 17(6): 699–700, doi: [10.1016/s1470-2045\(16\)30049-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30049-3), indexed in Pubmed: [27160476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160476/).
42. Postmus PE, Kerr KM, Senan D, et al. Early-stage and locally-advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2017; 28(supl 4): iv1–iv21.
43. Louie AV, Palma DA, Dahele M, et al. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons. *Radiother Oncol.* 2015; 114(2): 138–147, doi: [10.1016/j.radonc.2014.11.036](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.036), indexed in Pubmed: [25497873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25497873/).
44. 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, indexed in Pubmed: [9690404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9690404/).
45. Le Pêchoux C. Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data. *Oncologist.* 2011; 16(5): 672–681, doi: [10.1634/theoncologist.2010-0150](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0150), indexed in Pubmed: [21378080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21378080/).
46. Billiet C, Decaluwé H, Peeters S, et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2014; 110(1): 3–8, doi: [10.1016/j.radonc.2013.08.011](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.08.011), indexed in Pubmed: [24100149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24100149/).
47. Le Pe, Pourel N, Barlesi F, et al. 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 and mediastinal N2 involvement: primary end-point analysis of LungART. *Ann Oncol.* 2020; 31(supl 4): LBA3.
48. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26(21): 3552–3559, doi: [10.1200/JCO.2007.13.9030](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9030), indexed in Pubmed: [18506026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18506026/).
49. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. ADAURA Investigators. Osimertinib in Resected -Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(18): 1711–1723, doi: [10.1056/NEJMoa2027071](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071), indexed in Pubmed: [32955177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955177/).
50. Cavalheri V, Burtin C, Formico VR, et al. Exercise training undertaken by people within 12 months of lung resection for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 6: CD009955, doi: [10.1002/14651858.CD009955.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009955.pub3), indexed in Pubmed: [31204439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31204439/).
51. Henshall CL, Allin L, Aveyard H. A Systematic Review and Narrative Synthesis to Explore the Effectiveness of Exercise-Based Interventions in Improving Fatigue, Dyspnea, and Depression in Lung Cancer Survivors. *Cancer Nurs.* 2019; 42(4): 295–306, doi: [10.1097/NCC.0000000000000605](https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000605), indexed in Pubmed: [29787385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29787385/).
52. Lim E, Harris G, Patel A, et al. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(11): 1380–1388, doi: [10.1097/JTO.0b013e3181b9e6cc](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181b9e6cc), indexed in Pubmed: [19861907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861907/).
53. Baas P, Belderbos JSA, van den Heuvel M. Chemoradiation therapy in nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol.* 2011; 23(2): 140–149, doi: [10.1097/CCO.0b013e318228341eed6](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e318228341eed6), indexed in Pubmed: [21178617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21178617/).
54. Li X, Li S, Yan S, et al. Impact of preoperative exercise therapy on surgical outcomes in lung cancer patients with or without COPD: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2019; 11: 1765–1777, doi: [10.2147/CMAR.S186432](https://doi.org/10.2147/CMAR.S186432), indexed in Pubmed: [30858729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30858729/).
55. Ni HJ, Pudasaini B, Yuan XT, et al. Exercise Training for Patients Pre- and Postsurgically Treated for Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Integr Cancer Ther.* 2017; 16(1): 63–73, doi: [10.1177/1534735416645180](https://doi.org/10.1177/1534735416645180), indexed in Pubmed: [27151583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27151583/).
56. Piraux E, Caty G, Reyckler G. Effects of preoperative combined aerobic and resistance exercise training in cancer patients undergoing tumour resection surgery: A systematic review of randomised trials. *Surg Oncol.* 2018; 27(3): 584–594, doi: [10.1016/j.suronc.2018.07.007](https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.07.007), indexed in Pubmed: [30217322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30217322/).
57. Eberhardt WEE, De Ruysscher D, Weder W, et al. Panel Members. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015; 26(8): 1573–1588, doi: [10.1093/annonc/mdv187](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv187), indexed in Pubmed: [25897013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897013/).
58. Aupérin A, Le Pêchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(13): 2181–2190, doi: [10.1200/JCO.2009.26.2543](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2543), indexed in Pubmed: [20351327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20351327/).
59. Miller ED, Fisher JL, Haglund KE, et al. The Addition of Chemotherapy to Radiation Therapy Improves Survival in Elderly Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2018; 13(3): 426–435, doi: [10.1016/j.jtho.2017.11.135](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.11.135), indexed in Pubmed: [29326090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29326090/).
60. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 379(24): 2342–2350, doi: [10.1056/NEJMoa1809697](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697), indexed in Pubmed: [30280658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280658/).
61. Moeller B, Balagamwala EH, Chen A, et al. Palliative thoracic radiation therapy for non-small cell lung cancer: 2018 Update of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2018; 8(4): 245–250, doi: [10.1016/j.pro.2018.02.009](https://doi.org/10.1016/j.pro.2018.02.009), indexed in Pubmed: [29625898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29625898/).
62. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ.* 1995; 311(7010): 899–909, doi: [10.1136/bmj.311.7010.899](https://doi.org/10.1136/bmj.311.7010.899), indexed in Pubmed: [7580546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7580546/).
63. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2008; 26(28): 4617–4625, doi: [10.1200/JCO.2008.17.7162](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.7162), indexed in Pubmed: [18678835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18678835/).
64. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. CISCA (CISplatin versus CARboplatin) Meta-analysis Group. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(11): 847–857, doi: [10.1093/jnci/djk196](https://doi.org/10.1093/jnci/djk196), indexed in Pubmed: [17551145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17551145/).
65. Pujol JL, Barlesi F, Daurès JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer.* 2006; 51(3): 335–345, doi: [10.1016/j.lungcan.2005.11.001](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2005.11.001), indexed in Pubmed: [16478643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16478643/).
66. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(21): 3543–3551, doi: [10.1200/JCO.2007.15.0375](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0375), indexed in Pubmed: [18506025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18506025/).
67. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2011; 378(9796): 1079–1088, doi: [10.1016/s0140-6736\(11\)60780-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60780-0), indexed in Pubmed: [21831418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21831418/).
68. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2004; 292(4): 470–484, doi: [10.1001/jama.292.4.470](https://doi.org/10.1001/jama.292.4.470), indexed in Pubmed: [15280345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15280345/).
69. Rossi A, Chiodini P, Sun JM, et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2014; 15(11): 1254–1262, doi: [10.1016/s1470-2045\(14\)70402-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70402-4), indexed in Pubmed: [25232001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25232001/).
70. Paz-Ares L, Marinis Fde, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(3): 247–255, doi: [10.1016/s1470-2045\(12\)70063-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70063-3), indexed in Pubmed: [22341744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22341744/).
71. Haaland B, Tan PS, de Castro G, et al. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol.* 2014; 9(6): 805–811, doi: [10.1097/JTO.0000000000000156](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000156), indexed in Pubmed: [24787964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24787964/).
72. Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, et al. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015; 94(2): 213–227, doi: [10.1016/j.critrevonc.2014.11.005](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.11.005), indexed in Pubmed: [25523487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25523487/).
73. Yang JH, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16(2): 141–151, doi: [10.1016/s1470-2045\(14\)71173-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71173-8), indexed in Pubmed: [25589191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25589191/).
74. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol.* 2018; 36(22): 2244–2250, doi: [10.1200/JCO.2018.78.7994](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.7994), indexed in Pubmed: [29864379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29864379/).
75. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(2): 113–125, doi: [10.1056/NEJMoa1713137](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137), indexed in Pubmed: [29151359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29151359/).

76. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(23): 2167–2177, doi: [10.1056/NEJMoa1408440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440), indexed in Pubmed: [25470694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25470694/).
77. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017; 389(10072): 917–929, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X), indexed in Pubmed: [28126333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126333/).
78. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(9): 829–838, doi: [10.1056/NEJMoa1704795](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795), indexed in Pubmed: [28586279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28586279/).
79. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(21): 2027–2039, doi: [10.1056/NEJMoa1810171](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171), indexed in Pubmed: [30280657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280657/).
80. Shaw A, Bauer T, Marinis F, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(21): 2018–2029, doi: [10.1056/nejmoa2027187](https://doi.org/10.1056/nejmoa2027187).
81. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol.* 2019; 30(7): 1121–1126, doi: [10.1093/annonc/mdz131](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz131), indexed in Pubmed: [30980071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30980071/).
82. Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F, et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2021; 39(11): 1253–1263, doi: [10.1200/JCO.20.03025](https://doi.org/10.1200/JCO.20.03025), indexed in Pubmed: [33646820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33646820/).
83. Ramalingam SS, Belani CP. Antiangiogenic agents in the treatment of nonsmall cell lung cancer: reality and hope. *Curr Opin Oncol.* 2010; 22(2): 79–85, doi: [10.1097/CCO.0b013e328335a583](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328335a583), indexed in Pubmed: [20009926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20009926/).
84. Rossi A. Cetuximab and non-small-cell lung cancer: end of the story? *Lancet Oncol.* 2013; 14(13): 1251–1253, doi: [10.1016/s1470-2045\(13\)70498-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70498-4), indexed in Pubmed: [24231626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24231626/).
85. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1823–1833, doi: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774), indexed in Pubmed: [27718847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718847/).
86. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. CheckMate 026 Investigators. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 376(25): 2415–2426, doi: [10.1056/NEJMoa1613493](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613493), indexed in Pubmed: [28636851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28636851/).
87. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021; 397(10274): 592–604, doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)00228-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00228-2).
88. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(22): 2078–2092, doi: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005), indexed in Pubmed: [29658856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658856/).
89. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(21): 2040–2051, doi: [10.1056/nejmoa1810865](https://doi.org/10.1056/nejmoa1810865).
90. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. IMPower150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 378(24): 2288–2301, doi: [10.1056/NEJMoa1716948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948), indexed in Pubmed: [29863955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29863955/).
91. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(7): 924–937, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6), indexed in Pubmed: [31122901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31122901/).
92. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(8): 1351–1360, doi: [10.1016/j.jtho.2020.03.028](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.03.028), indexed in Pubmed: [32302702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302702/).
93. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(2): 198–211, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0), indexed in Pubmed: [33476593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476593/).
94. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10183): 1819–1830, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7), indexed in Pubmed: [30955977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955977/).
95. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020; 383(14): 1328–1339, doi: [10.1056/NEJMoa1917346](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346), indexed in Pubmed: [32997907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997907/).
96. Haanen JB, Carbone F, Robert C, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl_4): iv119–iv142, doi: [10.1093/annonc/mdx225](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225), indexed in Pubmed: [28881921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881921/).
97. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018; 4(12): 1721–1728, doi: [10.1001/jama-oncol.2018.3923](https://doi.org/10.1001/jama-oncol.2018.3923), indexed in Pubmed: [30242316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30242316/).
98. Hanna N, Shepherd F, Fossella F, et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004; 22(9): 1589–1597, doi: [10.1200/jco.2004.08.163](https://doi.org/10.1200/jco.2004.08.163).
99. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(11): 1836–1843, doi: [10.1200/JCO.2008.17.5844](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.5844), indexed in Pubmed: [19273711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19273711/).
100. Tan DSW, Yom SS, Tsao MS, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Consensus Statement on Optimizing Management of EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Status in 2016. *J Thorac Oncol.* 2016; 11(7): 946–963, doi: [10.1016/j.jtho.2016.05.008](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.008), indexed in Pubmed: [27229180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27229180/).
101. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 376(7): 629–640, doi: [10.1056/NEJMoa1612674](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674), indexed in Pubmed: [27959700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959700/).
102. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368(25): 2385–2394, doi: [10.1056/NEJMoa1214886](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886), indexed in Pubmed: [23724913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23724913/).
103. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(21): 2027–2039, doi: [10.1056/NEJMoa1810171](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171), indexed in Pubmed: [30280657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280657/).
104. Shaw A, Kim T, Crinó L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2017; 18(7): 874–886, doi: [10.1016/s1470-2045\(17\)30339-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30339-x).
105. Novello S, Mazières J, Oh IJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol.* 2018; 29(6): 1409–1416, doi: [10.1093/annonc/mdy121](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy121), indexed in Pubmed: [29668860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668860/).
106. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7): 984–993, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30146-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30146-2), indexed in Pubmed: [27283860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27283860/).
107. Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(2): 143–155, doi: [10.1016/s1470-2045\(13\)70586-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70586-2), indexed in Pubmed: [24411639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24411639/).
108. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 123–135, doi: [10.1056/NEJMoa1504627](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627), indexed in Pubmed: [26028407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028407/).
109. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17): 1627–1639, doi: [10.1056/NEJMoa1507643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643), indexed in Pubmed: [26412456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412456/).
110. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389(10066): 255–265, doi: [10.1016/s0140-6736\(16\)32517-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32517-x), indexed in Pubmed: [27979383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979383/).
111. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10027): 1540–1550, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7), indexed in Pubmed: [26712084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26712084/).
112. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors:

- a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004; 100(12): 2613–2621, doi: [10.1002/cncr.20308](https://doi.org/10.1002/cncr.20308), indexed in Pubmed: [15197804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15197804/).
113. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(12): 1823–1829, doi: [10.1097/JTO.0b013e31826a2c2b](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31826a2c2b), indexed in Pubmed: [23154554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23154554/).
 114. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma A, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol*. 2020; 21(1): e18–e28, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30718-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30718-1).
 115. Kim C, Hoang CD, Kesarwala AH, et al. Role of Local Ablative Therapy in Patients with Oligometastatic and Oligoprogressive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017; 12(2): 179–193, doi: [10.1016/j.jtho.2016.10.012](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.10.012), indexed in Pubmed: [27780780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27780780/).
 116. Rossi A, Maio MDI, Chiodini P, et al. Carboplatin- or Cisplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Clin Oncol*. 2012; 30(14): 1692–1698, doi: [10.1200/JCO.2011.40.4905](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.4905).
 117. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Norwegian Lung Cancer Study Group. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol*. 2002; 20(24): 4665–4672, doi: [10.1200/JCO.2002.12.111](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.12.111), indexed in Pubmed: [12488411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12488411/).
 118. Pujol JL, Carestia L, Daurès JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer*. 2000; 83(1): 8–15, doi: [10.1054/bjoc.2000.1164](https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1164), indexed in Pubmed: [10883661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10883661/).
 119. Popat S, O'Brien M. Chemotherapy strategies in the treatment of small cell lung cancer. *Anticancer Drugs*. 2005; 16(4): 361–372, doi: [10.1097/00001813-200504000-00002](https://doi.org/10.1097/00001813-200504000-00002), indexed in Pubmed: [15746572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15746572/).
 120. Shao N, Jin S, Zhu W. An updated meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(2): 470–472, doi: [10.1097/JTO.0b013e318223c5a23](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318223c5a23), indexed in Pubmed: [22252565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22252565/).
 121. Mansfield AS, Kazarnowicz A, Karaseva N, et al. IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(23): 2220–2229, doi: [10.1056/NEJMoa1809064](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809064), indexed in Pubmed: [30280641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280641/).
 122. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. CASPIAN investigators. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(1): 51–65, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30539-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30539-8), indexed in Pubmed: [33285097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33285097/).
 123. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. KEYNOTE-604 Investigators. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol*. 2020; 38(21): 2369–2379, doi: [10.1200/JCO.20.00793](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00793), indexed in Pubmed: [32468956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32468956/).
 124. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22(23): 4837–4845, doi: [10.1200/JCO.2004.01.178](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.01.178), indexed in Pubmed: [15570087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15570087/).
 125. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24(7): 1057–1063, doi: [10.1200/JCO.2005.02.9793](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.9793), indexed in Pubmed: [16505424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16505424/).
 126. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. CONVERT Study Team. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(8): 1116–1125, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30318-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30318-2), indexed in Pubmed: [28642008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28642008/).
 127. Slotman B, Tinteren Hv, Praag J, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385(9962): 36–42, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)61085-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61085-0).
 128. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357(7): 664–672, doi: [10.1056/NEJMoa071780](https://doi.org/10.1056/NEJMoa071780), indexed in Pubmed: [17699816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17699816/).
 129. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol*. 2009; 27(1): 78–84, doi: [10.1200/JCO.2008.17.0746](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.0746), indexed in Pubmed: [19047288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19047288/).
 130. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(5): 663–671, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30230-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30230-9), indexed in Pubmed: [28343976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28343976/).
 131. Schneider BJ, Saxena A, Downey RJ. Surgery for early-stage small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011; 9(10): 1132–1139, doi: [10.6004/jnccn.2011.0094](https://doi.org/10.6004/jnccn.2011.0094), indexed in Pubmed: [21975913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21975913/).
 132. Low M, Ben-Or S. Thoracic Surgery in Early-Stage Small Cell Lung Cancer. *Thorac Surg Clin*. 2018; 28(1): 9–14, doi: [10.1016/j.thor-surg.2017.08.003](https://doi.org/10.1016/j.thor-surg.2017.08.003), indexed in Pubmed: [29150041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29150041/).
 133. O'Brien MER, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24(34): 5441–5447, doi: [10.1200/JCO.2006.06.5821](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.5821), indexed in Pubmed: [17135646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17135646/).
 134. Jassem J. Tobacco smoking after diagnosis of cancer: clinical aspects. *Transl Lung Cancer Res*. 2019; 8(Suppl 1): S50–S58, doi: [10.21037/tlcr.2019.04.01](https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.04.01), indexed in Pubmed: [31211105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31211105/).
 135. McMurry TL, Stukenborg GJ, Kessler LG, et al. More Frequent Surveillance Following Lung Cancer Resection Is Not Associated With Improved Survival: A Nationally Representative Cohort Study. *Ann Surg*. 2018; 268(4): 632–639, doi: [10.1097/SLA.0000000000002955](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002955), indexed in Pubmed: [30004919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30004919/).
 136. Colt H, Murgu S, Korst R, et al. Follow-up and Surveillance of the Patient With Lung Cancer After Curative-Intent Therapy. *Chest*. 2013; 143(5): e437S–e454S, doi: [10.1378/chest.12-2365](https://doi.org/10.1378/chest.12-2365).
 137. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, et al. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2017; 109(9), doi: [10.1093/jnci/djx029](https://doi.org/10.1093/jnci/djx029), indexed in Pubmed: [28423407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28423407/).
 138. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021; 32(4): 439–451, doi: [10.1016/j.annonc.2021.01.003](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.01.003), indexed in Pubmed: [33482246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33482246/).
 139. Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, et al. EURACAN/IASLC Proposals for Updating the Histologic Classification of Pleural Mesothelioma: Towards a More Multidisciplinary Approach. *J Thorac Oncol*. 2020; 15(1): 29–49, doi: [10.1016/j.jtho.2019.08.2506](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.2506), indexed in Pubmed: [31546041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31546041/).
 140. Robinson B, Musk A, Lake R. Malignant mesothelioma. *Lancet*. 2005; 366(9483): 397–408, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)67025-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67025-0), indexed in Pubmed: [16054941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16054941/).
 141. Sinha S, Swift AJ, Kamil MA, et al. The role of imaging in malignant pleural mesothelioma: an update after the 2018 BTS guidelines. *Clin Radiol*. 2020; 75(6): 423–432, doi: [10.1016/j.crad.2019.12.001](https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.12.001), indexed in Pubmed: [32081346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32081346/).
 142. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018; 36(13): 1343–1373, doi: [10.1200/JCO.2017.76.6394](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6394), indexed in Pubmed: [29346042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29346042/).
 143. Rice D, Rusch V, Pass H, et al. International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J Thorac Oncol*. 2011; 6(8): 1304–1312, doi: [10.1097/JTO.0b013e3182208e3f](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182208e3f), indexed in Pubmed: [21847060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21847060/).
 144. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 135(3): 620–6, 626.e1, doi: [10.1016/j.jtcvs.2007.10.054](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.10.054), indexed in Pubmed: [18329481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18329481/).
 145. Rintoul R, Ritchie A, Edwards J, et al. Efficacy and cost of video-assisted thoroscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2014; 384(9948): 1118–1127, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)60418-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60418-9), indexed in Pubmed: [24942631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24942631/).
 146. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003; 21(14): 2636–2644, doi: [10.1200/JCO.2003.11.136](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.11.136), indexed in Pubmed: [12860938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12860938/).
 147. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, et al. MS01 Trial Management Group. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre

- randomised trial. *Lancet*. 2008; 371(9625): 1685–1694, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)60727-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60727-8), indexed in Pubmed: [18486741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18486741/).
148. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 387(10026): 1405–1414, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01238-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01238-6), indexed in Pubmed: [26719230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719230/).
149. Grosso F, Steele N, Novello S, et al. Nintedanib Plus Pemetrexed/Cisplatin in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: Phase II Results From the Randomized, Placebo-Controlled LUME-Meso Trial. *J Clin Oncol*. 2017; 35(31): 3591–3600, doi: [10.1200/JCO.2017.72.9012](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.9012), indexed in Pubmed: [28892431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28892431/).
150. Nowak AK, Lesterhuis WJ, Kok PS, et al. Durvalumab with first-line chemotherapy in previously untreated malignant pleural mesothelioma (DREAM): a multicentre, single-arm, phase 2 trial with a safety run-in. *Lancet Oncol*. 2020; 21(9): 1213–1223, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30462-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30462-9), indexed in Pubmed: [32888453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32888453/).
151. Baas P, Scherpereel A, Nowak A, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 397(10272): 375–386, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)32714-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32714-8).
152. Cao C, Tian D, Manganas C, et al. Systematic review of trimodality therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012; 1(4): 428–437, doi: [10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.07](https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.07), indexed in Pubmed: [23977533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23977533/).
153. Evoli A, Lancaster E. Paraneoplastic disorders in thymoma patients. *J Thorac Oncol*. 2014; 9(9 Suppl 2): S143–S147, doi: [10.1097/JTO.0000000000000300](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000300), indexed in Pubmed: [25396312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25396312/).
154. Li HR, Gao J, Jin C, et al. Comparison between CT and MRI in the Diagnostic Accuracy of Thymic Masses. *J Cancer*. 2019; 10(14): 3208–3213, doi: [10.7150/jca.30240](https://doi.org/10.7150/jca.30240), indexed in Pubmed: [31289591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31289591/).
155. Weis CA, Yao X, Deng Y, et al. Contributors to the ITMIG Retrospective Database. The impact of thymoma histotype on prognosis in a worldwide database. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(2): 367–372, doi: [10.1097/JTO.0000000000000393](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000393), indexed in Pubmed: [25616178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25616178/).
156. Marx A, Ströbel P, Badve SS, et al. ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. *J Thorac Oncol*. 2014; 9(5): 596–611, doi: [10.1097/JTO.0000000000000154](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000154), indexed in Pubmed: [24722150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24722150/).
157. Ruffini E, Fang W, Guerrero F, et al. Staging and Prognostic Factors Committee, Staging and Prognostic Factors-Thymic Domain Subcommittee, Staging and Prognostic Factors Subcommittees, Members of the Advisory Boards. The International Association for the Study of Lung Cancer Thymic Tumors Staging Project: The Impact of the Eighth Edition of the Union for International Cancer Control and American Joint Committee on Cancer TNM Stage Classification of Thymic Tumors. *J Thorac Oncol*. 2020; 15(3): 436–447, doi: [10.1016/j.jtho.2019.11.013](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.11.013), indexed in Pubmed: [31783179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31783179/).
158. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer*. 1981; 48(11): 2485–2492, doi: [10.1002/1097-0142\(19811201\)48:11<2485::aid-cnrcr2820481123>3.0.co;2-r](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19811201)48:11<2485::aid-cnrcr2820481123>3.0.co;2-r), indexed in Pubmed: [7296496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7296496/).
159. Falkson CB, Bezjak A, Darling G, et al. Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol*. 2009; 4(7): 911–919, doi: [10.1097/jto.0b013e-3181a4b8e0](https://doi.org/10.1097/jto.0b013e-3181a4b8e0), indexed in Pubmed: [19557895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19557895/).
160. Patel S, Macdonald OK, Nagda S, et al. Evaluation of the role of radiation therapy in the management of malignant thymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82(5): 1797–1801, doi: [10.1016/j.ijrobp.2011.03.010](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.03.010), indexed in Pubmed: [21596484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21596484/).
161. Kashima J, Okuma Y, Murata H, et al. Chemoradiotherapy for unresectable cases of thymic epithelial tumors: a retrospective study. *J Thorac Dis*. 2017; 9(10): 3911–3918, doi: [10.21037/jtd.2017.08.133](https://doi.org/10.21037/jtd.2017.08.133), indexed in Pubmed: [29268401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29268401/).
162. Girard N. Chemotherapy and targeted agents for thymic malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012; 12(5): 685–695, doi: [10.1586/era.12.29](https://doi.org/10.1586/era.12.29), indexed in Pubmed: [22594902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22594902/).
163. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol*. 2002; 20(7): 1864–1873, doi: [10.1200/JCO.2002.07.062](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.07.062), indexed in Pubmed: [11919246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11919246/).
164. den Bakker MA, Marx A, Mukai K, et al. Mesenchymal tumours of the mediastinum—part I. *Virchows Arch*. 2015; 467(5): 487–500, doi: [10.1007/s00428-015-1830-8](https://doi.org/10.1007/s00428-015-1830-8), indexed in Pubmed: [26358059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26358059/).

Karolina Piekarska¹, Rafał Zyśk², Maciej Krzakowski³, Jan Walewski⁴, Barbara Polityńska^{5, 6}, Marek Z. Wojtukiewicz^{1, 7}

¹Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Wydział Medyczny, Uczelnia Łazarskiego w Warszawie

³Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii w Warszawie

⁴Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Narodowy Instytut Onkologii w Warszawie

⁵Stydium Filozofii i Psychologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁶Robinson College, University of Cambridge, Wielka Brytania

⁷Oddział Onkologii Klinicznej im. dr Ewy Pileckiej z pododdziałem chemioterapii dziennej, Białostockie Centrum Onkologii

Sposoby opracowywania wskaźników jakości opieki onkologicznej — możliwości, wyzwania i ograniczenia dla polskiego systemu opieki zdrowotnej

Ways of developing quality indicators in cancer care — opportunities, challenges and limitations for the Polish healthcare system

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Piekarska K, Zyśk R, Krzakowski M et al. Ways of developing quality indicators in cancer care — opportunities, challenges and limitations for the Polish healthcare system. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18. DOI: 10.5603/OCP.2021.0044.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Marek Z. Wojtukiewicz

Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok

e-mail: mzwjtuiewicz@gmail.com

STRESZCZENIE

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie możliwych sposobów opracowania wskaźników jakości opieki onkologicznej w polskim systemie opieki zdrowotnej na podstawie doświadczeń zagranicznych.

Proces rozwoju wskaźników w przedstawionych systemach przebiega w kilku etapach. Rozpoczyna się on od planowania, w ramach którego wybierany jest obszar kliniczny podlegający ocenie oraz organizowane są zespoły odpowiedzialne za opracowanie wskaźników. Po etapie planowania następuje faza rozwoju, w której wskaźniki kliniczne są priorytetyzowane i wybierane przez zespół pomiarowy na podstawie dokumentacji i wiedzy z literatury naukowej. Po wybraniu docelowych wskaźników klinicznych projektowane są specyfikacje poszczególnych pomiarów, w tym kryteria włączenia i wyłączenia dla populacji docelowej oraz dokonywana jest identyfikacja źródeł danych. W każdym z analizowanych zagranicznych systemów ochrony zdrowia, ustalenie finalnych wskaźników poprzedzone było szeroko zakrojonymi konsultacjami klinicznymi i społecznymi.

Wykorzystanie wskaźników klinicznych do oceny jakości stanowi ważne podejście w procesie oceny jakości opieki onkologicznej. Dzięki wprowadzeniu wskaźników jakości uczestnicy systemu opieki zdrowotnej (regulatorzy, klinicyści, pacjenci, osoby zarządzające podmiotami medycznymi) mogą uzyskać wiarygodne informacje niezbędne do określania priorytetów, modyfikacji sposobu rozliczania świadczeń, analizy porównawczej ośrodków, dokonywania świadomych wyborów oraz poprawy jakości opieki onkologicznej.

Słowa kluczowe: wskaźniki jakości, ocena jakości, pomiar jakości, poprawa jakości

ABSTRACT

The aim of the paper was to present possible ways of developing quality indicators in oncological care in the Polish healthcare system based on experience from other countries.

The development of indicators in the systems presented is a process following several stages. Initially, at the planning stage, the clinical area to be assessed is selected and teams responsible for developing the indicators are organized. This is followed by the development stage in which clinical indicators are prioritized and selected by the measurement team on the basis of documentation and knowledge gained from the scientific literature. After selecting the target clinical indicators, the specifications for each measure are operationalised, along with inclusion and exclusion criteria for the target population, and data sources are identified. In each of the foreign healthcare systems analyzed, determination of the final indicators was preceded by extensive clinical and social consultations.

The use of clinical indicators to assess quality is an important approach in the process of assessing the quality of cancer care. Thanks to the introduction of quality indicators, participants in the healthcare system (regulators, clinicians, patients, managers of medical institutions) are able to obtain reliable information, that is necessary in order to define priorities, modify methods of determining benefits, benchmarking, making informed choices and improving the quality of oncological care.

Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 2450-1646
e-ISSN 2450-6567

Key words: quality indicators, quality assessment, quality measurement, quality improvement

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, 1: 42–64

Wstęp

Problematyka jakości w polskim systemie opieki zdrowotnej w ciągu ostatnich lat zyskuje coraz większe znaczenie, zarówno dla środowisk zrzeszających pacjentów jak również dla płatnika publicznego i decydentów ochrony zdrowia. Biorąc pod uwagę stale rosnące koszty opieki onkologicznej oraz ograniczoną dostępność do wielu kosztownych opcji leczenia dla pacjentów z chorobą nowotworową, opieka onkologiczna wymaga bardziej rygorystycznego podejścia do oceny jakości [1]. Warto zauważyć, że pomimo funkcjonowania w polskim systemie wielu aktów prawnych o zróżnicowanej randze, które poruszają kwestie wskaźników jakości opieki zdrowotnej, w żadnym z nich pojęcie jakości nie zostało jednoznacznie zdefiniowane. Uregulowanie zagadnień związanych z oceną jakości w opiece zdrowotnej z wykorzystaniem wskaźników jakości zapewnić powinna projektowana aktualnie ustawa o jakości w opiece zdrowotnej i bezpieczeństwie pacjenta, której wejście w życie planowane jest na początku 2022 roku. Uwagę zwraca fakt, że w projekcie przedstawionym do konsultacji publicznych ponownie nie zostało zdefiniowane, co należy rozumieć pod pojęciem „jakości”, a samym wskaźnikom jakości poświęcony jest wyłącznie jeden artykuł — „Art. 3. Jakość w opiece zdrowotnej jest definiowana i mierzona przez wskaźniki, odnoszące się do obszarów: 1) klinicznego; 2) konsumenckiego; 3) zarządczego” [2]. Jakość opieki zdrowotnej pozostanie jednak bliżej nieokreślonym pojęciem tak długo, jak długo nie zostanie opisana konkretnymi atrybutami.

W pracy podjęto próbę przedstawienia możliwości opracowania wskaźników jakości opieki onkologicznej w Polsce (od profilaktyki przez diagnostykę, terapię po szeroko rozumianą opiekę po zakończonym leczeniu) na podstawie zagranicznych doświadczeń z uwzględnieniem wyzwań i ograniczeń związanych z procesem oceny jakości opieki onkologicznej.

Proces opracowania wskaźników jakości

Jakość w opiece zdrowotnej może być szeroko pojmowana w zależności od punktu widzenia. Inaczej jest postrzegana przez pacjentów, którzy koncentrują swoją uwagę na relacjach z personelem, badaniach i wy-

nikach leczenia oraz atmosferze i otoczeniu, w którym przebywają. Natomiast dla pracowników ochrony zdrowia jakość wiąże się głównie z rzetelnym świadczeniem usług, zgodnie z przyjętymi standardami, przy użyciu określonych narzędzi [3]. Współczesne podejście do problematyki jakości w opiece zdrowotnej odwołuje się do modelu zaproponowanego przez Avedisa Donabediana w latach 60. XX wieku. Pomyślny wynik sprawowanej opieki pod postacią wyleczenia, przywrócenia funkcji czy przeżycia utożsamiany jest z jej wysoką jakością. Prezentowanie mierzalnych wyników klinicznych postępowania leczniczego umożliwia porównywanie efektów terapeutycznych w grupach opisywanych pacjentów oraz porównywanie wyników osiąganych przez różne ośrodki. Użyteczne jest także prezentowanie i porównywanie społecznych efektów (korzyści), poprawy jakości życia i poziomu satysfakcji pacjentów. Donabedian wyróżnił trzy wymiary jakości usług medycznych, które łącznie składają się na jakość danej usługi. Nie można mówić o wysokiej jakości, jeśli choć jedna z trzech kategorii zawiera błędy lub uchybienia.

1. Jakość struktury — obejmuje strukturę organizacji, liczbę pracowników medycznych, ich kwalifikacje, wyposażenie, aparaturę medyczną, budynki.
2. Jakość procesu — odnosi się do wszelkich czynności podjętych lub zaniechanych w trakcie diagnozowania, leczenia, pielęgnowania i rehabilitacji pacjenta, w tym czas oczekiwania na udzielenie świadczenia i wyniki badań. Autor podkreśla, że najlepsze wyniki uzyskuje się wówczas, gdy leczenie przebiega w sposób systematyczny według powtarzalnych i sprawdzalnych reguł.
3. Jakość wyniku — obejmuje ocenę stopnia poprawy stanu zdrowia pacjentów oraz ich satysfakcję z udzielonych świadczeń opieki zdrowotnej. Zawiera takie wskaźniki, jak: śmiertelność, zachorowalność, zdarzenia niepożądane itp. [4].

Donabedian zwrócił również uwagę na celowość oceny przebiegu procesów sprawowania opieki, która stanowi potencjał doskonalenia postępowania. Analiza procesów diagnostyczno-terapeutycznych w podmiocie leczniczym i porównanie ich pomiędzy badanymi ośrodkami pozwala na pogłębienie oceny jakości opieki zdrowotnej i dalszą poprawę wyników. Elementami dopełniającymi współczesne pojmowanie i praktykowanie jakości w opiece zdrowotnej są między innymi stale rosnąca świadomość społeczna dotycząca

odpowiedzialności za własne zdrowie (w tym wpływu elementów stylu życia na zdrowie), alternatywne możliwości postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, konieczność publikowania informacji o potrzebach i prawach pacjenta, kosztach i efektywności procedur oraz wynikach leczenia. Wspomniana jakość oceniania jest przy użyciu różnego rodzaju wskaźników i kryteriów odnoszących się do określonych standardów [5, 6].

Materiał i metody

W pracy dokonano przekrojowej analizy podejścia oraz doświadczenia w opracowywaniu wskaźników jakości na potrzeby ewaluacji opieki onkologicznej w wybranych krajach. W tym celu wyszukano zarówno doniesienia naukowe, jak i dokumenty regulujące obszar związany z jakością w ochronie zdrowia.

Na potrzeby niniejszej publikacji przedstawione zostaną doświadczenia w implementacji systemu oceny jakości w obszarze onkologii w sześciu wybranych krajach: Australii, Niemczech, Szkocji, USA, Kanadzie (Ontario) i Japonii, które wydają się mieć największe doświadczenie w ocenie jakości opieki onkologicznej.

Wyniki

Australia

Australijska Rada ds. Standardów Opieki Zdrowotnej (ACHS, *Australian Council on Healthcare Standards*) sponsorowała prowadzony przez ekspertów, oparty na konsensusie, czteroetapowy proces na bazie zmodyfikowanej metody delfickiej, aby określić zestaw wskaźników klinicznych służących do oceny jakości usług onkologicznych świadczonych w Australii. Proces ten został przeprowadzony w odpowiedzi na prośby świadczeniodawców ubiegających się o akredytację. Multidyscyplinarny komitet sterujący procesem składał się z ekspertów klinicznych oraz przedstawicieli pacjentów. Dodatkowych pięciu uczestników stanowiła grupa interesariuszy, która debatowała nad ostatecznym zestawem wskaźników [7].

Proces opracowania wskaźników odbywał się w 4 etapach:

Etap I — Utworzenie Komitetu Sterującego

Komitet sterujący, składający się z 16 kluczowych ekspertów w dziedzinie leczenia nowotworów, polityki, pielęgniarstwa, ambulatoryjnej opieki, radioonkologii oraz przedstawicieli pacjentów, reprezentujących różnorodne doświadczenia i perspektywy. Podczas całonocnego spotkania komisja określiła kierunki, nazwy i potencjalne obszary wymagające wprowadzenia wskaźników jakości.

Etap II — Przegląd literatury i wyszukiwanie wskaźników

Przegląd literatury i systematyczne wyszukiwanie stron międzynarodowych towarzystw onkologicznych przeprowadzono pod kątem aktualnie stosowanych wskaźników. Komitet sterujący przyjął następnie schemat postępowania polegający na analizie listy wyodrębnionych potencjalnych wskaźników, oceniając każdy wskaźnik i ustalając jego priorytety w ankiecie internetowej, której wypełnienie zajęło około 3 godzin. Poszczególne wskaźniki zostały uszeregowane od 0 do 5 (od najniższego do najwyższego priorytetu) dla każdego z dwóch kryteriów: łatwości dostępu i możliwości gromadzenia danych oraz znaczenia klinicznego (w tym potencjalnej wykonalności w zakresie poprawy jakości i oceny wyników najlepszych praktyk). Na tej podstawie opracowano priorytetową listę potencjalnych wskaźników klinicznych.

Etap III — Omówienie wyników

Na tym etapie każdy z najwyżej ocenianych wskaźników otrzymanych na etapie 2 został szczegółowo omówiony przed akceptacją, odrzuceniem lub modyfikacją. Dla każdego wybranego wskaźnika zoptymalizowano nazewnictwo i sposób pomiaru. Następnie otrzymane wyniki zostały przedyskutowane podczas spotkania z referencyjną grupą 20 interesariuszy, obejmującą: ekspertów ds. polityki zdrowotnej, kluczowych liderów z różnych specjalności klinicznych, głównych świadczeniodawców usług onkologicznych, przedstawicieli pielęgniarek, przedstawicieli służb miejskich i wiejskich, farmaceutów, statystyków, specjalistów od wskaźników oraz przedstawicieli społeczeństwa.

Etap IV — Opracowanie zasad kodowania nowych wskaźników

Na tym etapie komitet sterujący we współpracy z ACHS nadzorował opracowanie przewodnika opieki onkologicznej, ułatwiającego kodowanie kliniczne nowych wskaźników. Przewodnik został zatwierdzony przez *Clinical Oncology Society of Australia* (COSA), a następnie ratyfikowany przez Radę Dyrektorów ACHS i opublikowany na stronie internetowej ACSH [8].

W przeprowadzonym procesie głównym powodem odrzucenia niektórych wskaźników była obawa, że gromadzenie danych będzie zbyt uciążliwe dla uczestników systemu. Wynikało to z faktu, że niektóre informacje w ogóle nie były rejestrowane lub prawdopodobnie musiałyby zostać zebrane z wielu różnych źródeł dotychczas. Pomimo powszechnego uznania, że rosnący dostęp do danych medycznych w formie cyfrowej powinien umożliwić wykorzystanie ich do informowania o jakości opieki, wiele australijskich ośrodków w dalszym ciągu dysponuje wyłącznie prostymi systemami elektronicznej rejestracji procesów zdrowotnych [7, 9].

W związku z tym preferowano wskaźniki pochodzące z danych, które są gromadzone powszechnie i rutynowo

w systemach placówek opieki zdrowotnej (informacje z list oczekujących, elektroniczna dokumentacja medyczna, systemy finansowe, itp.). Uznaje się jednak, że wymaganie informacji niezbędnych do wyliczenia wskaźników klinicznych może skłonić organizacje do rozważenia dodania lub przeprojektowania sposobu gromadzenia danych w celu uzyskania pełnej zgodności.

Podsumowując, było to pierwsze podejście do opracowania kompleksowego zestawu wysokiej jakości wskaźników klinicznych w celu pomiaru jakości opieki na każdym etapie rozwoju choroby nowotworowej u pacjentów w Australii. Grupa ekspertów oraz metodologia oparta na konsensusie z szeroką reprezentacją interesariuszy, powinny zapewnić, że zestaw ten będzie łatwy w użyciu i produktywny w uzyskiwaniu danych wyjściowych dotyczących jakości w celu monitorowania, oceny i porównania opieki onkologicznej świadczonej w różnych ośrodkach. Wskaźniki kliniczne będą poddawane regularnej ewaluacji z możliwością dodania nowych lub modyfikacji istniejących, zarówno w odpowiedzi na doświadczenia organizacji raportujących, jak i w celu dostosowania do zmieniającego się zapotrzebowania na świadczenia opieki onkologicznej. Przykłady australijskich wskaźników jakości w opiece onkologicznej przedstawiono w tabeli 1.

Niemcy

Proces opracowywania wskaźników jakości stanowi część *German Guideline Program in Oncology* (GGPO) uruchomionego wspólnie przez *The German Cancer Society* (DKG), *German Cancer Aid* (DKH) and the *Association of the Scientific Medical Societies* (AWMF) w 2008 roku. Program ten ma na celu wspieranie opracowania, wdrożenia i oceny wytycznych praktyki klinicznej opartych na dowodach naukowych. Na podstawie wytycznych mogą zostać przygotowane wskaźniki pomiaru jakości struktury, procesu i wyniku, dzięki którym można zmierzyć jakość opieki onkologicznej oraz przestrzeganie zaleceń. Wskaźniki stanowią narzędzie do wewnętrznego zarządzania jakością w placówkach medycznych oraz analizy porównawczej z innymi instytucjami. Wskaźniki jakości są na ogół opracowywane dla obszarów, w których autorzy wytycznych i inne osoby zaangażowane w opiekę zdrowotną zidentyfikowali potencjał do poprawy jakości [11].

Opracowanie wskaźników jakości przeprowadzono w 5 etapach:

Etap I — Ustalenie przez *Guideline Development Group* (GDG) składu reprezentatywnej grupy roboczej ds. wskaźników jakości

Opracowanie QI omawiane jest podczas spotkania inauguracyjnego GDG. Grupa robocza może liczyć maksymalnie 14 członków, powinna być interdyscyplinarna i składać się z osób zajmujących się odpowiednimi

tematami wytycznych. Do podmiotów zwykle zaangażowanych w proces, należą komisje certyfikowanych ośrodków, rejestrów klinicznych nowotworów i inne instytucje z obszaru zarządzania jakością. Proces jest nadzorowany i metodycznie wspierany przez przedstawiciela urzędu GGPO oraz przedstawiciela AWMF.

Etap II — Przygotowanie dokumentów

Przedmiotem pierwszego spotkania grupy roboczej ds. wskaźników jakości (QIWG) jest przygotowanie podstawowej listy wskaźników na podstawie wytycznych klinicznych. Podkreśla się, że tylko silne rekomendacje można przełożyć na potencjalne wskaźniki, i że zalecenia te powinny być jak najbardziej konkretne. Uwzględniane są zalecenia z oceną A, interpretowaną jako „należy wykonać”, ponieważ zakłada się, że działania oparte na takich zaleceniach powinny przynosić wyraźną korzyść większości pacjentów. W konsekwencji silne zalecenia najlepiej kwalifikują się do rozwoju wskaźników, niezależnie od tego, czy są oparte na dowodach, czy na konsensusie. W celu przygotowania podstawowej listy wskaźników dokonywane jest przeszukiwanie dostępnych baz doniesień naukowych, stron instytucji rządowych oraz towarzystw naukowych.

Etap III — Pierwsze spotkanie grupy roboczej ds. wskaźników jakości

Celem pierwszego spotkania QIWG jest wstępny wybór potencjalnych wskaźników zidentyfikowanych na etapie II. Konsensus QIWG uzyskuje się na podstawie następujących kryteriów wykluczenia:

- A1: zalecenia nie da się zoperacjonalizować (na ogół niemierzalne)
- A2: brak możliwości poprawy jakości świadczenia opieki zdrowotnej,
- A3: problemy z interpretacją opisu wskaźnika przez QIWG i/lub nakłady związane z przygotowaniem dokumentacji zbyt wysokie w stosunku do korzyści
- A4: inne (np. duplikaty wskaźników z dwóch różnych zaleceń).

Wskazane kryteria wykluczenia wywodzą się z czterech podstawowych wymagań dla wskaźników jakości, które zdefiniowano w niemieckim instrumencie oceny QUALIFY [12]:

- Znaczenie cechy jakości uchwyconej za pomocą wskaźnika jakości (kategoria „trafność”);
- Przejrzystość definicji wskaźnika i jego zastosowania (kategoria „poprawność naukowa”);
- Zrozumiałość i interpretowalność (kategoria „praktyczność”);
- Ponożone nakłady w związku z gromadzeniem danych (kategoria „praktyczność”);

Akceptacja wskaźników następuje w drodze głosowania, zgodnie z zasadami rekomendacji konsensusu (AWMF Regelwerk), co oznacza, że wymagana jest minimum 75% głosów [13].

Tabela 1. Przykłady australijskich wskaźników jakości w opiece nad chorymi na nowotwory złośliwe

Obszar	Nazwa wskaźnika	Specyfikacja
Program przesiewowy	Odsetek wykonanych badań przesiewowych piersi (jeden z sześciu wskaźników)	Licznik: Liczba kobiet w docelowym przedziale wiekowym, u których wykonano mammografię w ramach krajowego programu badań przesiewowych w okresie 24 miesięcy Mianownik: Średnia liczba kobiet w populacji w docelowym przedziale wiekowym w 2-letnim okresie sprawozdawczym
Diagnostyka	Zachorowalność na nowotwory	Liczba nowo zdiagnozowanych nowotworów w określonym horyzoncie czasu (zwykle jeden rok). Głównym źródłem danych o zachorowalności na nowotwory jest <i>Australian Cancer Database (ACD)</i> , która obejmuje zgłoszenia wszystkich pierwotnych, złośliwych nowotworów (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego i płaskonabłonkowego skóry) zdiagnozowanych w Australii od 1982 roku We wszystkich australijskich stanach wprowadzono obowiązek raportowania nowych przypadków raka. Instytucje, takie jak szpitale, pracownie histopatologiczne i rejestry urodzeń, zgonów i małżeństw, zobowiązane są do zgłaszania nowych przypadków nowotworów złośliwych oraz zgonów spowodowanych chorobą nowotworową do swoich regionalnych rejestrów nowotworów Każdy z rejestrów corocznie dostarcza dane dotyczące zachorowalności do <i>Australian Institute of Health and Welfare (AIHW)</i> na podstawie umowy między poszczególnymi rejestrami a AIHW. Dane te są agregowane w ACD, jedynym repozytorium krajowych danych dotyczących zachorowalności na nowotwory złośliwe
	Rozkład stadiów zaawansowania choroby nowotworowej	Rozkład stadiów zaawansowania nowotworów złośliwych w momencie rozpoznania prezentowany jest dla pięciu najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych: piersi (kobiety), jelita grubego, płuca, czerniaka i raka gruczołu krokowego Licznik: Liczba przypadków zachorowań na nowotwór złośliwy dla wybranego stadium zgłoszonego do rejestru w momencie rozpoznania (stadium 1, stadium 2, stadium 3, stadium 4 lub nieznanym) dla danego typu nowotworu Mianownik: Liczba wszystkich przypadków zgłoszonych do rejestru, dla których wskazano stadium zaawansowania, które można było dopasować do przypadków odnotowanych w ACD dla odpowiedniego typu nowotworu złośliwego. Mianownik obejmuje przypadki z „nieznanym” stadium zaawansowania w momencie diagnozy, dla których rejestr nie posiadał wystarczających informacji, aby ustalić stadium
	Odsetek przypadków raka, dla których dostępne są dane na temat stadium zaawansowania	Nieskorygowany surowy odsetek przypadków złośliwych nowotworów, dla których dostępne są dane na temat stadium zaawansowania. Wskaźnik liczony dla 5 najczęściej występujących nowotworów Licznik: Liczba przypadków zachorowań na nowotwór złośliwy dla wybranego stadium zgłoszonego do rejestru w momencie rozpoznania (stadium lub nieznanym) dla danego typu nowotworu złośliwego Mianownik: Liczba wszystkich przypadków zgłoszonych do rejestru, dla których wskazano stadium zaawansowania, które można było dopasować do przypadków w ACD dla odpowiedniego typu nowotworu złośliwego. Mianownik obejmuje przypadki ze stadium „nieznanym” w momencie diagnozy, dla których rejestr nie posiadał wystarczających informacji, aby ustalić stadium
Leczenie	Wskaźnik zastosowania radioterapii	Miernik ten pokazuje liczbę świadczeń z zakresu radioterapii przetwarzanych przez Medicare Australia w określonym czasie w podziale na poszczególne grupy w populacji Jednostka analizy: Podsumowanie danych Planu Świadczeń Medicare (MBS, <i>Medicare Benefits Schedule</i>) przedstawia liczbę zabiegów radioterapii, dla których wnioskuje się o zwrot kosztów w ramach planu świadczeń Medicare i które są przetwarzane przez Wydział ds. Pomocy Społecznej. Tego rodzaju dane pozwolą na powiązanie zachorowalności na nowotwory z zabiegami radioterapii świadczonymi w późniejszych fazach analiz i sprawozdawczości w zakresie stopnia zaawansowania choroby, leczenia i nawrotów (STaR) Uwaga: Dodatkowym źródłem danych dotyczących leczenia radioterapią w Australii jest krajowa baza danych czasu oczekiwania na radioterapię — <i>National Radiotherapy Waiting Times Database (NRWTD)</i> . Dane są dostarczane do AIHW przez właściwe organy służby zdrowia i prywatne podmioty świadczące usługi z zakresu radioterapii. Jednostką miary dla danych NRWTD jest liczba „kursów” radioterapii, która jest zdefiniowana jako „seria jednego lub więcej zabiegów radioterapii wiązką zewnętrzną”
	Wskaźnik zastosowania systemowej terapii przeciwnowotworowej	Miara pokazuje liczbę osób otrzymujących co najmniej jedną systemową terapię przeciwnowotworową i niewielką liczbę terapii wspomagających w Australii w dowolnym roku w latach 2012–2016.

→

Tabela 1 cd. Przykłady australijskich wskaźników jakości w opiece nad chorymi na nowotwory złośliwe

Obszar	Nazwa wskaźnika	Specyfikacja
Leczenie		Jednostka analizy: Liczba osób, którym wydano systemowe leki przeciwnowotworowe w danym roku i dla których rozpatrzono wniosek o refundację w ramach Programu Świadczeń Farmaceutycznych Rządu Australijskiego (PBS) Uzyskane dane skorygowano względem wzrostu populacji w czasie. Dane są wyrażone jako liczba osób, które skorzystały z tych terapii na 100 000 ludności w danym roku (dane szacunkowej populacji mieszkańców pochodzą z Australijskiego Biura Statystycznego)
	Wskaźnik zastosowania leczenia zabiegowego dla 5 najczęściej rozpoznawanych nowotworów	Miara skupia się na pięciu najczęściej rozpoznawanych w Australii nowotworach złośliwych: gruczołu krokowego, piersi, jelita grubego, czerniaka i płuca. Wstępne analizy kodów procedur według rozpoznania głównego wykazały pokrywanie się procedur zabiegowych zastosowanych w raku okrężnicy i raku odbytnicy Aby uniknąć potencjalnych błędów w raportowaniu danych, nowotwory te są analizowane łącznie (tj. nowotwory jelita grubego). Przewiduje się, że w przypadku późniejszych analiz danych, w których dostępna będzie potwierdzona zachorowalność na te dwa nowotwory, dane dotyczące nowotworów okrężnicy i odbytnicy zostaną przedstawione oddzielnie Jednostka analizy: Liczba hospitalizacji, w trakcie których postawiono główne rozpoznanie dla danego nowotworu złośliwego i wykonano co najmniej jedną procedurę zabiegową związaną z tym nowotworem. Należy zaznaczyć, że jednostka analizy dotyczy liczby hospitalizacji zabiegowych, a nie liczby poszczególnych pacjentów. Pacjent poddany wielu zabiegom chirurgicznym w danym roku, zostanie uwzględniony tyle razy, ile wykonano hospitalizacji zabiegowych. Zgodnie z tym, pojedynczy pacjent może być liczony więcej niż raz
	Opieka multidyscyplinarna	Odsetek nowych przypadków nowotworów złośliwych omawianych na spotkaniu zespołu wielodyscyplinarnego (MDT, <i>multidisciplinary team</i>) Licznik: Liczba nowych przypadków omawianych na spotkaniu MDT w okresie sprawozdawczym Mianownik: Liczba nowych przypadków skierowanych do opieki onkologicznej w okresie sprawozdawczym

Opracowanie własne na podstawie *National Cancer Control Indicators* (canceraustralia.gov.au) [10]

Etap IV — Pisemna ocena potencjalnych wskaźników jakości

Wstępnie wybrany zestaw potencjalnych wskaźników oceniany jest za pomocą standardowego arkusza oceny, który obejmuje wymienione powyżej kryteria. Dwa dodatkowe kryteria („korekta ryzyka” i „bariery we wdrażaniu”) mogą również zostać skomentowane przez oceniających.

Etap V — Drugie spotkanie grupy roboczej ds. wskaźników jakości

Przedmiotem drugiego spotkania QIWG jest omówienie pisemnych ocen wskaźników i wyłonienie ostatecznego ich zestawu. Do ostatecznej akceptacji wymagana jest zgoda minimum 75% głosów.

Cały proces opracowania wskaźników jakości trwa od 6 do 12 tygodni a jego przebieg jest w pełni dokumentowany. Ostateczny zestaw wskaźników przekazywany jest do koordynatorów rejestrów onkologicznych i komisji certyfikacyjnych w celu ich wdrożenia [14–17].

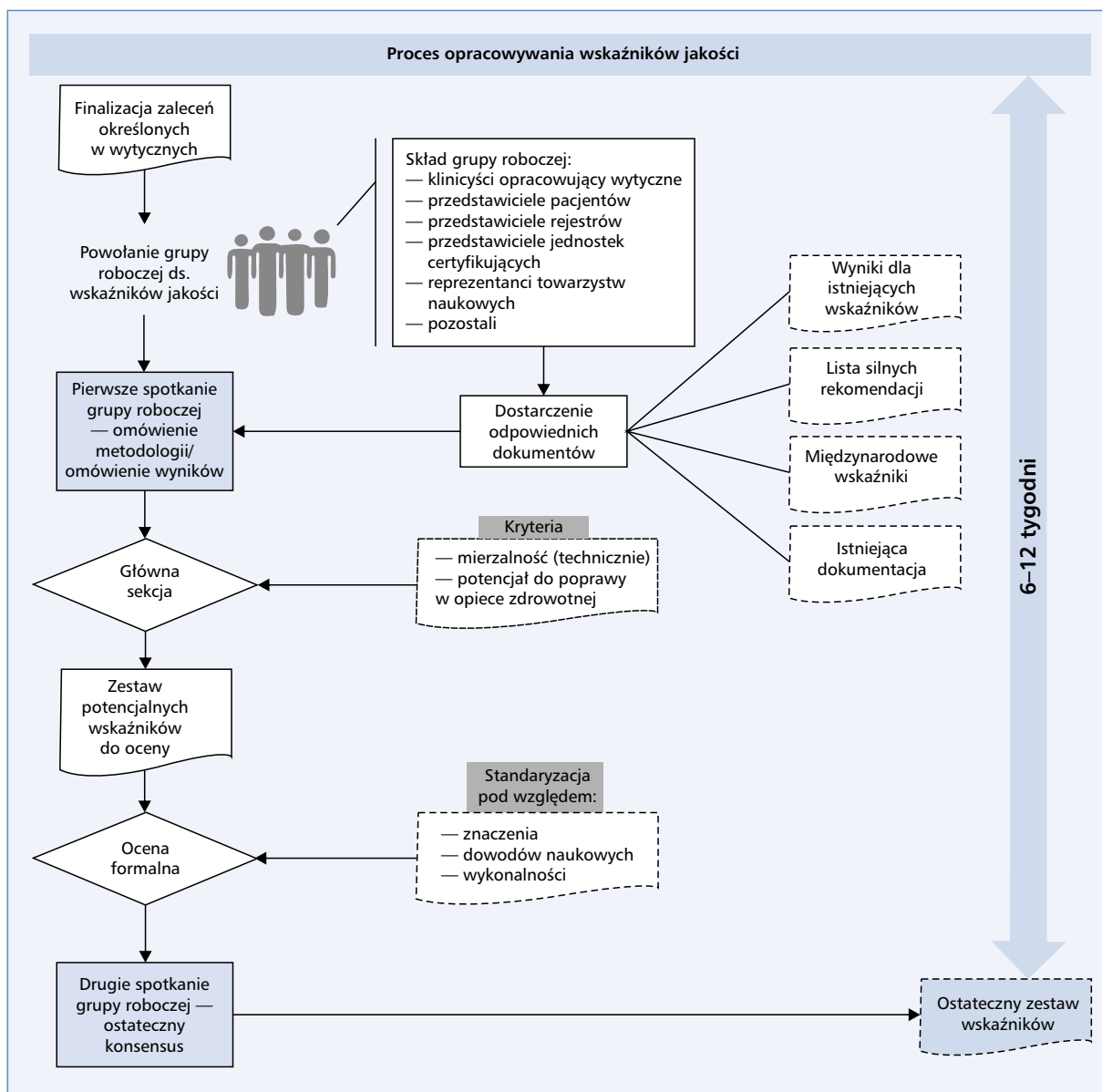
Na rycinie 1 zaprezentowano podsumowanie przebiegu procesu opracowywania wskaźników jakości, a przykłady niemieckich wskaźników jakości w opiece nad chorymi na raka piersi zebrano w tabeli 2.

Szkocja

Opracowany w 2008 roku plan *Better Cancer Care* zawierał zobowiązanie do przygotowania programu, który określi, w jaki sposób rozwijane będą wskaźniki jakości usług onkologicznych. Aby to osiągnąć, *Scottish Cancer Taskforce* powołało *National Cancer Quality Steering Group* (NCQSG), która jest odpowiedzialna za:

- opracowanie małych zestawów wskaźników jakości o zasięgu ogólnokrajowym (około 10–15) specyficznych dla danego nowotworu (QPI, *quality performance indicators*)
- nadzorowanie wdrażania krajowych ram zarządzania, które stanowią podstawę raportowania wyników w odniesieniu do krajowych QPI,
- zapewnienie trwałości prac tego programu.

QPI zostały opracowane we współpracy z trzema Regionalnymi Sieciami Onkologicznymi (NOSCAN, SCAN, WOSCAN), *Information Services Division* (ISD) i *Healthcare Improvement Scotland*. Założono, że QPI będą regularnie poddawane przeglądowi i uwzględnią postęp wiedzy naukowej i zmiany w praktyce klinicznej. Nadzrędnym celem programu prac nad jakością opieki onkologicznej było zapewnienie, że działania



Rycina 1. Proces opracowywania wskaźników jakości

na poziomie zarządu *National Health Service* (NHS) będą skoncentrowane na obszarach najważniejszych z punktu widzenia poprawy przeżycia i jakości życia pacjentów, przy jednoczesnym zapewnieniu bezpiecznej, skutecznej i skoncentrowanej na pacjencie opieki onkologicznej [19].

Proces opracowywania szkodliwych wskaźników jakości przedstawiono na przykładzie wskaźników dla nowotworów piersi. Etapy procesu opisane zostały w załączniku nr 1 do dokumentu *Breast Cancer Clinical Quality Performance Indicators v4.0*.

Etap I — Prace przygotowawcze i ustalanie zakresu

W związku z tym, że *NHS Quality Improvement Scotland Clinical Standards for Breast Cancer* są sto-

sowane na szczeblu krajowym od 2001 roku, ustalono, że zamiast podejmować długotrwały proces opracowywania QPI, należy szeroko przeszukać literaturę i przeprowadzić dyskusję z klinicystami, podjętą w ramach przeglądu NHS QIS (w 2008 roku). Standardy te zostały wykorzystane jako podstawa do opracowania QPI. Prace przygotowawcze obejmowały niezależne recenzowanie przez członków grupy rozwojowej oraz ocenę istniejących standardów *NHS QIS Breast Cancer Standards*, pod kątem uzgodnionych kryteriów. Określono także potencjalne obszary, wymagające opracowania nowych wskaźników jakości skoncentrowanych na wynikach. Wyniki powyższych prac wykorzystano w dyskusjach grup rozwojowych w kolejnych etapach procesu.

Tabela 2. Przykłady niemieckich wskaźników jakości w opiece nad chorymi na raka piersi

Obszar	Nazwa wskaźnika	Specyfikacja
Leczenie	Pooperacyjny przegląd przypadków	Licznik: Chorzy poddani pierwotnemu leczeniu chirurgicznemu omówieni podczas konsylium onkologicznego Mianownik: Chorzy poddani pierwotnemu leczeniu chirurgicznemu Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 95\%$
	Omówienie przypadków przed rozpoczęciem leczenia	Licznik: Chorzy z guzem pierwotnym omówieni podczas konsylium poprzedzającego leczenie Mianownik: Chorzy z guzem pierwotnym Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 40\%$
	Omówienie przypadków nawrotu miejscowego/roz-siewu nowotworu	Licznik: Chorzy ujęci w mianowniku, których przypadki omawiano podczas spotkań rady ds. nowotworów Mianownik: Chorzy z pierwszym nawrotem miejscowym i/lub pierwszym przerzutem odległym (bez przypadków pierwotnego raka piersi z cechą M1) Wskaźnik Obowiązkowe uzasadnienie* $< 70\%$
	Radioterapia po operacji oszczędzającej pierś w przypadku inwazyjnego raka piersi	Licznik: Chorzy ujęci w mianowniku, którym zalecono radioterapię Mianownik: Chorzy z pierwotnym inwazyjnym rakiem piersi, u których przeprowadzono operację oszczędzającą (bez przypadków pierwotnego raka piersi z cechą M1) Wartość docelowa wskaźnika $\geq 90\%$
	Radioterapia po leczeniu oszczędzającym w przypadku raka przewodowego in situ	Licznik: Chorzy ujęci w mianowniku, którym zalecono radioterapię Mianownik: Chorzy z pierwotnym rakiem przewodowym <i>in situ</i> , u których przeprowadzono leczenie oszczędzające Wskaźnik Obowiązkowe uzasadnienie* $< 80\%$
	Chemioterapia w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem receptorowym i węzłowym	Licznik: Chorzy ujęci w mianowniku, dla których zalecono chemioterapię Mianownik: Chorzy z pierwotnym rozpoznaniem inwazyjnego raka piersi z dodatnim wynikiem receptorowym i węzłowym (bez przypadków pierwotnego raka piersi z cechą M1) Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 60\%$
	Leczenie hormonalne w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem ekspresji receptorów steroidowych	Licznik: Chorzy ujęci w mianowniku, dla których zalecono terapię hormonalną Mianownik: Chorzy z pierwotnym rozpoznaniem inwazyjnego raka piersi z dodatnim wynikiem ekspresji receptorów steroidowych (bez przypadków pierwotnego raka piersi z cechą M1) Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 80\%$
	Leczenie trastuzumabem przez okres 1 roku w przypadku dodatniego wyniku HER-2	Licznik: Chorzy ujęci w mianowniku, którzy otrzymali terapię trastuzumabem powyżej 1 roku Mianownik: Chorzy z pierwotnym rozpoznaniem inwazyjnego raka piersi z dodatnim stanem HER2 (bez przypadków pierwotnego raka piersi z cechą M1) Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 95\%$
	Leczenie hormonalne w przypadku obecności przerzutów	Licznik: Chorzy ujęci w mianowniku, u których rozpoczęto terapię hormonalną w stadium rozsiewu jako pierwszą linię leczenia Mianownik: Chorzy z inwazyjnym rakiem piersi z dodatnim wynikiem dla receptorów steroidowych i ujemnym stanem HER2 z pierwszym przerzutem odległym (w tym choroby z pierwotnym rakiem piersi z cechą M1) Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 95\%$
	Opieka psychoonkologiczna (konsultacja > 25 min)	Licznik: Chorzy, którzy otrzymali opiekę psychoonkologiczną w warunkach stacjonarnych lub ambulatoryjnych (czas trwania konsultacji > 25 min) Mianownik: Chorzy z pierwotnym rozpoznaniem raka piersi + chorzy z pierwszym nawrotem miejscowym i/lub przerzutami odległymi (bez chorych z pierwotnym rakiem piersi z cechą M1) Wskaźnik: Obowiązkowe uzasadnienie* $< 95\%$
Poradnictwo w zakresie opieki społecznej	Licznik: Chorzy, którzy otrzymali poradę opieki społecznej w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnych Mianownik: Chorzy z pierwotnym rozpoznaniem raka piersi + chorzy z pierwszym nawrotem miejscowym i/lub z pierwszym przerzutem odległym (bez przypadków pierwotnego raka piersi z cechą M1) Wskaźnik: Obowiązkowe uzasadnienie* $< 30\%$	

→

Tabela 2 cd. Przykłady niemieckich wskaźników jakości w opiece nad chorymi na raka piersi

Obszar	Nazwa wskaźnika	Specyfikacja
Leczenie	Udział chorych włączonych do badań klinicznych	Licznik: Chorzy z rakiem piersi, którzy zostali włączeni do badań klinicznych zatwierdzonych przez komisję bioetyczną Mianownik: Liczba chorych z pierwotnym rozpoznaniem raka piersi Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 5\%$
	Ocena histopatologiczna poprzedzająca leczenie	Licznik: Chorzy ujęci w mianowniku z poprzedzającym rozpoczęcie leczenia histopatologicznym potwierdzeniem rozpoznania za pomocą biopsji punkcyjnej lub próżniowej Mianownik: Chorzy z pierwotnym inwazyjnym rakiem piersi lub DCIS (<i>ductal carcinoma in situ</i>), którzy otrzymali pierwotne leczenie chirurgiczne Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 90\%$
	Grupa chorych z pierwotnym rakiem piersi	Liczba chorych z pierwotnym rakiem piersi Wartość docelowa wskaźnika: ≥ 100
	Liczba zabiegów chirurgicznych dla resekcji R0 w przypadku leczenia oszczędzającego	Licznik: Chore ujęte w mianowniku, które miały przeprowadzony tylko jeden zabieg operacyjny przed ostatecznym zastosowaniem terapii oszczędzającej pierś Mianownik: Chore, które w ramach pierwotnego leczenia zostały poddane operacji oszczędzającej pierś z cechą R0 Wskaźnik: Obowiązkowe uzasadnienie* $< 70\%$
	Zabieg oszczędzający pierś w przypadku chorych w stopniu pT1	Licznik: Chorzy poddani leczeniu oszczędzającemu (ostateczny stopień pT1, w tym (y)pT1) Mianownik: Chorzy w stopniu pT1 (w tym (y)pT1), którzy otrzymali pierwotne leczenie chirurgiczne Wartość docelowa wskaźnika: 70–90%
	Mastektomie	Licznik: Liczba wykonanych mastektomii (końcowy etap leczenia chirurgicznego) Mianownik: Chorzy poddani pierwotnemu leczeniu chirurgicznemu Wskaźnik: Obowiązkowe uzasadnienie* 40%
	Usunięcie węzłów chłonnych w przypadku DCIS	Licznik: Chorzy z pierwotnym rozpoznaniem raka piersi, którym usunięto pachowe węzły chłonne (pierwotne usunięcie pachowych węzłów chłonnych lub węzłów wartowniczych) Mianownik: Chorzy z pierwotnym DCIS, zakończonym leczeniem chirurgicznym i leczeniem oszczędzającym Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 5\%$
	Określenie stanu węzłów chłonnych w przypadku inwazyjnego raka piersi	Licznik: Chorzy z pierwotnym rozpoznaniem inwazyjnego raka piersi, dla których określono stan węzłów chłonnych Mianownik: Chorzy z pierwotnym rozpoznaniem inwazyjnego raka piersi poddani pierwotnemu leczeniu chirurgicznemu (bez przypadków pierwotnego raka piersi z cechą M1) Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 95\%$
	Tylko limfadenektomia węzłów chłonnych (SLNE) dla przypadków pN0 (kobiety)	Licznik: Chore ujęte w mianowniku, u których przeprowadzono usunięcie pojedynczego węzła wartowniczego na podstawie biopsji węzła wartowniczego (SNB, <i>sentinel node biosy</i>) Mianownik: Chore z pierwotnym rozpoznaniem inwazyjnego raka piersi bez przerzutów w węzłach chłonnych, które nie otrzymały przedoperacyjnego leczenia systemowego typowego dla raka piersi Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 80\%$
	Śródoperacyjna radiografia/sonografia	Licznik: Operacje z śródoperacyjnym wykorzystaniem mammografii lub ultrasonografii w celu oceny radykalności resekcji Mianownik: Zabiegi chirurgiczne z przedoperacyjną procedurą lokalizacyjną pod kontrolą mammografii lub ultrasonografii Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 95\%$
	Operacje rewizyjne	Licznik: Reoperacje wykonane z powodu powikłań pooperacyjnych (tylko pierwotnie operowane przypadki) Mianownik: Pierwotnie operowane chore Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 5\%$
	Drenaż limfatyczny pach w przypadku pN1mi	Licznik: Pierwotne leczenie (wycięcie lub radioterapia) okolic układu chłonnego okolic pachowych Mianownik: Pierwotne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi z cechą pN1mi Wartość docelowa wskaźnika: $\geq 5\%$

*W przypadku wartości wykraczających poza granice wiarygodności, ośrodki są zobowiązane do przedstawienia uzasadnienia
Opracowanie własne na podstawie Sprawozdania rocznego za 2020 rok certyfikowanych centrów leczenia raka piersi (BCCs) Rok kontroli 2019 / rok wskaźnikowy 2018 [18]

Etap II — Opracowanie wskaźników

Grupa ds. rozwoju wskaźników nowotworów piersi QPI zdefiniowała oparte na dowodach, wymierne wskaźniki z wyraźnym naciskiem na poprawę jakości i wyników świadczonej opieki. Grupa opracowała QPI, wykorzystując jako podstawę istniejące standardy kliniczne NHS QIS. Projekty QPI zostały ocenione przez *Breast Cancer QPI Development Group* według trzech kryteriów:

- Znaczenie ogólne — czy wskaźnik dotyczy obszaru o znaczeniu klinicznym, który miałby znaczący wpływ na jakość i wyniki świadczonej opieki?
- Oparcie na dowodach naukowych — czy wskaźnik jest oparty na dowodach wysokiej jakości?
- Mierzalność — czy wskaźnik jest mierzalny, tj. czy istnieją wyraźne wymagania dotyczące pomiaru danych?

Etap III — Proces konsultacji

W ramach prac rozwojowych w 2011 roku podjęto szeroko zakrojone działania kliniczne i społeczne, w ramach których na stronie internetowej rządu szkockiego udostępniono QPI dotyczące nowotworów piersi wraz z towarzyszącym projektem minimalnego podstawowego zbioru danych i specyfikacji dotyczących mierzalności. W okresie konsultacji klinicyści i interesariusze z całej NHS Scotland, chorzy na nowotwory piersi oraz inne zainteresowane osoby mieli możliwość wpływania na rozwój QPI.

Wskaźniki QPI zostały zaprojektowane tak, aby były jasne i mierzalne, oparte na wysokiej jakości dowodach klinicznych, przy jednoczesnym uwzględnieniu innych uznanych standardów i wytycznych.

- Każdy QPI ma krótki tytuł, który jest wykorzystywany w raportach, a także pełniejszy opis, który dokładnie wyjaśnia, co mierzy dany wskaźnik.
- Wskaźniki zawierają krótki przegląd bazy dowodowej i uzasadnienia, które wyjaśniają, dlaczego opracowanie danego wskaźnika było ważne.
- Ogólna i szczegółowa specyfikacja mierzalności, które podkreślają w jaki sposób wskaźnik będzie mierzony w praktyce, aby umożliwić porównanie ośrodków klinicznych w ramach NHS Scotland.
- Dla każdego QPI zdefiniowano cel, który odzwierciedla oczekiwany poziom jakości, do którego powinny dążyć ośrodki kliniczne („wartość mniejsza niż ...” lub „wartość większa niż ...”).

W celu zapewnienia, że wybrane wartości docelowe są najbardziej odpowiednie i prowadzą do ciągłej poprawy jakości zgodnie z zamierzeniami autorów, są one poddawane ewaluacji oraz korygowane, jeśli dostępne będą nowsze dowody naukowe lub dane. Ze względu na trudności w precyzyjnym doborze pacjentów, chorób współistniejących i stanu ogólnego pacjenta, w QPI uwzględniono pewien poziom tolerancji i ustalono wartości docelowe, uwzględniające powyższe czynniki. W przypadku istnienia innych zmiennych, które mają istotny wpływ na docelowy poziom wskaźnika również

zostało to odnotowane w szczegółowym opisie QPI [20]. Przykłady szkockich wskaźników jakości przedstawiono w tabeli 3.

USA

W następstwie opublikowanego w 1999 roku przez Instytut Medyczny (IOM, *Institute of Medicine*) raportu *Ensuring Quality Cancer Care* dotyczącego zapewnienia wysokiej jakości opieki onkologicznej oraz w związku z rosnącymi problemami w tej części systemu opieki zdrowotnej, *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) zainicjowało *National Initiative on Cancer Care Quality* (NICCCQ). Badanie zostało przeprowadzone w pięciu dużych obszarach miejskich, dostarczając kluczowych danych dotyczących jakości opieki onkologicznej, które zdaniem badaczy wymagały systemowej poprawy. Eksperti NICCCQ wskazali na wyzwania związane z wdrożeniem systemu monitorowania jakości na skalę krajową a przede wszystkim na konieczność spełnienia kluczowych wymagań, za które uznano jak najdokładniejsze mierzenie i raportowanie jakości opieki onkologicznej przy możliwie najniższych kosztach oraz osiąganie wyników, które wspierają i informują o działaniach na rzecz poprawy jakości. Na podstawie dyskusji z ekspertami klinicznymi, stowarzyszeniami zawodowymi i innymi zainteresowanymi osobami, naukowcy określili cztery zasadnicze cechy, które mają kluczowe znaczenie przy opracowywaniu NICCCQ tj. reprezentatywna próbka pacjentów, zapewnienie prywatności pacjentom, prawidłowe miary jakości opieki oraz wiele źródeł danych. Tym samym ze względu na brak możliwości samooceny w obszarze onkologii dr Joseph Simone pracując za pośrednictwem ASCO zaproponował opracowanie metodyki wdrażania poprawy jakości opieki onkologicznej. Na tej podstawie stworzono pierwotnie małą sieć onkologów do opracowania metodyki wdrożenia poprawy jakości onkologicznej, środków kontroli jakości opieki onkologicznej oraz systemu wprowadzania danych i ich raportowania. Praca roboczej grupy onkologów stała się inicjatywą *Quality Oncology Practice Initiative* (QOPI).

Proces wyboru ekspertów biorących udział w ramach programu bazował na zmodyfikowanej metodzie delfickiej. Następnie grupa robocza określała kryteria, którymi powinno się kierować w pomiarach. W celu uproszczenia pomiarów pierwotnie wybrano miary umożliwiające binarne przypisanie ich statusu (tak/nie, zgodne/niezgodne). Dodatkowo pomiary miały również odnosić się do ważnych kwestii i chociaż te reprezentowane w wytycznych praktyki klinicznej lub w podobnych standardach opieki onkologicznej oparte na wysokiej jakości dowodach naukowych zostały uznane przez grupę roboczą za ważne, uzgodniono, że lista nie powinna ograniczać się jedynie do tych, które można znaleźć w naukowej literaturze medycznej. Tym samym uwzględniono trzy podstawowe źródła mierników:

Tabela 3. Przykłady szkodliwych wskaźników jakości w opiece nad chorymi na raka piersi

Obszar	Nazwa wskaźnika	Specyfikacja
Diagnostyka	Skierowanie na badania genetyczne Chorzy z rakiem piersi powinni otrzymać skierowanie do specjalistycznej poradni genetycznej, jeżeli jest to wskazane	Licznik: Liczba chorych z rakiem piersi w wieku poniżej 30 lat skierowanych do poradni specjalistycznej w celu wykonania badań genetycznych Mianownik: Wszyscy pacjenci z rakiem piersi w wieku poniżej 30 lat Wykluczenia: Brak wykluczeń
	Badania genomowe Chorzy z rakiem piersi w uzasadnionych przypadkach należy zlecić badania genomowe	Licznik: Liczba chorych z dodatnim stanem ER, ujemnym stanem HER2, bez przerzutów w węzłach chłonnych, poddanych testom genomowym, u których przewidywana poprawa przeżycia ogólnego wynosi 3–5% w okresie 10 lat po zastosowaniu chemioterapią Mianownik: Wszyscy chorzy z dodatnim statusem ER, ujemnym statusem HER2, bez przerzutów do węzłów chłonnych, u których przewidywana poprawa przeżycia ogólnego wynosi 3–5% w okresie 10 lat po leczeniu chemioterapią Wykluczenia: • chorzy otrzymujący chemioterapię w ramach badań klinicznych • chorzy poddani terapii neoadiuwantowej
Leczenie	Wskaźnik natychmiastowej rekonstrukcji Chore poddawane mastektomii z powodu raka piersi powinny mieć dostęp do natychmiastowej rekonstrukcji piersi	Licznik: Liczba chorych z rakiem piersi poddanych natychmiastowej rekonstrukcji piersi w trakcie zabiegu mastektomii. Mianownik: Wszystkie chore z rakiem piersi poddane mastektomii. Wykluczenia: • wszyscy chorzy z cechą M1 • wszyscy chorzy płci męskiej
	Ograniczenie czasu pobytu w szpitalu Chorzy powinni mieć możliwość wykonania operacji piersi w trybie jednodniowym / „23-godzinny”* w każdym przypadku, gdy jest to wskazane	Wskaźnik mierzy dwa różne parametry: (I) Chorzy z rakiem piersi poddani resekcji guza z szerokim marginesem i/lub procedurze pobrania próbek pachowych węzłów chłonnych w ramach chirurgii jednego dnia oraz (II) Chorzy z rakiem piersi poddani mastektomii (bez rekonstrukcji) z maksymalnym czasem pobytu w szpitalu wynoszącym 1 noc po zabiegu (I) Licznik: Liczba chorych na raka piersi poddanych zabiegowi resekcji guza z szerokim marginesem i/lub procedurze pobrania próbek pachowych węzłów chłonnych (biopsja węzła wartowniczego lub próbka 4 węzłów) w ramach chirurgii jednego dnia Mianownik: Wszyscy chorzy na raka piersi poddani zabiegowi resekcji guza z szerokim marginesem i/lub procedurze pobrania próbek pachowych węzłów chłonnych (biopsja węzła wartowniczego lub próbka 4 węzłów) Wykluczenia: Wszystkie chore z rakiem piersi poddawane częściowej rekonstrukcji/mammoplastyce piersi (II) Licznik: Liczba chorych z rakiem piersi poddanych mastektomii (bez rekonstrukcji), u których maksymalny czas pobytu w szpitalu po zabiegu wynosił 1 noc Mianownik: Wszystkie chore z rakiem piersi poddane mastektomii (bez rekonstrukcji) Wykluczenia: Brak wykluczeń
	Ocena statusu HER2 w procesie podejmowania decyzji Szybka ocena statusu HER2 powinna być dostępna w celu usprawnienia procesu diagnostyczno-terapeutycznego	Licznik: Liczba chorych z inwazyjnym rakiem piersi, u których status HER2 (oceniony metodą immunohistochemii — IHC i/lub metodą FISH) został zgłoszony w ciągu 2 tygodni od wykonania biopsji gruboigłowej Mianownik: Wszyscy chorzy z inwazyjnym rakiem piersi Wykluczenia: Chorzy, u których w biopsji gruboigłowej nie stwierdzono raka inwazyjnego
Radioterapia w celu zachowania piersi u chorych w podeszłym wieku Stosowanie radioterapii powinno być ograniczone u chorych w wieku ≥ 70 lat we wczesnym stadium raka piersi i niskim ryzykiem nawrotu	Licznik: Liczba chorych określonych w mianowniku, którzy otrzymali radioterapię Mianownik: Liczba chorych w wieku ≥ 70 lat z rakiem piersi T1 N0, dodatnim stanem ER, ujemnym stanem HER2, bez inwazji układu chłonnego, w stopniu I–II, poddanych operacji oszczędzającej (całkowita resekcja z marginesem ≥ 1 mm) i hormonoterapii Wykluczenia: Wszyscy chorzy na raka piersi biorący udział w badaniach klinicznych, w których stosowana jest radioterapia	

→

Tabela 3 cd. Przykłady szkodkich wskaźników jakości w opiece nad chorymi na raka piersi

Obszar	Nazwa wskaźnika	Specyfikacja
Leczenie	Chemioterapia adiuwantowa Chorzy z rakiem piersi powinni otrzymać chemioterapię pooperacyjną, która zwiększy szanse na przeżycie	Licznik: Liczba chorych określonych w mianowniku, którzy otrzymali chemioterapię adiuwantową Mianownik: Liczba chorych z rakiem piersi z dodatnim stanem receptora hormonalnego (ER +/- PR), ujemnym stanem HER2, dla których rokowanie w zakresie przeżycia 10 lat wynosi > 5% szans i/lub z wysokim ryzykiem genetycznym (<i>high risk genomic assay score</i>) Wykluczenia: • wszyscy chorzy z rakiem piersi biorący udział w badaniach klinicznych, w których stosowana jest chemioterapia • wszyscy chorzy z rakiem piersi, u których zastosowano chemioterapię neoadiuwantową • wszyscy chorzy z cechą M1
	Wskaźnik ponownych operacji Chorzy poddawani leczeniu chirurgicznemu raka piersi powinni przejść tylko jedną ostateczną operację, o ile to możliwe	Licznik: Liczba chorych określonych w mianowniku, u których po pierwotnej operacji piersi wykonano reoperację lub mastektomię Mianownik: Wszyscy chorzy z rakiem piersi (inwazyjnym lub in situ) poddani operacji oszczędzającej pierś jako początkowej lub jedynej operacji piersi Wykluczenia: Rak zrazikowy <i>in situ</i>
	30-dniowa śmiertelność po zastosowaniu systemowej terapii przeciwnowotworowej (SACT, <i>systemic anti-cancer therapy</i>) 30-dniowa śmiertelność po leczeniu SACT z powodu raka piersi	Licznik: Liczba chorych na raka piersi poddanych SACT, którzy zmarli w ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia Mianownik: Wszyscy chorzy na raka piersi poddani SACT Wykluczenia: Brak wykluczeń Uwaga: Wskaźnik ten będzie raportowany odrębnie dla chemioterapii neoadiuwantowej, adiuwantowej i paliatywnej, w przeciwieństwie do jednej wartości
	Dostęp do badań klinicznych i naukowych Wszystkim chorym należy zaproponować udział w dostępnych badaniach klinicznych/naukowych, jeżeli tylko się do nich kwalifikują	Licznik: Liczba chorych na raka piersi, którym wyrażono zgodę na udział w badaniach klinicznych/naukowych Mianownik: Wszyscy chorzy, u których rozpoznano raka piersi Wykluczenia: Brak wykluczeń
	Chemioterapia neoadiuwantowa Chorym na raka piersi, którzy otrzymają chemioterapię należy, w stosownych przypadkach, zlecić chemioterapię neoadiuwantową w celu uzyskania pełnej odpowiedzi patologicznej	Licznik: Liczba chorych określonych w mianowniku, których poddano chemioterapii neoadiuwantowej Mianownik: Wszyscy chorzy na potrójnie ujemnego lub HER2-dodatniego, przewodowego raka piersi w II lub III stopniu zaawansowania, otrzymujący chemioterapię Wykluczenia: Chorzy poddani chemioterapii paliatywnej
	Technika radioterapii na głębokim wdechu (DIBH, <i>deep inspiration breath hold radiotherapy</i>) Chorzy z lewostronnym rakiem piersi lub DCIS (<i>ductal carcinoma in situ</i>) poddawani radioterapii adiuwantowej powinni stosować technikę DIBH	Licznik: Liczba chorych z lewostronnym rakiem piersi lub DCIS otrzymujących adiuwantową radioterapię, u których zastosowano technikę DIBH Mianownik: Wszyscy chorzy z lewostronnym rakiem piersi lub DCIS otrzymujący adiuwantową radioterapię Wykluczenia: Brak wykluczeń

*Za chirurgię jednodniową uważa się przypadki takich pacjentów, którzy zostali przyjęci i wypisani tego samego dnia, w którym wykonano zabieg. Operacja 23-godzinna jest definiowana jako operacja, która obejmuje maksymalnie jedną noc po zabiegu; opracowanie własne na podstawie Breast Cancer Clinical Quality Performance Indicators August 2019 (v4.0), [20]

1. wywodzące się z konsensusu, określone przez wszystkich uczestników programu QOPI;
2. standardy oparte na dowodach (tj. te pochodzące z opublikowanych wytycznych praktyki klinicznej oraz oceny technologii medycznych opracowanych przez towarzystwa naukowe);
3. elementy związane z interakcjami pacjent/lekarz wymagane przez inne niż towarzystwa naukowe organizacje.

Obecnie QOPI zapewnia system do pomiaru procesów opieki co pół roku przy wykorzystaniu retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej. W ramach systemu, personel odpowiedzialny za uzupełnianie danych medycznych wybiera pacjentów spełniających wymagania QOPI, zaczynając od ostatnich pacjentów obserwowanych w praktyce i cofając się w czasie do 6 miesięcy, aby spełnić minimalną liczebność próby. Determinantem wartości minimalnej liczby raportowanych pacjentów jest odpowiednik pełnoetatowych onkologów lub hematooonkologów w ośrodku.

Przesyłanie danych do bazy danych QOPI odbywa się za pomocą ustrukturyzowanego, bezpiecznego formularza *online*, a udostępnione dane są analizowane i zgłaszane zwrotnie do ośrodka. Raporty są dostępne w ciągu 4 tygodni od zakończenia zbierania danych, więc ośrodki mogą wykorzystać otrzymane dane do ukierunkowanej poprawy jakości opieki onkologicznej. W przypadku każdej miary jakości raporty zawierają szczegółowe dane dotyczące praktyki oraz porównawcze dane zbiorcze [21–24].

Przykłady amerykańskich wskaźników jakości w opiece nad chorymi na raka piersi przedstawiono w tabeli 4.

Kanada (Ontario)

Opracowanie wskaźników jakości obejmuje kilka kroków i leży w kompetencjach *Quality Standard Advisory Committee* (QSAC). Większość procesu opracowywania wskaźników rozpoczyna się po uzgodnieniu projektów oświadczeń dotyczących jakości. Natomiast przegląd literatury i prace związane z procesem analizy środowiskowej (*environmental scanning*) rozpoczynają się przed uzgodnieniem projektów oświadczeń. Proces rozwoju wskaźnika przedstawiono na rycinie 2.

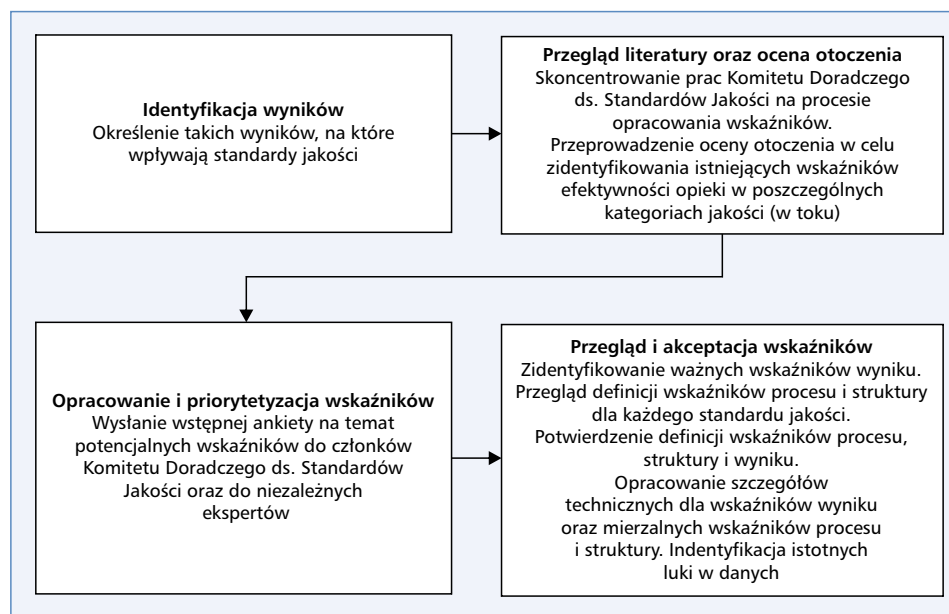
W pierwszym etapie QSAC identyfikuje wyniki, na które ma wpłynąć norma jakości. Wybrane wyniki powinny być zgodne z kryteriami jakości określonymi w ramach *Quality Matters* tj. bezpieczeństwo, skuteczność, zorientowanie na pacjenta, wydajność, terminowość i równość. Następnie QSAC wybiera ograniczony zestaw wyników, które odzwierciedlają cele określone w standardzie jakości i mogą na nie wpływać. Wyniki powinny być czynnikami, na które może w uzasadniony sposób wpłynąć przyjęcie normy jakości w całej prowincji. Na początku każdego projektu dotyczącego standardów jakości zespół ds. pomiaru jakości *Health*

Quality Ontario przegląda istniejącą literaturę związaną z pomiarami na temat będący przedmiotem problemów jakości oraz analizę środowiskową. Przegląd literatury obejmuje przede wszystkim międzynarodowy wykaz istniejących wskaźników jakości związanych z danym obszarem (wraz z powiązаныmi definicjami i informacjami na temat walidacji). Istotne jest zidentyfikowanie funkcjonujących wskaźników w celu szybszego ustalenia priorytetów przez QSAC. Analiza środowiskowa koncentruje się na pomiarach, raportowaniu i zbieraniu danych w danej prowincji. Opisuje istniejące działania sprawozdawcze związane z przedmiotem analiz oraz narzędzia wykorzystywane w tych działaniach m.in. dotychczasowe działania, plany lub raporty dot. poprawy jakości. Opisuje również istniejące zbiory danych, które gromadzą informacje istotne dla zakresu normy jakości. Na podstawie zidentyfikowanych wyników oraz przeglądu literatury, a także analizy środowiskowej zespół ds. jakości *Health Quality Ontario* przygotowuje krótką listę potencjalnych wskaźników celem ustalenia priorytetów (jeśli to konieczne) przez QSAC. Projekt wskaźników jest następnie udostępniany do konsultacji po czym w ramach zespołu ekspertów (wraz z członkami QSAC) ustala się „szczegóły techniczne” każdego wskaźnika, w tym między innymi to, czy wskaźnik można obliczyć przy użyciu aktualnie dostępnych zbiorów danych będących w dyspozycji prowincji, sposób pomiaru wskaźników oraz jego alternatywy w przypadku braku możliwości pomiaru, a także ograniczenia dotyczące każdego ze wskaźników. Następnie po opracowaniu projektu, propozycja wskaźników przechodzi dwie fazy konsultacji społecznych. Najpierw jest wysyłany do organizacji, które zostały zidentyfikowane w celu uzyskania informacji od organizacji reprezentujących interesy pacjentów, a następnie projekt umieszczany jest na stronie internetowej *Health Quality Ontario* na 3-tygodniowy okres konsultacji społecznych w celu uzyskania informacji zwrotnych od pacjentów. Wszystkie otrzymane informacje zwrotne są analizowane i syntezowane tematycznie w raporcie z konsultacji. Projekt raportu z konsultacji jest rozsyłany do QSAC jako tło dla ostatniego spotkania, podczas którego QSAC wraz z zespołem ekspertów omawia wszelkie proponowane zmiany lub poprawki do standardu jakości. Następnie przygotowywana jest publiczna wersja raportu z konsultacji, w której opisano otrzymane informacje zwrotne, komentarze i sugestie, a także wszelkie zmiany wprowadzone do standardu jakości wraz z uzasadnieniem każdej zmiany. Raport wskazuje również, gdzie QSAC zdecydował się nie wprowadzać zmian, wraz z ich uzasadnieniami. Następnie publikowany jest gotowy zestaw wskaźników wraz z opracowanymi zaleceniami dotyczącymi implementacji dla wielu interesariuszy, który ma wspierać w ciągłym procesie wdrażania i poprawy jakości [26, 27].

Tabela 4. Przykłady amerykańskich wskaźników jakości w opiece nad chorymi na raka piersi

Moduł	Nazwa wskaźnika (*QOPI® Certification Measure)
Rdzeń	Wynik badania histopatologicznego potwierdzający obecność nowotworu złośliwego*
	Zaawansowanie choroby udokumentowane w ciągu miesiąca od pierwszej wizyty w gabinecie*
	Odpowiednie postępowanie przeciwbólowe*
	Ból oceniony podczas jednej z dwóch ostatnich wizyt w gabinecie*
	Udokumentowany plan chemioterapii, w tym dawki, sposób postępowania i odstępy czasowe*
	Zamiar włączenia chemioterapii (radykałna vs. paliatywna) udokumentowany przed zastosowaniu choremu lub w ciągu dwóch tygodni po podaniu*
	Udokumentowane omówienie z chorym zamiaru włączenia chemioterapii*
	Udokumentowany plan chemioterapii doustnej: Dawka*
	Udokumentowany plan chemioterapii doustnej: Schemat podawania (dzień rozpoczęcia, liczba dni leczenia/odpoczynku i planowany czas trwania)*
	Zgoda chorego na chemioterapię*
	Udokumentowany status palenia papierosów/używania wyrobów tytoniowych przez chorego w ciągu ostatniego roku*
	Dobrostan emocjonalny chorego oceniony podczas drugiej wizyty w gabinecie*
	Działania podjęte w celu rozwiązania problemów z dobrostanem emocjonalnym podczas drugiej wizyty w gabinecie*
Wzrost, waga i wskaźnik powierzchni masy ciała — udokumentowane przed chemioterapią*	
Pierś	Chemioterapia skojarzona otrzymana w ciągu 4 miesięcy od diagnozy przez chore z rakiem piersi w stadium IA (T1c) i IB — III ER/PR ujemnym, poniżej 70. r.ż.*
	Badanie w kierunku nadekspresji lub amplifikacji genu <i>HER-2/neu</i> *
	Tamoksyfen lub inhibitor aromatazy zastosowane w ciągu 1 roku od rozpoznania u pacjentek w stadium IA wg AJCC (T1c) i IB — III ER lub PR-dodatni rak piersi*

Źródło: ASCO QOPI® Certification Track 2021 Measures Summary, <https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/quality-oncology-practice-initiative/qopi-related-measures> [25]



Rycina 2. Proces opracowywania wskaźników jakości — Kanada (Ontario) [26]

Prowadzona w Kanadzie ocena jakości opieki może się różnić w zależności od prowincji. Poza regionalnymi programami oceny jakości prowadzone są również działania o zasięgu ogólnokrajowym. Przykładem takiego działania

może być przeprowadzona ocena jakości programu przesiewowego w kierunku wczesnego wykrywania nowotworów piersi. W tabeli 5 przedstawiono wskaźniki wykorzystane do oceny programu w podziale na 5 głównych obszarów.

Tabela 5. Przykłady kanadyjskich wskaźników do oceny jakości programu badań przesiewowych w kierunku raka piersi

Obszar	Nazwa wskaźnika	Specyfikacja
Pokrycie programem	Wskaźnik uczestnictwa	Odsetek kobiet, które w ciągu 30 miesięcy wykonały mammografię przesiewową, w stosunku do populacji docelowej. Cel krajowy (50–69 lat): $\geq 70\%$ populacji docelowej w ciągu 30 miesięcy
	Wskaźnik retencji	Szacunkowy odsetek kobiet w wieku 50–67 lat, które ponownie zgłosiły się na badanie przesiewowe w ciągu 30 miesięcy od poprzedniego badania Cel krajowy (50 do 67 lat): $\geq 75\%$ w ciągu 30 miesięcy od pierwszego badania przesiewowego; $\geq 90\%$ w ciągu 30 miesięcy od kolejnego badania przesiewowego
	Roczny wskaźnik badań przesiewowych	Szacunkowy odsetek kobiet, które ponownie zgłosiły się na badanie przesiewowe w ciągu 18 miesięcy od poprzedniego badania. Cel: Brak
Monitorowanie	Wskaźnik nieprawidłowych wyników	Odsetek mammografii przesiewowych, które zostały określone jako nieprawidłowe Cel krajowy (50–67 lat): $< 10\%$ początkowych mammografii; $< 5\%$ kolejnych mammografii
	Ocena diagnostyczna	U większości kobiet, u których wynik badania przesiewowego jest nieprawidłowy, nie rozpoznaje się raka piersi, jednak w celu postawienia ostatecznej diagnozy konieczna jest dodatkowa ocena. Może ona obejmować dodatkowe badania obrazowe, biopsję rdzeniową lub otwartą i/lub aspirację cienkoigłową (FNA, <i>fine needle aspiration</i>)
	Interwał diagnostyczny	Czas od badania przesiewowego do otrzymania jego wyniku Cel krajowy (50–69 lat): $\geq 90\%$ w ciągu dwóch tygodni Czas od otrzymania nieprawidłowego wyniku badania przesiewowego do pierwszej oceny diagnostycznej Cel krajowy (50–69 lat): $\geq 90\%$ w ciągu trzech tygodni Czas od otrzymania nieprawidłowego wyniku badania przesiewowego do ostatecznej diagnozy Cel krajowy (50–69 lat): $\geq 90\%$ w ciągu pięciu tygodni, jeśli nie wykonano biopsji tkanki; $\geq 90\%$ w ciągu siedmiu tygodni, jeśli wykonano biopsję tkanki (rdzeniową lub otwartą)
Jakość badań przesiewowych	Wskaźnik biopsji zmian niezłośliwych	Odsetek otwartych biopsji chirurgicznych zmian niezłośliwych Cel krajowy: Brak ustalonego celu
	Dodatnia wartość predykcyjna (PPV, <i>positive predictive value</i>) programu mammografii przesiewowej	Odsetek przypadków z nieprawidłowym wynikiem, u których po przeprowadzeniu badań diagnostycznych rozpoznaje się raka piersi inwazyjnego lub przedinwazyjnego Cel krajowy (50–69 lat): $\geq 5\%$ w przypadku wstępnych badań przesiewowych; $\geq 6\%$ w przypadku kolejnych badań przesiewowych
	Czułość badań przesiewowych w ramach programu	Odsetek przypadków raka piersi inwazyjnego i przedinwazyjnego, które zostały prawidłowo rozpoznane jako rak piersi podczas badania przesiewowego Cel krajowy: Brak ustalonego celu
	Wskaźnik wykrytych przypadków raka inwazyjnego po przeprowadzonym badaniu przesiewowym	Częstość występowania raka inwazyjnego po badaniu mammograficznym to liczba przypadków inwazyjnego raka piersi stwierdzonych po prawidłowym wyniku badania przesiewowego lub po wykryciu łagodnych zmianach w badaniu w okresie od 0 do < 12 miesięcy i od 12 do 24 miesięcy od daty badania, na 10 000 osobolat obserwacji Cel krajowy (50 do 69 lat): < 6 na 10 000 osobolat w ciągu 0 do < 12 miesięcy od daty badania; < 12 na 10 000 osobolat w ciągu 12 do 24 miesięcy od daty badania
Wykrywalność	Wskaźnik wykrywalności raka <i>in situ</i>	Liczba przypadków DCIS (<i>ductal carcinoma in situ</i>) wykrytych na 1 000 badań przesiewowych Cel krajowy: Brak ustalonego celu
	Wskaźnik wykrywalności raka inwazyjnego	Liczba przypadków raka inwazyjnego wykrytych na 1 000 badań przesiewowych Cel krajowy (50–69 lat): > 5 na 1000 wstępnych badań przesiewowych; > 3 na 1000 kolejnych badań przesiewowych
	Procent przypadków raka przewodowego <i>in situ</i>	Procent wszystkich wykrytych przypadków raka, które są DCIS Cel krajowy: Brak ustalonego celu
Rozległość choroby w momencie diagnozy	Rozmiar guza inwazyjnego wykrytego podczas badania przesiewowego	Odsetek wykrytych przesiewowo przypadków raka inwazyjnego o wielkości guza ≤ 15 mm w największej średnicy, określonego na podstawie najlepszych dostępnych badań: 1) patologicznych, 2) radiologicznych i 3) klinicznych Cel krajowy (50–69 lat): $> 50\%$ wykrytych przesiewowo guzów inwazyjnych ≤ 15 mm
	Odsetek nowotworów inwazyjnych wykrytych podczas badań przesiewowych z ujemnym wynikiem węzłowym	Odsetek przypadków raka inwazyjnego wykrytych na podstawie badań przesiewowych, w których rak nie stwierdzono zajęcia pachowych węzłów chłonnych, co zostało stwierdzone na podstawie wyników badań patomorfologicznych Cel krajowy (50–69 lat): $> 70\%$ przypadków raka inwazyjnego wykrytych na podstawie badań przesiewowych

Opracowanie własne na podstawie *Canadian Partnership Against Cancer. Breast Cancer Screening in Canada: Monitoring and Evaluation of Quality Indicators — Results Report, January 2011 to December 2012*. Toronto: Canadian Partnership Against Cancer; 2017 [28]

Japonia

Na podstawie *Basic Cancer Control Act* z 2006 roku wzmocniono działania na rzecz zapewnienia jakości opieki onkologicznej w wielu sektorach, w tym zwiększono rolę rządu na rzecz zapewnienia odpowiedniej jakości opieki onkologicznej. Na tej podstawie zainicjowano również finansowany przez rząd projekt badawczy mający na celu opracowanie wskaźników jakości w pięciu głównych obszarach (piersi, płuca, żołądka, jelita grubego i wątroby). Proces prowadzący do uzyskania gotowego zestawu wskaźników wiązał się z powołaniem zespołu badawczego pod kierownictwem epidemiologa oraz specjalisty w zakresie ochrony zdrowia (część metodyczna badania) we współpracy z klinicystami z bardzo szerokiego zakresu dziedzinowego (część dotycząca pomiaru jakości w onkologii).

Projekt miał przede wszystkim na celu ocenę jakości pod względem sposobu stosowania obecnych najlepszych praktyk, a nie ogólnej przydatności usług (takich jak czas oczekiwania) natomiast w ramach badania podniesiono również szereg kwestii dotyczących koncepcji i metodyki stosowanej w celu pomiaru jakości.

W ramach projektu zastosowano metodykę opracowaną przez naukowców z *University of California, Los Angeles* i *Research AND Development (RAND)*

Corporation. Tym samym zgodnie z przyjętą metodyką utworzono zestaw potencjalnych wskaźników jakości wraz z zebraniem dowodów na poparcie tych wskaźników oraz przeprowadzeniem dyskusji przez panel wielodyscyplinarnych ekspertów tj. analizy pod kątem istotności w dwóch rundach oceny. W ramach panelu korzystano z prostej gradacyjnej skali punktowej od 1 do 9. Pierwszą ocenę dokonywano przed spotkaniem grupy roboczej, natomiast kolejna ocena odbywała się po dyskusji w ramach panelu eksperckiego. W ramach ostatecznej listy uzyskano zestaw 206 wskaźników, z których wszystkie opisywały standardy opieki wraz grupą docelową [29].

Obecnie w nowych badaniach podejmuje się próby tworzenia i odnajdywania mierników wykorzystując dotychczasowe metodyczne doświadczenie w kilkietapowym podejściu obejmującym kolejno: wybór potencjalnych wskaźników na bazie literatury, tworzenie wielodyscyplinarnego panelu eksperckiego oraz dwurundowa weryfikacja wyników badania ankietowego [30]. Przykłady japońskich wskaźników jakości przedstawiono w tabeli 6.

W przedstawionym zestawieniu można zauważyć, że proces opracowywania wskaźników jakości we wszystkich analizowanych systemach opieki prowadzony jest w niemal analogiczny sposób. Istotnym elementem

Tabela 6. Przykłady japońskich wskaźników jakości w opiece nad chorymi na raka piersi

Obszar	Nazwa wskaźnika	Specyfikacja
Diagnostyka	Badanie receptorów hormonalnych	Licznik: Chorzy z rozpoznaniem ER-dodatnim lub ujemnym Mianownik: Wszystkie przypadki raka piersi (z wyłączeniem nieznanego ER)
	Badanie HER2	Licznik: Chorzy, u których wykonano badanie HER2 (w przypadku HER2 2+, wynik dodatni lub ujemny określono metodą FISH) Mianownik: Wszystkie przypadki leczenia raka piersi
Leczenie	Przestrzeganie zaleceń konsensusu St. Gallen	Licznik: Chorzy, u których zastosowano terapię pooperacyjną zgodną z zaleceniami konsensusu St. Gallen Mianownik: Chorzy z rozpoznaniem inwazyjnego raka piersi poddani zabiegowi operacyjnemu
	Właściwie dobrana terapia hormonalna	Licznik: Pooperacyjna terapia hormonalna (tamoksyfen, toremifen, anastrozol, eksemestan i letrozol) Mianownik: Chorzy z rozpoznaniem inwazyjnego raka piersi poddani zabiegowi operacyjnemu
	Właściwie dobrany schemat chemioterapii pooperacyjnej	Licznik: Chorzy, którzy otrzymali którykolwiek ze schematów zawierających antracykliny, taksany lub CMF Mianownik: Chorzy z rozpoznaniem inwazyjnego raka piersi z wdrożoną pooperacyjną chemioterapią adiuwantową
	Radioterapia po operacji oszczędzającej piersi	Licznik: Chorzy, którzy otrzymali pooperacyjną radioterapię Mianownik: Chorzy w wieku 70 lat lub młodszy poddani operacji oszczędzającej piersi z powodu raka piersi w stadium I–III
	Wycięcie węzłów chłonnych u chorych z $\geq N1$	Licznik: Chorzy, u których wykonano wycięcie węzłów chłonnych z przerzutami na poziomie I lub wyższym Mianownik: Chorzy z przerzutami w węzłach na poziomie N1–3, którzy przeszli operację z powodu raka piersi

Źródło: Mukai H, Higashi T, Sasaki M. Quality evaluation of medical care for breast cancer in Japan, *International Journal for Quality in Health Care*, 2016, 28(1), 110–113 doi: 10.1093/intqhc/mzv109 [31]

Tabela 7. Zestawienie wyników przeglądu

Cecha porównawcza	Polska	Australia	Niemcy	Szkocja	USA	Kanada	Japonia
Określono wytyczne w zakresie opracowania wskaźników	-	+	+	+	+	+	+
Wykorzystano wytyczne praktyki klinicznej jako główne źródło opracowania QI	-	+	+	+	+	+	+
Zrealizowano przegląd funkcjonujących wskaźników jakości	-	+	+	+	+	+	+
Powołano wielodyscyplinarny panel ekspercki	-	+	+	+	+	+	+
Przeprowadzono szerokie konsultacje społeczne	-	+	-	+	+	+	+
Wyniki wskaźników publikowane do wiadomości publicznej	-	+	+	+	+	+	+
Prowadzona jest cykliczna ocena i dostosowanie wskaźników do zmieniających się warunków	-	+	+	+	+	+	+

opracowywania wskaźników jakości są ich walidacja oraz ewaluacja, które pozwalają na tworzenie najbardziej optymalnych zestawów wskaźników. Z czasem, gdy wartość danego wskaźnika osiąga docelowy target, jest on wycofywany z procesu pomiarowego, gdyż jego znaczenie dla oceny jakości opieki przestaje być istotne. Wykorzystanie doświadczeń zagranicznych w polskim systemie opieki zdrowotnej wydaje się być rozwiązaniem najbardziej optymalnym, biorąc pod uwagę fakt, że większość prowadzonych programów oceny jakości opieki onkologicznej bazuje na doświadczeniach Amerykanów, którzy są prekursorami prowadzenia oceny jakości w systemie opieki zdrowotnej. Podsumowanie wyników przeglądu przedstawiono w tabeli 7.

Dyskusja

W polskim systemie opieki zdrowotnej w ramach opieki onkologicznej podejmuje się działania związane z pomiarem jakości z wykorzystaniem wskaźników jakości. Obecnie, ocena jakości opieki onkologicznej jest prowadzona w ramach pakietu onkologicznego w przypadku świadczeń udzielanych pacjentom z nowotworem piersi oraz w programie pilotażowym opieki nad świadczeniobiorcą w ramach sieci onkologicznej.

Są to dwie najbardziej zaawansowane inicjatywy podejmujące próbę pomiaru jakości w onkologii. W rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 maja 2019 roku zmieniającym rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. z 2019 r. Poz. 1062), określone zostały szczegółowe warunki, które powinni spełniać świadczeniodawcy realizujący kompleksową opiekę onkologiczną nad

chorymi z nowotworem piersi (BCU). W warunkach jakościowych realizacji świadczenia odniesiono się do zapisu ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285) (dalej: ustawa o świadczeniach): „Świadczeniodawca oblicza wskaźniki efektywności diagnostyki onkologicznej i leczenia onkologicznego zgodnie z art. 32c ustawy i spełnia lub dąży do spełnienia wyznaczonych wartości progowych wskaźników, jeśli zostały określone. Stosowanie ustandaryzowanego pisemnego protokołu dotyczącego diagnostyki i postępowania terapeutycznego we wszystkich stadiach zaawansowania” [32]. Zanim przedmiotowe rozporządzenie weszło w życie Minister Zdrowia w drodze obwieszczenia opublikował mierniki oceny prowadzenia diagnostyki onkologicznej i leczenia onkologicznego dla nowotworów piersi. W obwieszczeniu określonych zostało 14 mierników, które mogą być wykorzystane do obliczenia wskaźników efektywności diagnostyki onkologicznej i leczenia onkologicznego. Dla każdego miernika określony został licznik i mianownik oraz zasady jego wyliczania [33]. Zgodnie z przepisami określonymi w art. 32c ust. 1 ustawy o świadczeniach: „1. Świadczeniodawcy udzielający świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie diagnostyki onkologicznej i leczenia onkologicznego obliczają corocznie wskaźniki efektywności diagnostyki onkologicznej i leczenia onkologicznego za poprzedni rok kalendarzowy na podstawie danych z raportów statystycznych, o których mowa w przepisach wydanych na podstawie art. 137 ust. 2. Świadczeniodawcy przekazują do Funduszu wskaźniki efektywności diagnostyki onkologicznej i leczenia onkologicznego nie później niż do końca drugiego kwartału roku kalendarzowego następującego po roku, za który obliczono te wskaźniki” [34].

Warto zauważyć, że ustawa o świadczeniach jasno definiuje na podstawie jakich danych oraz w jakich interwałach czasowych powinny być wyliczane i przekazywane informacje na temat osiągniętych przez świadczeniodawców wartości wskaźników, nie określa natomiast zasad udostępniania opinii publicznej informacji nt. wartości wskaźników osiąganych przez świadczeniodawców realizujących świadczenia w zakresie opieki onkologicznej. W przeciwieństwie do innych krajów w polskim systemie dotychczas nie zostały również ustalone wartości docelowe (referencyjne) dla wskaźników jakości opieki onkologicznej [33]. Brak takich wartości co do zasady utrudnia proces oceny jakości opieki w poszczególnych podmiotach. Istotny problem stanowi również fakt, że obecnie do wyliczania wskaźników efektywności opieki onkologicznej zobligowane są jedynie te podmioty lecznicze, które udzielają świadczeń w ramach zakontraktowanego z płatnikiem publicznym pakietu onkologicznego. Zgodnie z informacjami publikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) na stronie ezdrowie.gov.pl, na której prezentowane są dane ilościowe nt. leczenia zabiegowego w trzynastu grupach nowotworów, w 2020 roku chirurgiczne leczenie nowotworów piersi realizowało 167 podmiotów z czego 21 znalazło się powyżej progu lub potencjalnie powyżej progu określonego na poziomie 250 zabiegów. Należy podkreślić, że próg realizacji 250 zabiegów odnosi się do tych świadczeń, które zostały rozliczone w ramach pakietu onkologicznego. Ośrodki znajdujące się w kategorii potencjalnie powyżej progu wykonały powyżej 250 zabiegów, natomiast w znaczącej części rozliczyły je poza pakietem onkologicznym [35]. Zatem, świadczeniodawcy, którzy z wyboru nie rozliczają świadczeń onkologicznych w ramach pakietu nie mają obowiązku wyliczania wskaźników efektywności opieki onkologicznej. W konsekwencji prowadzi to do sytuacji, w której płatnik nie ma możliwości monitorowania jakości świadczeń onkologicznych udzielanych we wszystkich podmiotach w kraju ani możliwości całościowej oceny funkcjonowania opieki onkologicznej w Polsce.

Ocena jakości opieki onkologicznej prowadzona jest również w ramach realizowanego obecnie programu pilotażowego opieki nad świadczeniobiorcą w ramach sieci onkologicznej, wprowadzonego rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 13 grudnia 2018 r. w sprawie programu pilotażowego opieki nad świadczeniobiorcą w ramach sieci onkologicznej (Dz.U. 2018 poz. 2423, z późn. zm.). Celem pilotażu, którego zakończenie zaplanowano na 31 grudnia 2021 roku [36], jest ocena organizacji, jakości i efektów opieki onkologicznej w ramach sieci onkologicznej na terenie czterech województw objętych programem, tj.: dolnośląskiego, podlaskiego, pomorskiego i świętokrzyskiego. Program obejmuje 5 głównych nowotworów narządowych: jelita grubego, płuca, piersi, jajnika i gruczołu krokowego. Ocena opieki nad świadczeniobiorcą w ramach sieci onkologicznej

jest prowadzona w stosunku do chorych objętych pilotażem, w podziale na rozpoznania, z uwzględnieniem określonych w rozporządzeniu mierników. W §9 rozporządzenia określonych zostało 35 mierników, służących do oceny opieki onkologicznej, wśród nich można wyodrębnić 15 mierników o charakterze ogólnym, 3 dla nowotworów jelita grubego, 3 dla nowotworów gruczołu krokowego, 4 dla nowotworów płuca, 3 dla nowotworów jajnika, 7 dla nowotworów piersi. Ośrodkiem odpowiedzialnym za sporządzenie i przekazanie do oddziału wojewódzkiego NFZ sprawozdań z uwzględnieniem mierników, o których mowa powyżej jest Wojewódzki Ośrodek Koordynujący (WOK) [37].

Ocena wyników pilotażu zostanie przeprowadzona przez oddziały wojewódzkie Funduszu we współpracy z WOK na podstawie sprawozdania końcowego z realizacji pilotażu. Dokonanie całościowej oceny wyników programu pilotażowego może być utrudnione z uwagi na przyjęte w nim mierniki oceny jakości. W większości są to mierniki kliniczne, których wyliczenie z danych historycznych z realizacji świadczeń, którymi dysponuje płatnik publiczny będzie znacząco ograniczone. Poznanie rzeczywistych korzyści osiągniętych przez program pilotażowy ułatwiłaby próba retrospektywnego wyliczenia mierników z zasobów danych szpitali włączonych do pilotażu. Jednak w tym przypadku uzyskany obraz opieki onkologicznej odnosi się wyłącznie do województw objętych pilotażem. Dokonanie całościowej oceny programu w odniesieniu do wyników osiąganych w skali całego kraju wydaje się niewykonalne z uwagi na brak możliwości wyliczenia mierników dla podmiotów nie uczestniczących w programie. Brak wiedzy na temat jakości opieki onkologicznej w Polsce przed rozpoczęciem pilotażu znacząco utrudnia udzielenie odpowiedzi na pytanie czy cel programu został osiągnięty. Niemniej jednak koordynacja opieki onkologicznej i współpraca w ramach sieci onkologicznej niewątpliwie pozytywnie wpłynęła między innymi na: zwiększenie satysfakcji pacjentów onkologicznych, skrócenie czasu oczekiwania na wizytę w poradni onkologicznej, standaryzację procesów leczenia, zwiększenie znaczenia monitorowania jakości w onkologii [38].

Jak już wcześniej wspomniano, wszelkie działania związane z opracowaniem wskaźników jakości wiążą się bezpośrednio z wytycznymi praktyki klinicznej. Przyjęty przez Radę Ministrów i opublikowany w lutym 2020 roku program wieloletni pod nazwą Narodowa Strategia Onkologiczna (NSO) na lata 2020–2030 zakłada, że do końca 2021 roku opracowane zostaną krajowe wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego i standardy organizacyjne w kluczowych nowotworach złośliwych, opierające się na uznanych dowodach naukowych i uwzględniające bieżące warunki finansowania świadczeń zdrowotnych ze środków publicznych [39]. Warto podkreślić, że za nadrzędny cel tego programu

przyjęto wzrost odsetka osób przeżywających 5 lat od zakończenia terapii onkologicznej [40]. Opublikowane w randze obwieszczenia Ministra Zdrowia wytyczne powinny stanowić punkt wyjścia dla opracowania z górnym interesariuszy systemu ochrony zdrowia takich wskaźników jakości opieki onkologicznej, które będą łatwe do zaimplementowania w polskim systemie oraz przyczynią się do poprawy jakości w pierwszej kolejności w obszarach najbardziej tego wymagających. Czerpiąc z zagranicznych doświadczeń, w których proces opracowywania wskaźników jakości przeprowadzony był w zbliżony sposób, warto rozważyć zaimplementowanie analogicznych rozwiązań w polskim systemie opieki zdrowotnej.

W przypadku zagranicznych rozwiązań większość danych klinicznych niezbędnych do wyliczenia wskaźników pobierana jest bezpośrednio z rejestrów klinicznych, natomiast w przypadku polskiego systemu opieki zdrowotnej, do czasu zbudowania niezbędnej bazy rejestrów klinicznych warto rozważyć możliwość przeniesienia obowiązku wyliczania wskaźników jakości opieki onkologicznej ze świadczeniodawców na płatnika, co przełożyłoby się na uzyskanie pełnej informacji nt. jakości opieki z uwzględnieniem wszystkich świadczeniodawców, a nie tylko tych realizujących pakiet onkologiczny. W takim przypadku należałoby uszczelnić system sprawozdawczy oraz uzupełnić go o kluczowe parametry niezbędne do wyliczenia wskaźników. Powołanie wielodyscyplinarnych zespołów do opracowania wskaźników jakości pozwoliłoby na właściwe zidentyfikowanie problematycznych obszarów w polskiej opiece onkologicznej i stworzenie na początku kilku kluczowych wskaźników co mogłoby mieć istotny wpływ na poprawę jakości opieki. W skład takich zespołów powinni wejść w szczególności przedstawiciele towarzystw naukowych odpowiedzialni za opracowywanie wytycznych klinicznych, przedstawiciele Ministra Zdrowia, przedstawiciele płatnika, eksperci systemowi oraz osoby reprezentujące interesy pacjentów onkologicznych. Należy rozważyć wprowadzenie takich wskaźników jakości, które zapewnią maksymalne korzyści z punktu widzenia systemu przy minimalnym obciążeniu administracyjnym zarówno po stronie świadczeniodawców, jak i płatnika. Aktualnie na świadczeniodawcach spoczywają liczne obowiązki sprawozdawcze, a bardzo szeroki wachlarz sprawozdań i co za tym idzie również ich znaczne rozproszenie, rodzi komplikacje związane z ich wykorzystaniem w procesie oceny jakości opieki. Wśród obowiązków sprawozdawczych wykazuje się sprawozdania o znacznej kompleksowości, zaspokajające potrzeby dużej grupy różnych interesariuszy, ale również sprawozdania wybiórcze, dotyczące niewielkich zakresów problemowych, zaspokajające potrzeby pojedynczych rodzajowo grup interesariuszy, na przykład w zakresie stopnia realizacji polityki zdrowotnej, nadzoru właścicielskiego, kontroli ze strony płatnika za świad-

czenia zdrowotne itp. Sprawozdawczość podmiotów leczniczych realizuje różne cele, wśród których można wymienić kontrolę wydatkowania środków publicznych (np. w ramach budżetu NFZ) [41].

Narodowy Fundusz Zdrowia jako państwowa jednostka organizacyjna zobowiązany jest do gromadzenia danych sprawozdawczych stosowanych do wymiany informacji niezbędnych do rozliczenia (refundacji) między świadczeniodawcami a NFZ. Tym samym w kontekście miar czy kontroli jakości jak również oceny sposobu organizacji udzielanych świadczeń, procesu diagnostyczno-terapeutycznego czy zasobów (np. kadrowych) jest obecnie największym dysponentem odpowiednich danych medycznych.

Chociaż perspektywa wykorzystywania danych sprawozdawczych w celach pomiarowych (szczególnie dotyczących pomiaru jakości) wydaje się być perspektywą bardzo łatwą do implementacji, tak w kwestii obliczeń czy realizacji pomiarów istnieje szereg ograniczeń, które mogą nieco utrudnić ten proces. Istotnym problemem systemu sprawozdawczego NFZ w kontekście monitorowania jakości jest zakres danych. Celem zbierania przez NFZ danych nie jest kontrola jakości. W związku z czym dane sprawozdawcze nie zawsze odpowiadają bezpośrednio zakresowi danych koniecznemu do wyliczenia wskaźników jakości z uwzględnieniem wykluczeń natury klinicznej. Dodatkowo bardzo poważny problem stanowi brak dostępu do danych, które oddawałyby wystarczająco precyzyjnie kwestie związane ze stanem zdrowia pacjentów. Powyższe jest ściśle powiązane z bardzo ważnym aspektem oscylującym wokół odpowiednich zbiorów danych (poddawanych nieustającej walidacji w czasie rzeczywistym) oraz specjalnie zaprojektowanych i stworzonych rejestrów. Na przykładzie systemu monitorowania jakości NHS Scotland można wskazać, że proces pomiarowy uwzględniał utworzenie odpowiednich baz danych oraz zakresu zmiennych koniecznych do sprawozdawania. Proces uwzględniał również walidację danych na poziomie świadczeniodawcy, a także okresową ocenę wskaźników w kontekście ich korelacji oraz zgodności z najnowszymi wytycznymi postępowania diagnostyczno-terapeutycznego [42, 43]. Ponadto bezpośrednia prezentacja wyników na poziomie świadczeniodawcy może być obciążona błędem z powodu braku możliwości wykluczenia pewnej losowości przedstawianych informacji [zbyt mała próbka pacjentów na poziomie poza PSZ (podstawowe szpitalne zabezpieczenie świadczeń opieki zdrowotnej), może powodować dużą wariancję] [44–47].

Co więcej wyniki wskaźników powinny być korygowane o charakterystykę kliniczną pacjentów, uwzględniającą istotne (mogące mieć wpływ na wynik) cechy kliniczne, na przykład: wiek, płeć, wielochorobowość (*case-mix*) [48, 49], a NFZ może nie dysponować odpowiednio szerokim zakresem danych o takim charakterze.

Wartym uwagi jest również fakt, że na podstawie danych NFZ nie ma możliwości bezpośredniego porównywania ośrodków, a wykorzystanie mierników do oceny świadczeniodawców (*hospital performance*) w celu „opartego na dowodach” zdefiniowania ośrodków odbiegających od standardowego poziomu opieki, wymagałoby zastosowania metod statystycznych analogicznych do metaanaliz [50, 51]. Ponadto zastosowanie wskaźników jakości powinno zostać wyraźnie rozgraniczone pomiędzy stosowanymi na poziomie świadczeniodawcy (kontrola wewnętrznego procesu w obrębie jednego podmiotu) od wskaźników stosowanych w celu porównywania wielu różnych ośrodków (*benchmarking*) [50, 51]. Istotną kwestią w tej perspektywie wydaje się stworzenie narzędzia statystycznego do oceny wskaźników pod kątem możliwości wykorzystania ich do analizy porównawczej świadczeniodawców (*rankability*).

Pomimo istotnych ograniczeń zasobów danych zbieranych przez NFZ istnieją również pewne możliwości, które w sposób dostatecznie łatwy i zarazem precyzyjny pozwalają na pomiar jakości opieki zdrowotnej. Naturalnie tworzenie wskaźników jakości na bazie dostępnych danych sprawozdawczych obarczone jest ograniczeniami metodycznymi i będzie wymagało odpowiedniej walidacji, tak sama perspektywa jawi się obiecująco. O ile niemożliwa wydaje się bieżąca (w czasie rzeczywistym) kontrola jakości z uwagi na przekazywanie danych w okresach sprawozdawczych (zazwyczaj miesięcznych), tak przy pewnych założeniach realne jest obserwowanie procesów lub grup pacjentów *post factum* i reagowanie na zidentyfikowane problemy. Jako przykład może posłużyć jeden z dość powszechnych wskaźników, tj. wskaźnik ponownych hospitalizacji (*readmission rate*). W przypadku takiego pomiaru należy przede wszystkim jednoznacznie zdefiniować populację pacjentów (np. pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, z migotaniem przedsionków, itp.) kwalifikowanych do pomiaru jakości z wykorzystaniem interesującego z punktu widzenia problemów jakości wskaźnika. Przy takim założeniu na podstawie danych NFZ istnieje możliwość zdefiniowania populacji pacjentów (np. przyjętych do szpitala) z powodu określonego problemu zdrowotnego oraz pacjentów przyjętych ponownie z określeniem powodu ponownej hospitalizacji (np. na podstawie rozpoznania zasadniczego). Możliwe jest również określenie czasu, który upłynął od poprzedniej hospitalizacji oraz wykluczenia faktu, że ponowna hospitalizacja nie wynika z innych przyczyn klinicznych oraz nie była zaplanowana (np. z powodu wykonania zabiegu w niedługim odstępie czasu od poprzedniej wizyty) [52–54].

Powyzsze ma również bezpośredni związek z wykorzystaniem danych sprawozdawczych między innymi kodów *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* — ICD-10 czy ICD-9 jako metody wyrażającej w sposób ilościowych pewnych

zjawisk w procesie. Ma to duże znaczenie w przypadku np. określenia podmiotów nadużywających wybranych procedur medycznych czy świadczeń lub unikających niektórych grup pacjentów z uwagi na niskie wartości punktowe tariff (*upcoding*). Ponadto zbierane przez NFZ informacje umożliwiają wskazanie choroby będącej bezpośrednią przyczyną hospitalizacji, wizyty pacjenta, wykonania badania czy zabiegu przy wykorzystaniu kodów zgodnych z aktualnie funkcjonującą klasyfikacją chorób i problemów zdrowotnych (wskazaną w rozporządzeniu MZ). Sprawozdawaniu podlegają również kody nie więcej niż trzech przyczyn współistniejących według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych Rewizja Dziesiąta, z wyłączeniem świadczeń w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej [55]. Przekazywane dane zawierają również informacje na temat wykonanych istotnych procedur medycznych według Międzynarodowej Klasyfikacji Procedur Medycznych Rewizja Dziesiąta CM, w polskiej wersji uznanej przez płatnika za obowiązującą w związku z rozliczaniem świadczeń, a ich odpowiednie łączenie przy generowaniu danych lub analizie daje możliwość uzyskania informacji, które nie są przekazywane bezpośrednio przez świadczeniodawców (np. informacja na temat kolejnej linii leczenia nowotworowego lub prawdopodobnego stadium zaawansowania choroby).

Niekiedy możliwe jest (dzięki śledzeniu całej ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej) przy wykorzystaniu odpowiedniego algorytmu (np. flagowania) doprecyzowanie niektórych procedur i stanów klinicznych. Zasoób danych NFZ umożliwia określenie między innymi płci i wieku pacjenta, a także miejsca udzielanego świadczenia oraz określenia miejsca zamieszkania pacjenta. Możliwe jest również wykorzystanie danych dotyczących chorób współistniejących. Wymaga to jednak standaryzacji sposobu generowania danych oraz określenia odpowiedniego wskaźnika wyrażającego wielochorobowość. Ponadto w kontekście analiz porównawczych możliwe jest bezpośrednie porównanie ośrodków, które może służyć na przykład określeniu podmiotów „odstających” (takie podejście nie powinno natomiast służyć wyciąganiu wniosków na temat jakości opieki!). Sposób ten powinien służyć jedynie wskazaniu podmiotów, które wymagają obserwacji, identyfikowania przyczyn odbiegania od pozostałych podmiotów oraz definiowaniu problemów w całym procesie i tym samym odpowiedniej reakcji na zaistniały problem.

Co więcej wykorzystanie danych zbieranych w celach sprawozdawczych na poziomie świadczeniodawcy (jak i płatnika) wiąże się z mniejszym kosztem niż tworzenie nowego rejestru. Istotnym ograniczeniem takiego podejścia jest zjawisko sprawozdawania lepiej płatnych procedur (*upcoding*) lub „fragmentaryczne” kodowanie świadczeń tzn. dzielenie świadczeń, które mogłyby być rozliczone jako jedno na kilka odrębnych (*unbundling*)

[56] natomiast ekstrakcja odpowiednich danych klinicznych może wiązać się z dodatkowymi kosztami. Przy takim podejściu należy również zachować odpowiedni reżim sprawozdawczy narzucony przez instytucję nadzrędną np. przez płatnika publicznego. Przekierowanie na płatnika obowiązku wyliczania wskaźników jakości otwiera również możliwość zmiany podejścia do sposobu finansowania świadczeń w kierunku płacenia za wyniki bądź stworzenia systemu zachęt finansowych dla podmiotów osiągających najlepsze wyniki. Programy płatności za wyniki zostały opracowane z powodu obaw związanych z tradycyjnym systemem opłat *fee for service*, który nagradza dostawców za ilość i złożoność świadczonych usług. System opłat za usługę zachęca do wyższej intensywności opieki, ale nie do wyższej jakości opieki i przyczynił się do wzrostu kosztów ochrony zdrowia. Aby rozwiązać ten problem, opracowano programy płatności za wyniki, aby zachęcić do wyższej jakości opieki zdrowotnej przy jednoczesnym obniżeniu kosztów. Typowe wynagrodzenie za programy wydajności zapewniają premię finansową świadczeniodawcom opieki zdrowotnej, jeśli spełniają one kryteria wydajności dla wskaźników jakości opieki zdrowotnej [57]. W Stanach Zjednoczonych wprowadzenie *alternative payment models* (APMs) dla finansowania świadczeń zdrowotnych nawet pomimo braku zgłaszania wielu ważnych stanów zdrowia pokazuje zauważalny postęp w kierunku poprawy jakości opieki onkologicznej przy jednoczesnym obniżeniu kosztów. Skuteczne połączenie inicjatyw jakościowych ze strukturą refundacji opieki zdrowotnej będzie prawdopodobnie kluczem do długoterminowego sukcesu APM w opiece onkologicznej [58].

Wnioski

Prowadzone obecnie w polskim systemie opieki zdrowotnej działania ukierunkowane na poprawę jakości powinny prowadzić do wypracowania przejrzystej metodyki opracowywania, mierzenia, publikowania wyników oraz ewaluacji wskaźników jakości opieki onkologicznej. Pod warunkiem zapewnienia odpowiednich zasobów sprzyjając temu może zaplanowane przez Ministerstwo Zdrowia rozszerzenie uprawnień i zadań NFZ w ramach Krajowej Sieci Onkologicznej. Fundusz będzie odpowiedzialny między innymi za administrowanie i obsługę zintegrowanego systemu informatycznego sieci onkologicznej oraz analizę parametrów ilościowych i jakościowych opieki onkologicznej, osiąganych przez poszczególne ośrodki zakwalifikowane do sieci [36]. Istotne jest, aby proces opracowania wskaźników jakości opieki dla poszczególnych jednostek chorobowych zaprojektowany został w sposób dostosowany do potrzeb polskiego systemu ochrony zdrowia, a doświadczenia zagraniczne mogą stanowić podwaliny do wypracowania optymalnych

rozwiązań. Mając na uwadze zmiany, które zostaną wprowadzone do systemu wraz z wejściem w życie ustawy o jakości w ochronie zdrowia czy też zapowiadanej przez Ministerstwo Zdrowia ustawy o Krajowej Sieci Onkologicznej [59] należy rozważyć możliwości pomiaru jakości z wykorzystaniem wskaźników jakości opieki onkologicznej, opracowanych w sposób systematyczny i mających wysoką użyteczność dla systemu opieki zdrowotnej. System oceny jakości w opiece onkologicznej oparty o wskaźniki daje pacjentom możliwość świadomego wyboru podmiotu, w którym prowadzone będzie ich leczenie zaś w przypadku płatnika publicznego otwiera nowe możliwości finansowania świadczeń.

Przy obecnym kształcie systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego, w którym NFZ gromadzi znaczne ilości informacji koniecznych do realizacji nałożonych ustawowo zadań, niewielkie modyfikacje w sposobie i zakresie przekazywanych danych mogą przyczynić się do stworzenia środowiska sprzyjającego pomiarom jakości z wykorzystaniem wskaźników. Co więcej są to rozwiązania możliwe do implementacji „od zaraz”, niewymagające ponoszenia znacznych nakładów finansowych a zarazem mogące przynieść potencjalnie duże korzyści w optymalizacji obecnych rozwiązań systemowych. W przypadku każdego z przedstawionych w ramach przeglądu zestawu wskaźników jakości można wybrać kilka takich, które byłyby mierzalne w ramach polskiego systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego zaś pozostałe wymagałyby wprowadzenia kilku dodatkowych zmiennych. Zgodnie z teorią agregacji marginalnych zysków wprowadzanie nawet niewielkich modyfikacji (ulepszeń) w zakresie informacji gromadzonych i przekazywanych płatnikowi przez świadczeniodawców, które z punktu widzenia podmiotu leczniczego mogą wydawać się mało istotne zaś z perspektywy całego systemu opieki zdrowotnej mogą one być niezwykle użyteczne w procesie oceny jakości opieki onkologicznej.

Konflikt interesów

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Hlávka JP, Lin PJ, Neumann PJ. Outcome measures for oncology alternative payment models: practical considerations and recommendations. *Am J Manag Care*. 2019; 25(12): e403–e409, indexed in Pubmed: 31860235.
2. Rządowe Centrum Legislacji, Rządowy Proces Legislacyjny. <https://legislacja.rcl.gov.pl/projekt/12349305> (04.08.2021).
3. Bembowska M, Joško-Ochojska J. Zarządzanie jakością w ochronie zdrowia. *Hygeia Public Health*. 2015; 50(3): 457–462.
4. Kautsch M. Zarządzanie w opiece zdrowotnej. Nowe Wyzwania. Wolters Kluwer, Warszawa 2010: 324–325.
5. Jarośniński M, Winch S. Zarządzanie podmiotami leczniczymi przekształcanymi w spółki prawa handlowego, Oleszczyk K. Zarządzanie przez jakość w podmiocie leczniczym. Oficyna Wydawnicza Szkoła Główna Handlowa w Warszawie, Warszawa 2014: 131–146.

6. Donabedian A. The Quality of Care. *JAMA*. 1988; 260(12): 1743, doi: [10.1001/jama.1988.03410120089033](https://doi.org/10.1001/jama.1988.03410120089033).
7. Segelov E, Carrington C, Aranda S, et al. Developing clinical indicators for oncology: the inaugural cancer care indicator set for the Australian Council on Healthcare Standards. *Med J Aust*. 2021; 214(11): 528–531, doi: [10.5694/mja2.51087](https://doi.org/10.5694/mja2.51087), indexed in Pubmed: 34053081.
8. ACHS 2020 Clinical Indicator Program Information. https://www.achs.org.au/media/153524/achs_2020_clinical_indicator_program_information.pdf (04.08.2021).
9. Hernandez-Boussard T, Blayney DW, Brooks JD. Leveraging Digital Data to Inform and Improve Quality Cancer Care. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020; 29(4): 816–822, doi: [10.1158/1055-9965.EPI-19-0873](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0873), indexed in Pubmed: 32066619.
10. National Cancer Control Indicators. <https://www.canceraustralia.gov.au/> (13.08.2021).
11. German Guideline Program in Oncology (German Cancer Society, German Cancer Aid, Association of the Scientific Medical Societies). Development of guidelinebased quality indicators: methodology for the German Guideline Program in Oncology, version 2.0. 2017. <http://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik/>.
12. Reiter A, Fischer B, Kötting J, et al. QUALIFY: Ein Instrument zur Bewertung von Qualitätsindikatoren. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen - German Journal for Quality in Health Care*. 2008; 101(10): 683–688, doi: [10.1016/j.zgesun.2007.11.003](https://doi.org/10.1016/j.zgesun.2007.11.003).
13. German Association of the Scientific Medical Societies (AWMF) - Standing Guidelines Commission. AWMF Guidance Manual and Rules for Guideline Development, 1st Edition 2012. English version. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html> (04.08.2021).
14. Wolff KD, Rau A, Ferencz J, et al. Effect of an evidence-based guideline on the treatment of maxillofacial cancer: A prospective analysis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017; 45(3): 427–431, doi: [10.1016/j.jcms.2016.12.013](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.12.013), indexed in Pubmed: 28108238.
15. Kowalski C, Ferencz J, Brucker SY, et al. Quality of care in breast cancer centers: results of benchmarking by the German Cancer Society and German Society for Breast Diseases. *Breast*. 2015; 24(2): 118–123, doi: [10.1016/j.breast.2014.11.014](https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.11.014), indexed in Pubmed: 25515645.
16. Wesselmann S, Winter A, Ferencz J, et al. Documented quality of care in certified colorectal cancer centers in Germany: German Cancer Society benchmarking report for 2013. *Int J Colorectal Dis*. 2014; 29(4): 511–518, doi: [10.1007/s00384-014-1842-x](https://doi.org/10.1007/s00384-014-1842-x), indexed in Pubmed: 24584335.
17. Kowalski C, et al. Quality assessment in prostate cancer centers certified by the German Cancer Society. *World J Urol*. 2016; 34(5): 665–672.
18. Annual Report 2020 of the Certified Breast Cancer Centres (BCCs) Audit year 2019 / indicator year 2018 Qualitätsindikatoren Brustkrebs 2020. <http://ecc-cert.org/> (18.08.2021).
19. Healthcare Improvement Scotland. https://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/cancer_care_improvement/cancer_qpis.aspx (04.08.2021).
20. NHS Scottish Cancer Taskforce National Cancer Quality Steering Group Breast Cancer Clinical Quality Performance Indicators, updated August 2019 (v4.0). Published by: Healthcare Improvement Scotland.
21. Ensuring Quality Cancer Care. 1999, doi: [10.17226/6467](https://doi.org/10.17226/6467).
22. McNiff K. The quality oncology practice initiative: assessing and improving care within the medical oncology practice. *J Oncol Pract*. 2006; 2(1): 26–30, doi: [10.1200/JOP2006.2.1.26](https://doi.org/10.1200/JOP2006.2.1.26), indexed in Pubmed: 20871730.
23. McNiff KK, Bonelli KR, Jacobson JO. Quality oncology practice initiative certification program: overview, measure scoring methodology, and site assessment standards. *J Oncol Pract*. 2009; 5(6): 270–276, doi: [10.1200/JOP091045](https://doi.org/10.1200/JOP091045), indexed in Pubmed: 21479069.
24. Neuss MN, Desch CE, McNiff KK, et al. A process for measuring the quality of cancer care: the Quality Oncology Practice Initiative. *J Clin Oncol*. 2005; 23(25): 6233–6239, doi: [10.1200/JCO.2005.05.948](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.948), indexed in Pubmed: 16087948.
25. ASCO QOPI® Certification Track 2021 Measures Summary. <https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/quality-oncology-practice-initiative/qopi-related-measures> (13.08.2021).
26. https://www.hqontario.ca/Portals/0/documents/evidence/Quality_Standards_Process_and_Methods_Guide--Oct_2017.pdf (10.08.2021).
27. https://criticalcarecanada.com/presentations/2013/how_to_develop_quality_indicators.pdf (10.08.2021).
28. Canadian Partnership Against Cancer. Breast Cancer Screening in Canada: Monitoring and Evaluation of Quality Indicators - Results Report, January 2011 to December 2012. Toronto: Canadian Partnership Against Cancer; 2017.
29. Higashi T. Lessons learned in the development of process quality indicators for cancer care in Japan. *Biopsychosoc Med*. 2010; 4: 14, doi: [10.1186/1751-0759-4-14](https://doi.org/10.1186/1751-0759-4-14), indexed in Pubmed: 21054836.
30. Matsumura S, Ozaki M, Iwamoto M, et al. Development and Pilot Testing of Quality Indicators for Primary Care in Japan. *JMA J*. 2019; 2(2): 131–138, doi: [10.31662/jmaj.2018-0053](https://doi.org/10.31662/jmaj.2018-0053), indexed in Pubmed: 33615023.
31. Mukai H, Higashi T, Sasaki M, et al. Quality evaluation of medical care for breast cancer in Japan. *Int J Qual Health Care*. 2016; 28(1): 110–113, doi: [10.1093/intqhc/mzv109](https://doi.org/10.1093/intqhc/mzv109), indexed in Pubmed: 26668106.
32. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 maja 2019 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. z 2019 r. poz.1062).
33. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lipca 2018 r. w sprawie mierników oceny prowadzenia diagnostyki onkologicznej i leczenia onkologicznego (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.52 Ogłoszony: 03.07.2018).
34. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285).
35. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/monitorowanie/nowotwory-zlosliwe-koncentracja-leczenia-zabiegowego> (05.08.2021).
36. <https://orka2.sejm.gov.pl/INT9.nsf/klucz/ATTC2FHM8/%24FILE/I22133-o1.pdf> (22.08.2021).
37. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 9 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie programu pilotażowego opieki nad świadczeniobiorcą w ramach sieci onkologicznej (Dz.U. 2021 poz. 639).
38. Polskie Towarzystwo Onkologiczne. http://pto.med.pl/sites/default/files/aktualnosci/PILOTA%C5%BB_Komisja%20Zdrowia%20Senat_03.03.2021-skompresowany.pdf (04.08.2021).
39. Uchwała Nr 10 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. w sprawie przyjęcia programu wieloletniego pn. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020–2030 (DZ. URZ. RP 2020.189).
40. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowa-strategia-onkologiczna> (16.08.2021).
41. Szewieczek A, Strojek-Filus M. Względności informacji prezentowanych w sprawozdaniach statystycznych sporządzanych przez szpitale publiczne w Polsce. *Studia Oeconomica Posnaniensia*. 2016; 4(11): 254–270, doi: [10.18559/soep.2016.11.19](https://doi.org/10.18559/soep.2016.11.19).
42. The Healthcare Quality Strategy for NHS Scotland. The Scottish Government 2010. <https://www.gov.scot/publications/healthcare-quality-strategy-nhsscotland/>.
43. http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/cancer_care_improvement/cancer_qpis/cancer_qpi_assurance_programme.aspx (05.08.2021).
44. Berg M, Meijerink Y, Gras M, et al. Feasibility first: developing public performance indicators on patient safety and clinical effectiveness for Dutch hospitals. *Health Policy*. 2005; 75(1): 59–73, doi: [10.1016/j.healthpol.2005.02.007](https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2005.02.007), indexed in Pubmed: 16298229.
45. Powell AE, Davies HTO, Thomson RG. Using routine comparative data to assess the quality of health care: understanding and avoiding common pitfalls. *Qual Saf Health Care*. 2003; 12(2): 122–128, doi: [10.1136/qhc.12.2.122](https://doi.org/10.1136/qhc.12.2.122), indexed in Pubmed: 12679509.
46. Freeman T. Using performance indicators to improve health care quality in the public sector: a review of the literature. *Health Serv Manage Res*. 2002; 15(2): 126–137, doi: [10.1258/0951484021912897](https://doi.org/10.1258/0951484021912897), indexed in Pubmed: 12028801.
47. Gibberd R, Hancock S, Howley P et al. Using indicators to quantify the potential to improve the quality of health care. *Int J Qual Health Care*. 2004; 16 Suppl 1: i37–i43, doi: [10.1093/intqhc/mzh019](https://doi.org/10.1093/intqhc/mzh019), indexed in Pubmed: 15059985.
48. van Dishoeck, AM. Indicators for quality of hospital care: Beyond the numbers. *Rozprawa doktorska* 2015; 9–23. <https://www.semantic-scholar.org>.
49. van Dishoeck AM, Koek MBG, Steyerberg EW, et al. Use of surgical-site infection rates to rank hospital performance across several types of surgery. *Br J Surg*. 2013; 100(5): 628–36; discussion 637, doi: [10.1002/bjs.9039](https://doi.org/10.1002/bjs.9039), indexed in Pubmed: 23338243.
50. Carini E, Gabutti I, Friscale EM, et al. Assessing hospital performance indicators. What dimensions? Evidence from an umbrella review. *BMC Health Serv Res*. 2020; 20(1): 1038, doi: [10.1186/s12913-020-05879-y](https://doi.org/10.1186/s12913-020-05879-y), indexed in Pubmed: 33183304.
51. van Dishoeck AM, Looman CWN, van der Wilden-van Lier ECM, et al. Displaying random variation in comparing hospital performance. *BMJ Qual Saf*. 2011; 20(8): 651–657, doi: [10.1136/bmjqs.2009.035881](https://doi.org/10.1136/bmjqs.2009.035881), indexed in Pubmed: 21228432.
52. Mainz J. Defining and classifying clinical indicators for quality improvement. *Int J Qual Health Care*. 2003; 15(6): 523–530, doi: [10.1093/intqhc/mzg081](https://doi.org/10.1093/intqhc/mzg081), indexed in Pubmed: 14660535.

53. Fischer C, Lingsma HF, Marang-van de Mheen PJ, et al. Is the readmission rate a valid quality indicator? A review of the evidence. *PLoS One*. 2014; 9(11): e112282, doi: [10.1371/journal.pone.0112282](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112282), indexed in Pubmed: [25379675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25379675/).
54. Benbassat J, Taragin M. Hospital readmissions as a measure of quality of health care: advantages and limitations. *Arch Intern Med*. 2000; 160(8): 1074–1081, doi: [10.1001/archinte.160.8.1074](https://doi.org/10.1001/archinte.160.8.1074), indexed in Pubmed: [10789599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10789599/).
55. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 26 czerwca 2019 r. w sprawie zakresu niezbędnych informacji przetwarzanych przez świadczeniodawców, szczegółowego sposobu rejestrowania tych informacji oraz ich przekazywania podmiotom zobowiązanym do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1207 z późn.zm.).
56. <https://www.phillipsandcohen.com/upcoding-unbundling-fragmentation/> (05.08.2021).
57. Lee JS, Nathan H. Quality Measurement and Pay for Performance. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018; 27(4): 621–632, doi: [10.1016/j.soc.2018.05.003](https://doi.org/10.1016/j.soc.2018.05.003), indexed in Pubmed: [30213407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30213407/).
58. Wen L, Divers Ch., et.al. Improving Quality of Care in Oncology Through Healthcare Payment Reform. *Am J Manag Care*. 2018; 24(3): e93–e98.
59. <https://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/Ustawa-o-Krajowej-Sieci-Onkologicznej-od-1-stycznia-2022-roku-Niedzielski-o-szczegolach,218537,1013.html> (06.08.2021).

Tomasz J. Jurys¹, Mikołaj Smółka², Monika Dzierżawa-Kloza³, Michalina Stepanik⁴,
Bartłomiej Burzyński⁴

¹Szkoła Doktorska, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²NZOZ, Zakład Rehabilitacji Leczniczej Rehab-Med-I w Katowicach

³Klinika Elektrokardiologii i Niewydolności Serca, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁴Katedra i Klinika Rehabilitacji, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-PR25 — narzędzia oceniające jakość życia mężczyzn chorujących na nowotwór prostaty

EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-PR25 — tools for assessing the quality of life
of men suffering from prostate cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Jurys TJ, Smółka M, Dzierżawa M, et al. EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-PR25 — tools for assessing the quality of life of men suffering from prostate cancer. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18. DOI: 10.5603/OCP.2021.0040.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Mgr Tomasz Jurys

Szkoła Doktorska, Wydział Nauk o Zdrowiu
w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach

e-mail: jurystomek3@gmail.com,

tel.: 48 727 519 946

STRESZCZENIE

Wstęp. Ocena jakości życia w chorobie nowotworowej stała się nieodzownym elementem badań klinicznych nad zastosowaniem nowego wariantu leczenia lub techniki operacyjnej. Jest to związane z chęcią odniesienia sukcesu terapeutycznego we wszystkich sferach życia chorego. Głównym celem pracy było przedstawienie i opis kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oceniającego jakość życia w chorobie nowotworowej oraz komplementarnej części EORTC QLQ-PR25, mającej zastosowanie w nowotworze prostaty.

Skrócony opis stanu wiedzy. Diagnoza choroby nowotworowej wiąże się z dużym obciążeniem psychicznym, fizycznym, emocjonalnym oraz ekonomicznym pacjenta, co ma znaczny wpływ na jego jakość życia. Populacja osób cierpiących z powodu raka zwiększa się z roku na rok, co stwarza wiele wyzwań przed systemami ochrony zdrowia. W Polsce wśród mężczyzn nowotwór prostaty stanowi 19,6% wszystkich zdiagnozowanych nowotworów, prezentując tendencję wzrostową. Mnogość metod leczenia nowotworu prostaty oraz wzrastające zainteresowanie oceną jakości życia chorych sprawia, że na wybór odpowiedniego rodzaju leczenia mają wpływ także wyniki badań klinicznych oceniających jakość życia chorych leczonych konkretną metodą. Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka opracowała w tym celu kwestionariusz oceniający wpływ choroby nowotworowej na różne aspekty życia pacjentów, a także kwestionariusze uzupełniające, dostosowane do rodzaju nowotworu.

Podsumowanie. Stosowanie wystandaryzowanych kwestionariuszy oceniających jakość życia w chorobie nowotworowej staje się integralną częścią badań klinicznych, co może być przydatnym w dokonywaniu wyboru najodpowiedniejszej metody leczenia.

Słowa kluczowe: jakość życia, nowotwór gruczołu krokowego, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25

ABSTRACT

Introduction and objective. The assessment of the quality of life in cancer patients has become an indispensable element of clinical trials of applications of new treatments and surgical variants and springs from a desire to achieve therapeutic success in various aspects of patients' lives. This article aims to present and describe the EORTC QLQ-C30 questionnaire, used for assessing the quality of life, and the complementary EORTC QLQ-PR25 questionnaire, which is used in cases of prostate cancer.

Brief description of the current state of knowledge. Cancer diagnoses lead to psychological, physical, emotional, and economic burdens which can have a great effect on the quality of life. The cancer population is increasing from year to year, creating many challenges for healthcare systems. In Poland, prostate cancer acco-

unts for 19.6% of all diagnosed cancers in the male population, thus presenting a growing trend. The multiplicity of possible treatment methods and increasing interest in the quality-of-life assessment means that proper choice of treatment depends in part on the results of clinical trials which evaluate the quality of life among patients being treated by specific methods. For such assessment, the European Organization for Research and Treatment of Cancer has developed a questionnaire assessing the impact of disease on different aspects of patients' lives, as well as supplementary questionnaires for particular types of cancer.

Conclusion. The application of standardized questionnaires for the assessment of the quality of life among cancer patients is becoming an integral part of clinical trials, which, along with other factors, may help in the selection of the most appropriate treatment methods.

Key words: quality of life, prostate cancer, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25

Copyright © 2022 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, 1: 65–72

Wstęp

Trudno jest jednoznacznie zdefiniować pojęcie jakości życia, co jest najprawdopodobniej związane z faktem, że jakości życia to odczucie silnie subiektywne i złożone z indywidualnych potrzeb, oczekiwań oraz wartości. Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) jakość życia definiowana jest jako subiektywna ocena dokonywana przez jednostkę ludzką sytuacji życiowej, systemu wartości, celów, oczekiwań i zainteresowań w kontekście kultury, w której ta jednostka żyje [1, 2].

Zainteresowanie jakością życia w naukach medycznych i naukach o zdrowiu wzrosło na przełomie lat 70. i 80. XX wieku, kiedy wraz z rozwojem medycyny często obserwowano brak satysfakcji pacjenta z przeprowadzonego leczenia, pomimo obiecujących jego prognoz. Zwrócono wówczas uwagę na konieczność osiągnięcia zadowalających rezultatów leczenia we wszystkich sferach życia pacjenta [1, 2]. Badanie jakości życia pozwala na ocenę subiektywnych odczuć pacjenta związanych z przyjętą strategią leczenia, a przez to bardziej zaangażować go w proces terapii [2, 3].

Jakość życia w chorobie nowotworowej

Ocena jakości życia stała się jednym z ważnych elementów opieki onkologicznej, gdyż znajduje ona zastosowanie w określaniu wpływu choroby oraz zastosowanego leczenia na różne sfery życia chorego. Stanowi niezwykle istotną zmienną, która przedstawia stan biopsychospołeczny chorego [4, 5]. W związku z tym, w badaniach klinicznych oceniających nowe warianty leczenia czy nowe techniki operacyjne ocena jakości życia pacjentów staje się jednym z punktów końcowych tych badań. Ponadto uwzględnienie oceny jakości życia w badaniach populacji chorych na nowotwór stanowi element pozwalający na planowanie i wypracowanie programów powrotu do zdrowia lub służących jego utrzymaniu. Zdiagnozowanie nowotworu wiąże się ze znacznym obciążeniem fizycznym, emocjonalnym, spo-

łecznym, a także ekonomicznym. Choroba nowotworowa doprowadza do wielu problemów związanych z przystosowaniem się do niej, co znajduje wyraz w funkcjonowaniu poznawczym, emocjonalnym oraz społecznym [6–8].

Nowotwór gruczołu krokowego

Pod względem częstości rozpoznawania nowotwór gruczołu krokowego jest pierwszym nowotworem złośliwym wśród mężczyzn w Polsce i stanowi 19,6% wszystkich zdiagnozowanych przypadków [9]. W ciągu ostatnich dekad jego wykrywalność wzrosła kilkukrotnie, co wskazuje, że w najbliższych latach nowotwór prostaty będzie najczęściej występującym nowotworem złośliwym wśród mężczyzn w Polsce [9, 10]. Do potwierdzonych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia nowotworu gruczołu krokowego zalicza się pochodzenie etniczne, zaawansowany wiek oraz predyspozycje genetyczne. Natomiast czynnikami niepotwierdzonymi, a mającymi wpływ na wzrost ryzyka zachorowania, są styl życia (dieta, poziom aktywności ruchowej, używki) oraz długoczasowa ekspozycja na promieniowanie UV [11–13]. Do podstawowych metod leczenia nowotworu prostaty obecnie zalicza się: baczna obserwację, aktywny nadzór, radykalną prostatektomię, radioterapię, brachyterapię, chemioterapię oraz farmakoterapię. Natomiast do metod, których skuteczność wciąż jest przedmiotem licznych badań, zalicza się kriochirurgię stercza oraz skupione wiązki fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu [12]. Badania naukowe oraz debaty ekspertów dotyczących metod leczenia raka prostaty wskazują, że odniesienie sukcesu terapeutycznego wymaga niejednokrotnie kojarzenia wyżej wymienionych metod leczenia [11, 12].

Ponadto ważnym aspektem leczenia pooperacyjnego jest terapia powikłań po leczeniu nowotworu prostaty. W przypadku zabiegu radykalnej prostatektomii najczęstsze powikłania dotyczą zaburzeń mikcji i zaburzeń erekcji. Komplikacje radykalnej radioterapii obejmują uporczywe biegunki, krwawienia z odbytu oraz zaburzenia mikcji (tj. zatrzymanie moczu lub nietrzymanie

moczu). Z kolei powikłania terapii hormonalnej skupiają się wokół zaburzeń funkcji seksualnych, uderzeń gorąca, zwiększonym ryzyku złamań oraz zaburzeń psychicznych (tj. zaburzenia lękowe, depresyjne, przewlekłe zmęczenie) czy zaburzenia funkcji poznawczych [12]. W tym celu wykorzystywana jest między innymi farmakoterapia, fizjoterapia oraz psychoterapia [14].

Cel pracy

Celem niniejszej pracy było przedstawienie i opis kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-PR25, które oceniają jakość życia pacjentów w chorobie nowotworowej, w tym w nowotworze prostaty.

EORTC i powstanie kwestionariusza EORTC QLQ-C30

Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka (EORTC, *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) została założona w 1962 roku w Brukseli jako międzynarodowa organizacja *non-profit*. Celem tej organizacji jest prowadzenie, rozwijanie, koordynowanie i zachęcanie do prowadzenia badań naukowych w dziedzinie nowotworów. Organizacja EORTC rozwija i wspomaga prowadzenie badań w interdyscyplinarnych zespołach złożonych z lekarzy, pielęgniarek, fizjoterapeutów oraz badaczy z zakresu nauk podstawowych. Prowadzone i wspierane projekty badawcze obejmują głównie randomizowane, wieloośrodkowe próby kliniczne przeprowadzane w dużych populacjach chorych cierpiących z powodu nowotworów [15]. W 1980 roku organizacja EORTC powołała do życia Grupę do spraw Jakości Życia (*Quality of Life Group*), która to w 1986 roku rozpoczęła projekt badawczy związany z rozwojem narzędzia oceniającego wieloaspektowo jakość życia uczestników badań klinicznych z zakresu nowotworów. Doprowadziło to do powstania obecnej wersji kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*), którego forma jest wykorzystywana do oceny jakości życia we wszystkich rodzajach nowotworów. Pierwsza wersja kwestionariusza powstała w 1987 roku jako EORTC QLQ-C36 i zawierała 36 pozycji, z których kilka, jak się okazało, nie dostarczały jasnych i skonkretyzowanych wyników. Druga wersja kwestionariusza, zawierająca 30 pytań, czyli EORTC QLQ-C30 *version 1.0* została powszechniej wykorzystywana po jej użyciu w badaniach przeprowadzonych przez Aaronson i wsp. w grupie pacjentów z rakiem płuc w 13 krajach [16]. Kolejną wersją był kwestionariusz EORTC QLQ-C30(+3), w którym

rekomendowano dodatkowe pytania związane z funkcjonowaniem pacjentów w społeczeństwie oraz dotyczące ogólnego stanu zdrowia. Jednak była to wersja przejściowa, albowiem w 1997 roku badania ukończyli Osoba i wsp. nad wersją 2.0 z 30 pozycjami, w której to osiągnięto wyższą spójność wewnętrzną w skali funkcjonowania pacjenta w społeczeństwie, a skalę ogólnego stanu zdrowia odseparowano od skali funkcjonowania fizycznego [17]. Kolejna wersja narzędzia, czyli kwestionariusz EORTC QLQ-C30 *version 3.0*, różni się od poprzedniej wersji punktowaniem części pytań oraz treścią jednego z pytań. Wersję tę przetestowali Bjordal i wsp. w populacji chorych na raka głowy i szyi, stanowi ona obecną i aktualną wersję, która jest wykorzystywana w licznych badaniach naukowych z dziedziny jakości życia pacjentów onkologicznych [18].

Niezwykle istotnym elementem rozwoju kwestionariusza EORTC QLQ C30 *version 3.0* jest opracowanie przez Grupę do spraw Jakości Życia narzędzi uzupełniających bazy kwestionariusz. W ten sposób w latach 90. ubiegłego wieku powstały moduły uzupełniające podstawowy kwestionariusz o pytania dotyczące konkretnego rodzaju nowotworu, czyli specyficznych objawów związanych z nowotworem, skutków niepożądanych zastosowanego leczenia czy dodatkowych aspektów jakości życia związanych z chorobą lub leczeniem [19]. Pierwsze z opracowanych modułów dotyczyły raka piersi (EORTC QLQ-BR23), raka głowy i szyi (EORTC QLQ-H&N35), raka płuc (EORTC QLQ-LC13), raka przełyku (EORTC QLQ-OES24) oraz raka jajników (EORTC QLQ-OV24). Obecnie zwalidowanych modułów uzupełniających, a także tych na różnych etapach badań klinicznych, jest ponad 40 [14].

Kwestionariusze EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-PR25 zostały wykorzystane przez Shin i wsp. w celu oceny skuteczności różnych technik operacyjnych (tj. otwartej, laparoskopowej oraz robotycznej radykalnej prostatektomii) wśród chorych na nowotwór prostaty. Wyniki otrzymane z kwestionariuszy EORTC wskazały, że po 12 miesiącach od zabiegu poziom jakości życia wśród chorych operowanych różnymi technikami był podobny [20]. Skal użyto także podczas badania porównującego skuteczność natychmiastowej oraz odroczonej terapii deprywacji androgenów wśród chorych na bezobjawowego, niewyleczalnego raka prostaty na przestrzeni 5 lat. Wyniki badań nad jakością życia wskazywały, że natychmiastowe zastosowanie terapii deprywacji androgenów wiązało się z wystąpieniem wczesnych działań niepożądanych związanych z leczeniem hormonalnym, aczkolwiek nie wystąpiły inne niepożądane skutki związane z ogólnym funkcjonowaniem oraz jakością życia. Dowody uzyskane z wyżej przytoczonych badań mogą być pomocne w podejmowaniu decyzji klinicznych odnośnie do rodzaju leczenia w populacjach chorych na nowotwór prostaty [21].

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 version 3.0

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 *version 3.0* jest narzędziem służącym do badania jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową, który nie bierze pod uwagę rodzaju, stopnia zaawansowania oraz lokalizacji nowotworu. Kwestionariusz składa się z 30 pytań, które są podzielone na trzy główne części.

1. Skala ogólnego stanu zdrowia (*global health status, QoL*) — pytania nr 29, 30
2. Skale funkcjonalne (*functional scales*):
 - 2.1. Skala funkcjonowania fizycznego (PF2, *physical functioning*) — pytania nr 1–5
 - 2.2. Skala funkcjonowania w roli społecznej (RF2, *role functioning*) — pytania nr 6, 7
 - 2.3. Skala funkcjonowania emocjonalnego (EF, *emotional functioning*) — pytania nr 21–24
 - 2.4. Skala funkcjonowania poznawczego (CF, *cognitive functioning*) — pytania nr 20, 25
 - 2.5. Skala funkcjonowania społecznego (SF, *social functioning*) — pytania nr 26, 27
3. Skale objawów (*symptoms scales*):
 - 3.1. Skala męczliwości (FA, *fatigue*) — pytania nr 10, 12, 18
 - 3.2. Skala nudności i wymiotów (NV, *nausea and vomiting*) — pytania nr 14, 15
 - 3.3. Skala bólu (PA, *pain*) — pytania nr 9, 19
 - 3.4. Skala duszności (DY, *dyspnoea*) — pytanie nr 8
 - 3.5. Skala bezsenności (SL, *insomnia*) — pytanie nr 11
 - 3.6. Skala utraty apetytu (AP, *appetite loss*) — pytanie nr 13
 - 3.7. Skala nasilenia zaparc (CO, *constipation*) — pytanie nr 16
 - 3.8. Skala nasilenia biegunek (DI, *diarrhoea*) — pytanie nr 17
 - 3.9. Skala trudności finansowych (FI, *financial difficulties*) — pytanie nr 28

Na pytania, które zawarte są w kwestionariuszu, badani udzielają odpowiedzi w 4-stopniowej skali (1 — wcale, 2 — trochę, 3 — znacznie, 4 — bardzo) oceniającej natężenie analizowanego parametru. Wyjątek stanowią dwa ostatnie pytania kwestionariusza, które dotyczą ogólnej oceny stanu zdrowia oraz ogólnej jakości życia, gdzie zastosowano skalę 7-stopniową [18, 22].

Kwestionariusz EORTC QLQ-PR25

Kwestionariusz EORTC QLQ-PR25 to narzędzie uzupełniające kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i skonstruowane do oceny objawów związanych z nowotworem gruczołu krokowego, jego leczeniem, a także aspektami

życia związanymi z tym rodzajem nowotworu. Kwestionariusz EORTC QLQ-PR25 składa się z 25 pytań, na które respondenci odpowiadają: „wcale”, „trochę”, „znacznie”, „bardzo”. Pytania zawarte w kwestionariuszu pogrupowane są w skale objawowe oraz skale funkcjonalne [23–25].

1. Skale objawowe (*symptom scales*):
 - 1.1. Skala objawów z układu moczowego (URI, *urinary symptom*) — pytania nr 1–7, 9
 - 1.2. Skala korzystania z zabezpieczeń przed nietrzymaniem moczu (AID, *incontinence aid*) — pytanie nr 8
 - 1.3. Skala objawów związana z układem pokarmowym (BOW, *bowel symptoms*) — pytania nr 10–13
 - 1.4. Skala objawów związana z leczeniem hormonalnym (HTR, *hormonal treatment-related symptoms*) — pytania nr 14–19
2. Skale funkcjonalne (*functional scale*):
 - 2.1. Skala aktywności seksualnej (SAC, *sexual activity*) — pytania nr 20, 21
 - 2.2. Skala funkcji seksualnej (SFU, *sexual functioning*) — pytania nr 22–25

Punktacja

Statystyczne opracowywanie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-PR25 powinno odbywać się ściśle według wytycznych opisanych w podręczniku w formie elektronicznej, który jest nadesłany przez EORTC w momencie wyrażenia zgody na użycie narzędzi drogą poczty elektronicznej. Na początku oblicza się współczynnik surowy (RS, *raw score*) dla każdej ze skal, a następnie przeprowadza się transformację liniową współczynnika tak, aby mieścił się w skali od 0 do 100. W kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 uzyskanie wyższego wyniku dla skal funkcjonalnych oraz skali ogólnego stanu zdrowia oznacza wyższą jakość życia, natomiast im wyższy wynik w skalach objawowych, tym nasilenie objawów jest większe. Dla kwestionariusza EORTC QLQ-PR25 uzyskanie wyższego wyniku w skalach funkcjonalnych oznacza wyższy poziom funkcjonowania, lecz w skalach objawowych wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów [26, 27]. W celu oceny zmian zachodzących w jakości życia pacjentów (np. przed i po zastosowanym leczeniu), można wykorzystać zalecenia dotyczące interpretacji wyników, które zastosował w swoich badaniach King [28]. Zaproponował, aby różnicę punktów w skali 0–100 równą 10 lub więcej uznawać za różnicę istotną klinicznie, różnicę powyżej 20 punktów za szczególnie istotną, podczas gdy różnicę 5 punktów jedynie za możliwy kierunek zmian, czyli poprawę lub pogorszenie [28]. Polskie wersje kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-PR25 zamieszczono jako materiały dodatkowe niniejszej pracy (załączniki 1 i 2).

Zalety i ograniczenia kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-PR25

Kwestionariusze EORTC QLQ są powszechnie stosowane w badaniach nad jakością życia w chorobie nowotworowej [29–31]. Umożliwia to ich ciągły rozwój, prowadzenie badań nad ich parametrami w dużych grupach oraz tworzenie różnych wersji językowych, co sprzyja ich rozpowszechnianiu [32–34]. Badania walidujące oba kwestionariusze w populacji polskich pacjentów chorych na nowotwór prostaty wskazują na ich wiarygodność pod względem podstawowych właściwości psychometrycznych. Wartość współczynnika alfa Cronbacha dla obu kwestionariuszy mieściła się w zakresie 0,849–0,908 [24, 25]. Dostęp do kwestionariuszy, również w polskiej wersji językowej, jest darmowy, aczkolwiek wymaga zgody EORTC. Uzyskanie jej wiąże się jedynie z wypełnieniem wniosku, znajdującego się na stronie internetowej organizacji (<https://qol.eortc.org/questionnaire/eortc-qlq-c30/>) w zakładce „Request questionnaire”. Niemniej jednak posiadają one pewne ograniczenia oraz trudności w ich użyciu. Co prawda kwestionariusze EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-PR25 są dostępne w polskiej wersji językowej, lecz instrukcja ich wykorzystania wraz z systemem punktacji opisana jest wyłącznie w języku angielskim. System punktowania, z obliczaniem wyniku surowego oraz jego transformacji linearnej może sprawiać pewne trudności, zwłaszcza w mało doświadczonych lub studenckich zespołach badawczych [33–35].

Podsumowanie

Obecnie istnieje wiele metod i środków stosowanych w leczeniu nowotworów, w tym nowotworu gruczołu krokowego, w związku z czym ich dobór jest procesem złożonym i powinien opierać się zarówno na wiedzy i doświadczeniach personelu medycznego, jak i na subiektywnych odczuciach pacjentów. Badania nad oceną jakości życia powinny być zatem wykorzystywane jako narzędzie do opisywania i przewidywania wyników leczenia populacji chorych na nowotwory. Stosowanie w badaniach naukowych wystandaryzowanych kwestionariuszy, prowadzenie obliczeń zgodnie z zaleceniami oraz, co jest oczywiste, prowadzenie badań zgodnie z najwyższymi standardami metodologicznymi prowadzi do powstawania wysokich jakościowo prac mogących stanowić niejednokrotnie argument przemawiający za wyborem metody leczenia.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Zięba M, Cisoń-Apanasewicz. Jakość życia w naukach medycznych. Pielęgniarstwo w Opiece Długoterminowej. 2017; 2(3): 57–62.
- Dendek H, Janecki M, Pakosz A, et al. Life quality assessment in the aspect of somatic symptoms in patients of the Palliative Care Ward in the Lord's Mercy Hospice in Gliwice. Med Palliat. 2015; 7(2): 115–121.
- Ślęczek-Czakon D. Pojęcie jakości życia. Aspekt medyczny i bioetyczny. Studia Philosophica Wratislaviensia. 2019; 13(4): 19–31, doi: [10.19195/1895-8001.13.4.2](https://doi.org/10.19195/1895-8001.13.4.2).
- Smoleń E, Słysz M, Hombek K, et al. Health self-assessment and functioning of people with cancer. Nursing and Public Health. 2020; 10(1): 27–34, doi: [10.17219/pzp/112224](https://doi.org/10.17219/pzp/112224).
- Religioni U, Czerw A, Deptała A. Patient mental adjustment to selected types of cancer. Psychiatria Polska. 2018; 52(1): 129–141, doi: [10.12740/pp/onlinefirst/44732](https://doi.org/10.12740/pp/onlinefirst/44732).
- Komendarek-Kowalska M. Quality of life of a patient with cancer. Pain and depression – severity of symptoms depending on gender. Palliative Medicine. 2018; 10(1): 30–36, doi: [10.5114/pm.2018.77204](https://doi.org/10.5114/pm.2018.77204).
- Zientalewicz U, Kulpa M, Stypuła-Ciuba B. Funkcjonowanie psychologiczne kobiet i mężczyzn z chorobą nowotworową. Med Palliat. 2014; 6: 145–150.
- Craike MJ, Gaskin CJ, Mohebbi M, et al. Mechanisms of Physical Activity Behavior Change for Prostate Cancer Survivors: A Cluster Randomized Controlled Trial. Ann Behav Med. 2018; 52(9): 798–808, doi: [10.1093/abm/kax055](https://doi.org/10.1093/abm/kax055), indexed in Pubmed: [30124758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30124758/).
- Wojciechowska U, Didkowska J, Michalek I. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2020.
- Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. Eur J Cancer. 2015; 51(9): 1164–1187, doi: [10.1016/j.ejca.2013.09.002](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.09.002), indexed in Pubmed: [24120180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24120180/).
- Cichocki M, Konecki T, Jablonowski Z. Jakość życia jako element oceny stanu zdrowia i skuteczności leczenia chorych na raka gruczołu krokowego ograniczonego do narządu. Przegl Lek. 2017; 74(9): 419–422.
- Mottet N, Cornford P, van der Bergh RCN. EAU Guidelines. EAU 2021.
- Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. Curr Opin Urol. 2015; 25(3): 232–237, doi: [10.1097/MOU.000000000000157](https://doi.org/10.1097/MOU.000000000000157), indexed in Pubmed: [25692723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25692723/).
- Jurys T, Dzierżawa M, Kwiecień A, et al. Physiotherapeutic treatment for urinary incontinence in men after radical prostatectomy. Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu. 2019; 25(3): 144–148, doi: [10.26444/monz/111668](https://doi.org/10.26444/monz/111668).
- History Timeline. <http://www.eortc.org/history> (26.01.2021).
- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993; 85(5): 365–376, doi: [10.1093/jnci/85.5.365](https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365), indexed in Pubmed: [8433390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8433390/).
- Osoba D, Aaronson N, Zee B, et al. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. Qual Life Res. 1997; 6(2): 103–108, doi: [10.1023/a:1026429831234](https://doi.org/10.1023/a:1026429831234), indexed in Pubmed: [9161109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9161109/).
- Bjorndal K, de Graeff A, Fayers PM, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. Eur J Cancer. 2000; 36(14): 1796–1807, doi: [10.1016/s0959-8049\(00\)00186-6](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(00)00186-6), indexed in Pubmed: [10974628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10974628/).
- Sprangers MA, Cull A, Groenvold M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer approach to developing questionnaire modules: an update and overview. EORTC Quality of Life Study Group. Qual Life Res. 1998; 7(4): 291–300, doi: [10.1023/a:1024977728719](https://doi.org/10.1023/a:1024977728719), indexed in Pubmed: [9610213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9610213/).
- Shin DW, Lee SH, Kim TH, et al. Health-Related Quality of Life Changes in Prostate Cancer Patients after Radical Prostatectomy: A Longitudinal Cohort Study. Cancer Res Treat. 2019; 51(2): 556–567, doi: [10.4143/crt.2018.221](https://doi.org/10.4143/crt.2018.221), indexed in Pubmed: [30011984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30011984/).
- Duchesne GM, Woo HH, King M, et al. Health-related quality of life for immediate versus delayed androgen-deprivation therapy in patients with asymptomatic, non-curable prostate cancer (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(9): 1192–1201, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30426-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30426-6), indexed in Pubmed: [28760403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28760403/).

22. Modzelewska P, Chludzińska S, Ładny R. Metodyka oceny jakości życia w chorobach nowotworowych. In: Kowalewska B, Jankowiak B, Rolka H, Krajewska-Kulak E. ed. Jakość życia w naukach medycznych i społecznych Tom I. Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok 2017: 62–72.
23. van Andel G, Bottomley A, Fosså SD, et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2008; 44(16): 2418–2424, doi: [10.1016/j.ejca.2008.07.030](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.07.030), indexed in Pubmed: [18774706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18774706/).
24. Wolski Z, Sosnowski M. Badania walidujące kwestionariusze jakości życia EORTC QLQ-C30 i QLQ-PR25 oraz ocena jakości życia polskich pacjentów z rakiem stercza (QLQ 30, 25). *Doniesienia wstępne. Prz Urol*. 2013; 4(80): 29–31.
25. Sosnowski M, Wolski Z, Jablonowski Z. Walidacja kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-PR25 do oceny jakości życia polskich pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. *Prz Urol*. 2014; 5(87): 21–23.
26. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual 3rd ed. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.
27. Mercieca-Bebber R, Costa DSJ, Norman R, et al. The EORTC Quality of Life Questionnaire for cancer patients (QLQ-C30): Australian general population reference values. *Med J Aust*. 2019; 210(11): 499–506, doi: [10.5694/mja2.50207](https://doi.org/10.5694/mja2.50207), indexed in Pubmed: [31155722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31155722/).
28. King MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Qual Life Res*. 1996; 5(6): 555–567, doi: [10.1007/BF00439229](https://doi.org/10.1007/BF00439229), indexed in Pubmed: [8993101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8993101/).
29. Mierzynska J, Taye M, Pe M, et al. EORTC and EORTC Breast Cancer Group. Reference values for the EORTC QLQ-C30 in early and meta-static breast cancer. *Eur J Cancer*. 2020; 125: 69–82, doi: [10.1016/j.ejca.2019.10.031](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.10.031), indexed in Pubmed: [31838407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838407/).
30. Jochem H, Dassen T, Widdershoven G, et al. Reliability and validity of the EORTC QLQ-C30 in palliative care cancer patients. *Cent Eur J Med*. 2009; 4(3): 348–357, doi: [10.2478/s11536-009-0032-7](https://doi.org/10.2478/s11536-009-0032-7).
31. Hechtner M, Eichler M, Wehler B, et al. Quality of Life in NSCLC Survivors - A Multicenter Cross-Sectional Study. *J Thorac Oncol*. 2019; 14(3): 420–435, doi: [10.1016/j.jtho.2018.11.019](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.11.019), indexed in Pubmed: [30508641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30508641/).
32. Husson O, de Rooij BH, Kieffer J, et al. The EORTC QLQ-C30 Summary Score as Prognostic Factor for Survival of Patients with Cancer in the „Real-World”: Results from the Population-Based PROFILES Registry. *Oncologist*. 2020; 25(4): e722–e732, doi: [10.1634/theoncologist.2019-0348](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0348), indexed in Pubmed: [32297435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32297435/).
33. Groenvold M, Aaronson NK, Darlington ASE, et al. EORTC Quality of Life Group. Focusing on Core Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials-Letter. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(22): 5617, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-16-1529](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1529), indexed in Pubmed: [28151714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28151714/).
34. Giesinger JM, Kieffer JM, Fayers PM, et al. EORTC Quality of Life Group. Replication and validation of higher order models demonstrated that a summary score for the EORTC QLQ-C30 is robust. *J Clin Epidemiol*. 2016; 69: 79–88, doi: [10.1016/j.jclinepi.2015.08.007](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.08.007), indexed in Pubmed: [26327487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26327487/).
35. Chang YJ, Chang CH, Peng CL, et al. Measurement equivalence and feasibility of the EORTC QLQ-PR25: paper-and-pencil versus touch-screen administration. *Health Qual Life Outcomes*. 2014; 12: 23, doi: [10.1186/1477-7525-12-23](https://doi.org/10.1186/1477-7525-12-23), indexed in Pubmed: [24552609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24552609/).

Załącznik 1. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (wersja 3.0.)

Proszę o odpowiedź na wszystkie pytania przez zakreślenie numeru, który najbardziej odpowiada Panu. Wszystkie udzielone odpowiedzi pozostaną ściśle poufne.

1 — wcale, 2 — trochę, 3 — znacznie, 4 — bardzo

1. Czy ma Pan kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności, np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?

1 2 3 4

2. Czy długi spacer męczy Pana?

1 2 3 4

3. Czy krótki spacer poza domem sprawia Panu trudności?

1 2 3 4

4. Czy musi Pan leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?

1 2 3 4

5. Czy potrzebuje Pan leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?

1 2 3 4

Czy w ostatnim tygodniu:

6. Był Pan ograniczony w wykonywaniu pracy lub innych codziennych czynności?

1 2 3 4

7. Był Pan ograniczony w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?

1 2 3 4

8. Odczuwał Pan duszności?

1 2 3 4

9. Miał Pan bóle?

1 2 3 4

10. Potrzebował Pan odpoczynku?

1 2 3 4

11. Miał Pan trudności ze snem?

1 2 3 4

12. Odczuwał Pan osłabienie?

1 2 3 4

13. Odczuwał Pan braki apetytu?

1 2 3 4

14. Odczuwał Pan nudności?

1 2 3 4

15. Wymiotował Pan?

1 2 3 4

16. Miewał Pan zaparcia?

1 2 3 4

Czy w ostatnim tygodniu:

17. Miewał Pan biegunkę?

1 2 3 4

18. Był Pan zmęczony?

1 2 3 4

19. Ból przeszkadzał Panu w codziennych zajęciach?

1 2 3 4

20. Miał Pan trudności w skupianiu się, np. przy czytaniu gazety lub oglądaniu telewizji?

1 2 3 4

21. Czuł się Pan spięty?

1 2 3 4

22. Martwił się Pan?

1 2 3 4

23. Czuł się Pan rozdrażniony?

1 2 3 4

24. Czuł się Pan przygnębiony?

1 2 3 4

25. Miał Pan trudności w zapamiętywaniu?

1 2 3 4

26. Stan Pana zdrowia lub leczenie zakłócały Pana życie rodzinne?

1 2 3 4

27. Stan Pana zdrowia lub leczenie przeszkadzały w Pana życiu towarzyskim?

1 2 3 4

28. Stan Pana zdrowia lub leczenie powodowały kłopoty finansowe?

1 2 3 4

Przy następujących pytaniach proszę zakreślić cyfrę od 1 do 7, która najbardziej Pana dotyczy

29. Jak ocenia Pan ogólny stan swojego zdrowia w ubiegłym tygodniu?

1 2 3 4 5 6 7

bardzo zły doskonały

30. Jak ocenia Pan ogólną jakość swojego życia w ubiegłym tygodniu?

1 2 3 4 5 6 7

bardzo zła doskonała

Załącznik 2. Kwestionariusz EORTC QLQ – PR25

Pacjenci czasami podają, że mają następujące objawy lub problemy. Proszę wskazać, w jakim zakresie odczuwał Pan te objawy lub problemy podczas ubiegłego tygodnia. Proszę zaznaczyć znakiem X odpowiedź najbardziej Panu odpowiadającą.

Czy w ostatnim tygodniu:

- Musiał Pan często oddawać mocz w ciągu dnia?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------
- Musiał Pan często oddawać mocz w nocy?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------
- Musiał Pan spieszyć się do toalety, gdy miał Pan potrzebę oddania moczu?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------
- Częste wstawanie w nocy do toalety miało wpływ na Pana nocny wypoczynek?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------
- Trudno było Panu wyjść z domu ze względu na to, że trzeba było być blisko toalety?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------
- Zdarzało się Panu mimowolne popuszczanie moczu?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------
- Odczuwał Pan ból przy oddawaniu moczu?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------
- Na poniższe pytanie proszę odpowiedzieć, tylko jeśli nosi Pan zabezpieczenie przed nietrzymaniem moczu:

Czy noszenie zabezpieczenia przed nietrzymaniem moczu przysparzało Panu problemów?

- | | | | |
|-------|--------|----------|--------|
| Wcale | Trochę | Znacznie | Bardzo |
|-------|--------|----------|--------|
- Pana codzienne czynności zostały ograniczone problemami z oddawaniem moczu?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------
 - Pana codzienne czynności zostały ograniczone problemami z wypróżnieniem?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------
 - Miał Pan mimowolne wypróżnienia?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------
 - Bywała obecna krew w stolcu?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------
 - Występowało u Pana wzdęcie brzucha?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------

- Występowały u Pana uderzenia gorąca?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------

- Występował u Pana ból lub powiększenie piersi lub brodawek?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------

- Występował u Pana obrzęk nóg lub kostek?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------

Czy podczas ostatnich 4 tygodni:

- Utrata wagi stanowiła dla Pana problem?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------
- Przybranie na wadze stanowiło dla Pana problem?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------
- Odczuwał Pan zatracenie męskości w wyniku choroby lub jej leczenia?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------
- W jakim stopniu był Pan zainteresowany współżyciem seksualnym?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------
- W jakim stopniu był Pan aktywny seksualnie (ze stosunkiem płciowym lub bez)?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------

Proszę odpowiedzieć na następujące pytania, tylko jeśli był Pan aktywny seksualnie w ciągu ostatnich 4 tygodni

- W jakim stopniu odczuwał Pan zadowolenie ze współżycia seksualnego?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------
- Czy miał Pan trudności z uzyskaniem lub utrzymaniem wzwodu?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------
- Czy miał Pan trudności z wytryskiem?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------
- Czy odczuwał Pan skrępowaniem w czasie intymnego kontaktu?

Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
-------	--------	----------	--------

Ewa Chmielowska
¹Specjalistyczny Szpital Onkologiczny w Tomaszowie Mazowieckim

²Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

Rak jasnokomórkowy nerki — terapia niwolumabem po długotrwałej terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej

Clear cell renal cell carcinoma — nivolumab after long-term treatment with TKI

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Ewa Chmielowska

 Centrum Onkologii
 im. prof. Franciszka Łukaszczyka
 w Bydgoszczy

ul. Romanowskiej 2, 85–796 Bydgoszcz

e-mail: chmielowskae@co.bydgoszcz.pl

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono przypadek chorego leczonego niwolumabem od 2 lat z remisją choroby, po wcześniejszej wieloletniej efektywnej terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej w trzech kolejnych liniach leczenia. Niwolumab zastosowano w czwartej linii leczenia. Uzyskano nie tylko dobry efekt przeciwnowotworowy, ale również przebieg leczenia bez objawów niepożądanych, poza przejściową, niewymagającą leczenia niedoczynnością tarczycy.

Słowa kluczowe: rak nerki, niwolumab, remisja

ABSTRACT

We present the successful 2 years nivolumab therapy after 3 lines with TKI in patient with renal carcinoma. In fourth line of therapy nivolumab appears efficient drug with excellent tolerability.

Key words: renal carcinoma, nivolumab, longterm remission

Copyright © 2022 Via Medica

ISSN 2450–1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, 1: 73–75

Wstęp

W ostatnim piętnastolecu postępowanie terapeutyczne w raku jasnokomórkowym nerki (ccRCC, *clear cell renal cell carcinoma*) uległo zasadniczym zmianom. Pojawiły się leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*), takie jak sunitynib czy sorafenib, lubakstynib, oraz inhibitory szlaku m-TOR, które stosowane w różnych sekwencjach umożliwiły uzyskanie wieloletnich przeżyć zwłaszcza w grupie średnio i dobrze rokującej. Od niedawna możliwe jest wykorzystanie sunitynibu w leczeniu uzupełniającym [1]. Zmieniły się także zasady postępowania operacyjnego — zarówno w odniesieniu do rozległości operacji pierwotnej, radykalnej, jak i wskazań do nefrektomii w chorobie zaawansowanej. Kolejny etap w poprawie efektywności leczenia tej choroby to udokumentowanie skuteczności dwóch nowych substancji: leków z grupy TKI o działaniu wielokierunkowym na receptory naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*), czynnika wzrostu hepatocytów (HGF, *he-*

patocyte growth factor) czy onkogenu RET oraz immunoterapii [1, 2]. Immunoterapię stosowano w leczeniu raków nerki od dawna, niemniej choć interferony i interleukina 2 (IL-2) dawały trwałe odpowiedzi, to odsetek chorych odpowiadających na to leczenie nie przekraczał 10% [3, 4]. Niwolumab to pierwszy lek z grupy inhibitorów zaprogramowanej śmierci (PD-1, *programmed death-1*), który został zarejestrowany w leczeniu ccRCC. Jest to ludzkie przeciwciało monoklonalne z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem PD-1. Lek nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. Jego mechanizm jest więc całkowicie odmienny od działania leków z grupy TKI [5–7]. Niwolumab został zarejestrowany zarówno przez amerykańską Agencję do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), jak i Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) do stosowania u chorych na ccRCC po wcześniejszym leczeniu za pomocą TKI, a ostatnio nawet jako postępowanie w I linii w skojarzeniu z ipilimumabem.

Przedstawiono opis przypadku pacjenta, który otrzymuje leczenie niwolumabem po długotrwałej terapii z zastosowaniem TKI.

Opis przypadku

U 48-letniego mężczyzny w 2008 roku rozpoznano ccRCC. Diagnoza była postawiona przypadkowo — w badaniu ultrasonograficznym (USG) zaobserwowano guz prawej nerki. Zgodnie z ówczesnymi zaleceniami w marcu 2008 roku wykonano nefrektomię prawostronną i rozpoznano ccRCC w stopniu G2. Zaawansowanie określono jako pT3aN0M0, co potwierdziły wykonane badania obrazowe — scyntygrafia, tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej oraz zdjęcie RTG klatki piersiowej. Przebieg pooperacyjny był wolny od powikłań, pacjent pozostawał pod kontrolą onkologa. Rok później, w marcu 2009 roku, stwierdzono obecność przerzutów do płuc, z których jeden został usunięty chirurgicznie w celu potwierdzenia wstępnej diagnozy przerzutów do płuc w przebiegu raka nerki. Zastosowano leczenie sunitynibem. Po 1,5 roku terapię przerwano na prośbę chorego z uwagi na złą tolerancję leczenia, przy uzyskaniu całkowitej regresji opisywanych zmian. Zła tolerancja leczenia objawiała się ze znacznym osłabieniem i anemizacją, co uniemożliwiało choremu prowadzenie normalnej aktywności życiowej, choć natężenie działań niepożądanych po redukcji dawki nie przekraczało stopnia G2 według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

Po roku utrzymywania się całkowitej regresji zmian uzyskanej dzięki zastosowaniu sunitynibu nastąpił nawrót choroby pod postacią ponownego pojawienia się przerzutów w płucach.

W II linii leczenia zastosowano ewerolimus, którego tolerancja okazała się być nieco lepsza (odnotowano jedynie działania niepożądane w stopniu G1 wg CTCAE — nadwrażliwość śluzówki jamy ustnej), efekt leczenia utrzymywał się przez 14 miesięcy, a lek był stosowany od listopada 2011 roku do stycznia 2013 roku. Terapię zakończono z powodu progresji według *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) zgodnie z zapisami programu lekowego, pomimo bardzo dobrego stanu ogólnego pacjenta i braku objawów choroby. Od kwietnia 2013 roku do września 2016 roku u chorego stosowano pazopanib, uzyskując stabilizację zmian w płucach przy akceptowalnej tolerancji. Od początku 2016 roku obserwowano powolną progresję choroby w obrębie płuc, bez cech dalszego uogólnienia. We wrześniu 2016 roku zmiany w płucach uległy istotnemu powiększeniu i zdecydowano o zakończeniu leczenia pazopanibem.

W listopadzie 2016 roku pacjent został zakwalifikowany do leczenia niwolumabem w IV linii leczenia, po łącznie 7 latach terapii (z roczną przerwą) lekami z gru-

py TKI i kinazy mTOR. W chwili rozpoczęcia leczenia niwolumabem pacjent był w stanie ogólnym dobrym, bez istotnych dolegliwości, poza niewielkim kaszlem. Wyniki badań laboratoryjnych wskazywały na mierną anemizację [stężenie hemoglobiny (Hb) 11,9 g/l)], szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) wynosił 57 ml/min/1,73 m², pozostałe parametry utrzymywały się w normie.

Pierwszą dawkę niwolumabu chory otrzymał w listopadzie 2016 roku, zgodnie z ówczesną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) w dawce 3 mg/kg masy ciała co 14 dni. Leczenie jest kontynuowane do dnia dzisiejszego w rytmie co 14 dni. Do września 2018 roku pacjent otrzymał 47 podań z bardzo dobrą tolerancją. Nie zmieniono dawki leku w chwili pojawienia się zmiany w ChPL, uznając, że pacjent odnosi korzyść z dotychczasowego dawkowania, a skutki zmiany dawki w trakcie terapii nie są możliwe do przewidzenia.

Do chwili obecnej nie odnotowano żadnych powikłań w stopniu G3 lub G4 według CTCAE, które wymagałyby modyfikacji terapii. Samopoczucie chorego jest bardzo dobre i podkreśla on, że w trakcie swojej wieloletniej terapii aktualnie stosowana forma leczenia jest najbardziej dla niego przyjazna. Odnotowano jedynie przejściowy wzrost stężenia hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid hormone*) powyżej normy (5,1 IU/ml) po półrocznym leczeniu, ale wobec prawidłowych stężeń hormonów tarczycy oraz braku objawów niedoczynności nie włączono preparatów tyroksyny, a stężenie TSH z czasem uległo normalizacji.

W badaniach monitorujących zachowanie zmian „targetowych” w TK stwierdza się częściową regresję zmian, bez nowych zmian w innych obszarach. Pacjent odnosił korzyść z każdego rodzaju zastosowanej terapii: sunitynib przez 2 lata, ewerolimus przez rok, pazopanib przez 3 lata (w tym ostatni rok z powolną progresją obrazową, bez progresji objawowej, klinicznej) oraz niwolumab przez 2 lata z częściową regresją zmian.

Wartość terapii immunologicznej za pomocą niwolumabu wynika z jego skuteczności w tym typie nowotworu i bezpieczeństwa, także w postępowaniu tak zwanym ratunkowym, po wyczerpaniu efektywności poprzedzającego długotrwałego leczenia systemowego. Szczególnie ważny jest fakt dobrej tolerancji niwolumabu, gdyż w IV linii leczenia ryzyko powikłań jest potencjalnie większe, co wynika z obciążenia organizmu chorego wcześniejszą terapią.

Dyskusja

Nowoczesna immunoterapia inhibitorami PD-1, która spowodowała prawdziwy przełom w leczeniu wielu schorzeń, wykazuje także znaczną aktywność w terapii ccRCC niezależnie od poziomu ekspresji

PD-L1. Uzyskiwany czas przeżycia na podstawie opublikowanych doniesień wynosi od 18,2 do 25,5 miesiąca. W badaniu CheckMate 025 w II linii leczenia niwolumab stosowany w dawce 3 mg/kg masy ciała co 14 dni w grupie pośredniego ryzyka, przy odsetku obiektywnych odpowiedzi wynoszącym 25%, pozwalał na uzyskanie mediany całkowitego przeżycia wynoszącej 25 miesięcy, z istotnie mniejszą toksycznością w stopniu nasilenia G3 i G4 w porównaniu z ewerolimusem [8, 9].

Wszystko wskazuje na to, że połączenie niwolumabu z innymi inhibitorami punktu kontrolnego lub z TKI może pozwolić osiągnąć jeszcze lepsze wyniki zarówno w zakresie obiektywnej odpowiedzi, jak i czasu przeżycia. Poza bezpieczeństwem immunoterapii w leczeniu chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego niezwykle istotna jest efektywność i trwałość uzyskanej odpowiedzi, zwłaszcza w porównaniu ze stosowanymi nadal TKI u chorych już przeleczonych.

Przedstawiony tu opis przypadku dotyczy pacjenta, u którego zastosowano trzy różne inhibitory kinaz przed rozpoczęciem immunoterapii. Tym bardziej zwraca uwagę dobra tolerancja kolejnej linii leczenia i możliwość prowadzenia dotychczasowego trybu życia, co w przypadku terapii sunitinibem okazało się niemożliwe [10]. Czas stosowania leczenia niwolumabem — obecnie już 23 miesiące bez cech progresji choroby — potwierdza nie tylko skuteczność i bezpieczeństwo tego leku, ale też, zgodnie z dotychczasowymi wynikami badań, pozwala sądzić, że pacjent ma szansę na uzyskanie trwałej wieloletniej odpowiedzi na leczenie [11].

Piśmiennictwo

1. Bedke J, Gauler T, Grünwald V, et al. Systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2017; 35(2): 179–188, doi: [10.1007/s00345-016-1868-5](https://doi.org/10.1007/s00345-016-1868-5), indexed in Pubmed: [27277600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27277600/).
2. Bergerot P, Burns K, Prajapati D, et al. Advances in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Res.* 2018; 175: 127–137, doi: [10.1007/978-3-319-93339-9_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-93339-9_6), indexed in Pubmed: [30168120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30168120/).
3. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005; 23(1): 133–141, doi: [10.1200/JCO.2005.03.206](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.206), indexed in Pubmed: [15625368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15625368/).
4. Dutcher J, Schwartzentruber D, Kaufman H, et al. High dose interleukin-2 (Aldesleukin) — expert consensus on best management practices — 2014. *J Immunother Cancer Res.* 2014; 2: 26, doi: [10.1186/s40425-014-0026-0](https://doi.org/10.1186/s40425-014-0026-0).
5. Michel Ortega RM, Drabkin HA. Nivolumab in renal cell carcinoma. *Expert Opin Biol Ther.* 2015; 15(7): 1049–1060, doi: [10.1517/14712598.2015.1049596](https://doi.org/10.1517/14712598.2015.1049596), indexed in Pubmed: [26038957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26038957/).
6. Ochoa CE, Joseph RW. Nivolumab in renal cell carcinoma: current trends and future perspectives. *J Kidney Cancer VHL.* 2018; 5(1): 15–18, doi: [10.15586/jkcvhl.2018.102](https://doi.org/10.15586/jkcvhl.2018.102), indexed in Pubmed: [29468108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29468108/).
7. Joseph RW, Chatta G, Vaishampayan U. Nivolumab treatment for advanced renal cell carcinoma: considerations for clinical practice. *Urol Oncol.* 2017; 35(4): 142–148, doi: [10.1016/j.urolonc.2017.01.017](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.01.017), indexed in Pubmed: [28259541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28259541/).
8. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(19): 1803–1813, doi: [10.1056/NEJMoa1510665](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665), indexed in Pubmed: [26406148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406148/).
9. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33(13): 1430–1437, doi: [10.1200/JCO.2014.59.0703](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.0703), indexed in Pubmed: [25452452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25452452/).
10. George S, Motzer RJ, Hammers HJ, et al. Safety and efficacy of Nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma treated beyond progression: a subgroup analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2016; 2(9): 1179–1186, doi: [10.1001/jamaoncol.2016.0775](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0775), indexed in Pubmed: [27243803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27243803/).
11. Takagi T, Yoshida K, Kobayashi H, et al. Durable response after discontinuation of Nivolumab therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2018; 48(9): 860–863, doi: [10.1093/jjco/hyy106](https://doi.org/10.1093/jjco/hyy106), indexed in Pubmed: [30113653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30113653/).

Ewa Chmielowska

¹Specjalistyczny Szpital Onkologiczny w Tomaszowie Mazowieckim

²Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

Nietypowe objawy niedoczynności tarczycy w trakcie leczenia niwolumabem

Atypical symptoms of hypothyroidism during nivolumab therapy

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Ewa Chmielowska
Centrum Onkologii
im. prof. Franciszka Łukaszczyka
w Bydgoszczy
ul. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz
e-mail: chmielowskae@co.bydgoszcz.pl

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono opis przypadku chorej z rakiem gruczołowym płuc zakwalifikowanej do leczenia niwolumabem, u której rozwinęła się nagle niedoczynność tarczycy wśród objawów sugerujących nawrót występującej w przeszłości choroby neurologicznej o objawach przypominających stwardnienie rozsiane. Podjęcie typowego leczenia niedoczynności tarczycy spowodowało ustąpienie dysfunkcji neurologicznej.

Słowa kluczowe: niedoczynność tarczycy, niwolumab, rak płuca

ABSTRACT

We present the case report of atypical fulminant manifestation of hypothyroidism, which mimique sclerosis multiplex and recover quickly after starting adequate therapy against hypothyroidism.

Key words: hypothyroidism, nivolumab, lung cancer

Copyright © 2022 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, 1: 76-79

Wstęp

Zaburzenia czynności tarczycy stanowią najczęstszy rodzaj powikłań w trakcie immunoterapii, co szczególnie dotyczy stosowania inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej [1]. U około 47% chorych z nieprawidłowymi wskaźnikami czynności tarczycy nie występują objawy kliniczne, natomiast objawowy przebieg może mieć charakter powolny lub mieć postać bardzo szybkiego narastania nieprawidłowości [1, 2]. Nadczynność i niedoczynność tarczycy występują z podobną częstotliwością, przy czym zespół Gravesa-Basedowa w przebiegu nadczynności jest rzadko obserwowany [2]. Zdarza się przechodzenie nadczynności w niedoczynność lub odwrotnie, co nakazuje stałą potrzebę kontroli czynności tarczycy oraz monitorowania objawów klinicznych [3]. Warto podkreślić, że przeciwciała przeciwko tarczycy ma nie więcej niż jedna piąta chorych. Szacuje się, że ponad połowa chorych otrzymujących inhibitory receptora PD-1 (*programmed death*

type 1) lub jego ligandu (PD-L1) wymaga suplementacji lewotyrosyną, a odsetek chorych pozostających ze stałą dysfunkcją tarczycy wynosi 5-10% [2, 3]. Podobne obserwacje dotyczą populacji osób po 75. roku życia, u których korzyść z leczenia i jego bezpieczeństwo nie odbiegają od populacji młodszej [4]. Brakuje danych w publikowanych doniesieniach dotyczących redukcji dawki niwolumabu w celu redukcji częstości i nasilenia powikłań [5]. Zaburzenia czynności tarczycy są stałym elementem podczas immunoterapii, ale w ocenie na podstawie systemu PRO (*patient reported outcomes*) tolerancja i samopoczucie chorych we wszystkich badaniach CheckMate, niezależnie od leczonego nowotworu, wskazywała na poprawę w porównaniu z grupami otrzymującymi leczenie kontrolne, w których obserwowano zazwyczaj pogorszenie wykładników jakości życia [2]. U chorych leczonych wcześniej intensywnie ryzyko toksyczności jest potencjalnie większe (opisywane nawet na poziomie 78%), jednak istotne zaburzenia czynności tarczycy dotyczą jedynie około 7% chorych. Innymi obja-

wami niepożądanymi były głównie biegunki oraz zmiany skórne [6]. Niski odsetek objawów niepożądanych jest zastanawiający i w porównaniu z objawami występującej w 44% astenii może sugerować wpływ wcześniejszej chemioterapii i postępu choroby.

Przedstawiono opis przypadku chorej otrzymującej niwolumab w trzeciej linii leczenia z powodu raka gruczołowego płuca bez mutacji w genie *EGFR* (delecja w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21. oraz T790M0 i rearanżacji *ALK*, u której zaburzenia czynności tarczycy miały nietypowy i wymagający diagnostyki różnicowej przebieg.

Opis przypadku

W maju 2012 roku u 51-letniej kobiety nigdy wcześniej niepalącej i nienarażonej na palenie bierne rozpoznano raka płuc z licznymi i obustronnymi zmianami o średnicy do 25 mm. Na podstawie badania patomorfologicznego ustalono rozpoznanie raka gruczołowego. Wykluczono obecność ogniska, które mogłoby spowodować przerzuty raka gruczołowego (gastroskopia, kolonoskopia, mammografia i badanie ginekologiczne nie wykazały nieprawidłowości). Rozpoznano pierwotnego raka płuca, uznając stronę prawą za miejsce pierwotne choroby z uwagi na obraz badania tomografii komputerowej klatki piersiowej. Chora została zakwalifikowana do chemioterapii z planem zastosowania 4 cykli według schematu PN (cisplatylna i winorelbina w dawkach typowych). Stan chorej w chwili rozpoczęcia chemioterapii był bardzo dobry i poza niewielkim kaszlem nie występowały inne objawy choroby. Chora otrzymała chemioterapię w okresie od lipca do września 2012 roku. Nie zrealizowano planu leczenia, ponieważ chora otrzymała jedynie 3 cykle z uwagi na toksyczność (polineuropatia w stopniu 3., astenia w stopniu 2. i nefrotoksyczność w stopniu 2.). Uzyskano częściową regresję zmian, która utrzymywała się przez okres 4 miesięcy. Wobec objawów progresji choroby w 2013 roku u chorej w innym ośrodku wykonano badania molekularne i nie stwierdzono aktywującej mutacji *EGFR* oraz rearanżacji *ALK* (w 2013 r. nie było możliwości określenia mutacji T790M). Zaproponowano chemioterapię premetreksedem w monoterapii, którą stosowano od marca 2013 roku — łącznie z leczeniem podtrzymującym — do marca 2014 roku. Już po 4. cyklu leczenia stwierdzono częściową regresję zmian, która utrzymywała się po zakończeniu chemioterapii łącznie przez okres 28 miesięcy, kiedy rozpoznano progresję choroby i pojawienie się nowych zmian w płucach. Chora nie wyrażała zgody na zastosowanie jakiegokolwiek chemioterapii mogącej spowodować nawrót lub nasilenie polineuropatii. Wskazała wówczas na ważny — wcześniej nieujawniony — incydent objawów zaburzeń neurologicznych, które około 20 lat

wcześniej były rozpoznawane jako stwardnienie rozsiane. Chorą wtedy leczono, uzyskując poprawę i objawy nie pojawiały się w kolejnych latach, przy czym chora nie posiadała potwierdzenia dla rozpoznania stwardnienia rozsianego. Chora w momencie rozważania kwalifikacji do zastosowania immunoterapii była w stanie ogólnym bardzo dobrym, a progresja choroby stwierdzona w badaniu obrazowym nie miała odzwierciedlenia w stanie klinicznym. Zmiany dotyczyły w dalszym ciągu jedynie obu płuc i węzłów chłonnych klatki piersiowej. Nie stwierdzano żadnych odchyśleń od stanu prawidłowego w badaniu neurologicznym, a chora nie zgłaszała dolegliwości ze strony układu nerwowego. Omówiono z chorą możliwość zastosowania immunoterapii niwolumabem w kontekście ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (w tym ze strony układu nerwowego). Chora wyraziła świadomą zgodę na zastosowanie immunoterapii. Leczenie niwolumabem rozpoczęto w grudniu 2016 roku (3 lata po zakończeniu chemioterapii 2. linii i 4 lata po rozpoznaniu raka płuca z pierwotnym rozsiewem do obu płuc). W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzano odchyśleń od normy (w tym prawidłowe wartości wskaźników czynności tarczycy). Podczas pierwszych 6 podań tolerancja leczenia była bardzo dobra, a wyniki badań biochemicznych nie wykazywały odchyśleń od normy (w tym badania hormonów tarczycy). Chora otrzymywała niwolumab według obowiązującego wówczas schematu 3 mg/kg co 2 tygodnie. W marcu 2017 roku zgłosiła się z powodu gwałtownego pogorszenia samopoczucia, braku możliwości chodzenia, wiotkości kończyn, bardzo znacznego osłabienia i zaburzeń połykania. Chora identyfikowała objawy jako podobne do obserwowanych poprzednio i wiązanych ze stwardnieniem rozsianym. Przerwano stosowanie niwolumabu, włączono kortykosteroidy (podstawowy lek w przypadku powikłań immunoterapii). Przed skierowaniem do neurologa wykonano komplet badań biochemicznych, które wykazały niedoczynność tarczycy z poziomem hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*) wynoszącym 200 ng/ml. Natychmiast rozpoczęto leczenie lewotyroksyną przy rozpoznaniu nagłej niedoczynności tarczycy w przebiegu immunoterapii. Planowaną konsultację neurologiczną przełożono do czasu poprawy funkcji tarczycy, co uzyskano po około 2 miesiącach (w tym czasie chora z niedoczynności przeszła przez krótkotrwałą nadczynność tarczycy i nadal cały czas pozostaje pod opieką endokrynologa). Nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-tarczycowych oraz nie obserwowano objawów choroby Gravesa-Basedowa w okresie nadczynności. Objawy neurologiczne zaczęły się cofać od początku włączenia lewotyroksyny (zaburzenia połykania ustąpiły w ciągu 2 dni, a niedowład cofał się przez 2 tygodnie). Od maja 2017 roku chora nie ma żadnych objawów neurologicznych. Zdecydowano o wznowieniu leczenia po uzyskaniu poprawy czynności tarczycy oraz

ustąpieniu wszelkich objawów neurologicznych. Chora otrzymuje leczenie do chwili obecnej — nie zmienia dawki zgodnie z nową charakterystyką produktu, ponieważ stosowany rodzaj dawkowania jest obecnie dobrze tolerowany. Dotychczas otrzymała 40 podań niwolumabu. W badaniach obrazowych jest opisywana częściowa poprawa i chora jest bez objawów choroby nowotworowej oraz bez objawów neurologicznych (skarży się jedynie na suchość skóry, pozostaje pod stałą opieką endokrynologa, ponieważ poziom hormonów tarczycy, w tym TSH, jest niestabilny). Mimo opisanych dolegliwości jakość życia jest zadowalająca i obecnie mija 6 lat od rozpoznania raka płuca.

Omówienie

Wśród chorych na raka płuca obserwuje się występowanie zaburzeń pracy tarczycy z podobną częstotliwością, z jaką obserwuje się uszkodzenie tarczycy w innych nowotworach poddawanych leczeniu z udziałem inhibitorów PD-1 [1, 7]. Czas wystąpienia zaburzeń biochemicznych jest szacowany na 2,5–3 miesiące stosowania leczenia i dotyczy około 30% chorych, a czynność tarczycy normalizuje się po okresie 2–6 miesięcy (jedynie u kilku procent zachodzi potrzeba przewlekłej terapii endokrynologicznej). Zaburzenia czynności tarczycy nie mają wpływu na odpowiedź na leczenie [1, 3, 4, 7]. W obserwowanej grupie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca leczonych w ośrodku autorki niniejszego artykułu w ramach otwartego dostępu do leku na 10 osób tylko w opisanym przypadku doszło do ciężkich zaburzeń czynności tarczycy, co jest wartością podobną do obserwacji innych ośrodków. Należy również podkreślić możliwość bezpiecznego powrotu do leczenia niwolumabem po ustąpieniu objawów klinicznych i poprawie wskaźników czynności tarczycy [3, 4]. Opisana chora po 2-miesięcznej przerwie podjęła dalsze leczenie, które kontynuuje do chwili obecnej (przerwa w leczeniu nie skutkowałą progresją choroby). Podczas leczenia anti-PD-1 konieczna jest opieka endokrynologiczna.

Istotny był, w opisanym przypadku, problem podjęcia decyzji terapeutycznej wobec obecności w wywiadzie choroby neurologicznej o niejednoznacznej naturze, traktowanej w przeszłości jako stwardnienie rozsiane bez epizodu kolejnego rzutu, w kontekście zarówno kwalifikacji do leczenia immunologicznego, jak i oceny przyczyny powikłań, które wystąpiły. Dobór chorych do immunoterapii (zwłaszcza w ramach badań klinicznych) zawiera przeciwwskazania do włączania chorych obciążonych chorobami autoimmunologicznymi. Podobne ograniczenie jest w zasadach refundacji immunoterapii w Polsce. Nie odnoszą się one jednak jednoznacznie do schorzeń układu nerwowego z uwagi na nie zawsze znaną etiologię procesów demielinizacyjnych. Charakterystyki

produktu z 2016 roku i 2018 roku nie wskazują takiego przeciwwskazania do zastosowania leczenia niwolumabem lub częstego występowania powikłań ze strony układu nerwowego, które ograniczałyby zastosowanie leku [8, 9]. Wśród powikłań neurologicznych opraco- wania wymieniają ryzyko polineuropatii obwodowej, ból i zawroty głowy (niezwykle rzadkie neuropatie pochodzenia autoimmunologicznego — porażenie nerwu twarzowego i odwodzącego, zespół Guillaina-Barrégo i zespoły demielinizacyjne [8, 9]). W literaturze są opisy przypadków ciężkiej miastenii w przebiegu leczenia niwolumabem [10–12], co należało także u opisanego chorego brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej. W licznych opisach objawów związanych z aparatem ruchu podczas stosowania niwolumabu, poza miastenią, jest opisywana polineuropatia połączona z zapaleniem mięśni. Objawy, z którymi chora zgłosiła się pierwotnie, miały charakter zaburzeń neurologicznych mogących odpowiadać zespołowi demielinizacyjnemu i początkowej fazie zespołu Guillaina-Barrégo i miastenii, ale natychmiastowe ustąpienie objawów neurologicznych po włączeniu leczenia lewotyroksyną pozwalało sądzić, że miały one jedynie związek z niedoczynnością tarczycy. Opiswane zespoły neurologiczne w cytowanych publikacjach są powikłaniami stosowania immunoterapii. Opisy zastosowania niwolumabu u chorych z wcześniejszym rozpoznaniem zmian neurologicznych (np. miastenii), u których stosowano immunoterapię przy jednoczesnym stosowaniu leczenia i profilaktyki objawów schorzenia współistniejącego, wskazują, że rozpoznanie miastenii lub innej nieprawidłowości neurologicznej nie musi być bezwzględny przeciwwskazaniem [13].

Przedstawiony przypadek chorej dotyczy bardzo częstego powikłania immunoterapii, jakim jest zaburzenie czynności tarczycy, które przebiegało nietypowo i wymagało różnicowania z zupełnie inną grupą schorzeń (zwłaszcza wobec występowania choroby neurologicznej w przeszłości).

Piśmiennictwo

1. Garon-Czmlil J, Petitpain N, Rouby F, et al. Thyroiditis and immune check point inhibitors: the post-marketing experience using the French National Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/fcp.12423](https://doi.org/10.1111/fcp.12423), indexed in Pubmed: [30308083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30308083/).
2. Tykodi SS, Schadendorf D, Cella D, et al. Patient-reported outcomes with nivolumab in advanced solid cancers. *Cancer Treat Rev*. 2018; 70: 75–87, doi: [10.1016/j.ctrv.2018.08.001](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.08.001), indexed in Pubmed: [30125799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30125799/).
3. Raju S, Joseph R, Sehgal S. Review of checkpoint immunotherapy for the management of non-small cell lung cancer. *Immunotargets Ther*. 2018; 7: 63–75, doi: [10.2147/ITT.S125070](https://doi.org/10.2147/ITT.S125070), indexed in Pubmed: [30105218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30105218/).
4. Sattar J, Kartolo A, Hopman WM, et al. The efficacy and toxicity of immune checkpoint inhibitors in a real-world older patient population. *J Geriatr Oncol*. 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.jgo.2018.07.015](https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.07.015), indexed in Pubmed: [30104155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30104155/).
5. Yoo SH, Keam B, Kim M, et al. Low-dose nivolumab can be effective in non-small cell lung cancer: alternative option for financial

- toxicity. *ESMO Open*. 2018; 3(5): e000332, doi: [10.1136/esmo-open-2018-000332](https://doi.org/10.1136/esmo-open-2018-000332), indexed in Pubmed: [30094065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30094065/).
6. Areses Manrique M^ªC, Mosquera Martínez J, García González J, et al. Real world data of nivolumab for previously treated non-small cell lung cancer patients: a Galician lung cancer group clinical experience. *Transl Lung Cancer Res*. 2018; 7(3): 404–415, doi: [10.21037/tlcr.2018.04.03](https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.04.03), indexed in Pubmed: [30050778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30050778/).
 7. Ramos-Levi AM, Rogado J, Sanchez-Torres JM, et al. Nivolumab-induced thyroid dysfunction in patients with lung cancer. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.endinu.2018.05.005](https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.05.005), indexed in Pubmed: [29910159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29910159/).
 8. Opdivo -Charakterystyka produktu 2016.
 9. Opdivo -Charakterystyka produktu 2018.
 10. Polat P, Donofrio PD. Myasthenia gravis induced by nivolumab therapy in a patient with non-small-cell lung cancer. *Muscle Nerve*. 2016; 54(3): 507, doi: [10.1002/mus.25163](https://doi.org/10.1002/mus.25163), indexed in Pubmed: [27121245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27121245/).
 11. Mehta JJ, Maloney E, Srinivasan S, et al. Myasthenia Gravis Induced by Nivolumab: A Case Report. *Cureus*. 2017; 9(9): e1702, doi: [10.7759/cureus.1702](https://doi.org/10.7759/cureus.1702), indexed in Pubmed: [29159009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29159009/).
 12. Chen YH, Liu FC, Hsu CH, et al. Nivolumab-induced myasthenia gravis in a patient with squamous cell lung carcinoma: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(27): e7350, doi: [10.1097/MD.00000000000007350](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007350), indexed in Pubmed: [28682883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28682883/).
 13. Maeda O, Yokota K, Atsuta N, et al. Nivolumab for the treatment of malignant melanoma in a patient with pre-existing myasthenia gravis. *Nagoya J Med Sci*. 2016; 78(1): 119–122, indexed in Pubmed: [27019533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27019533/).

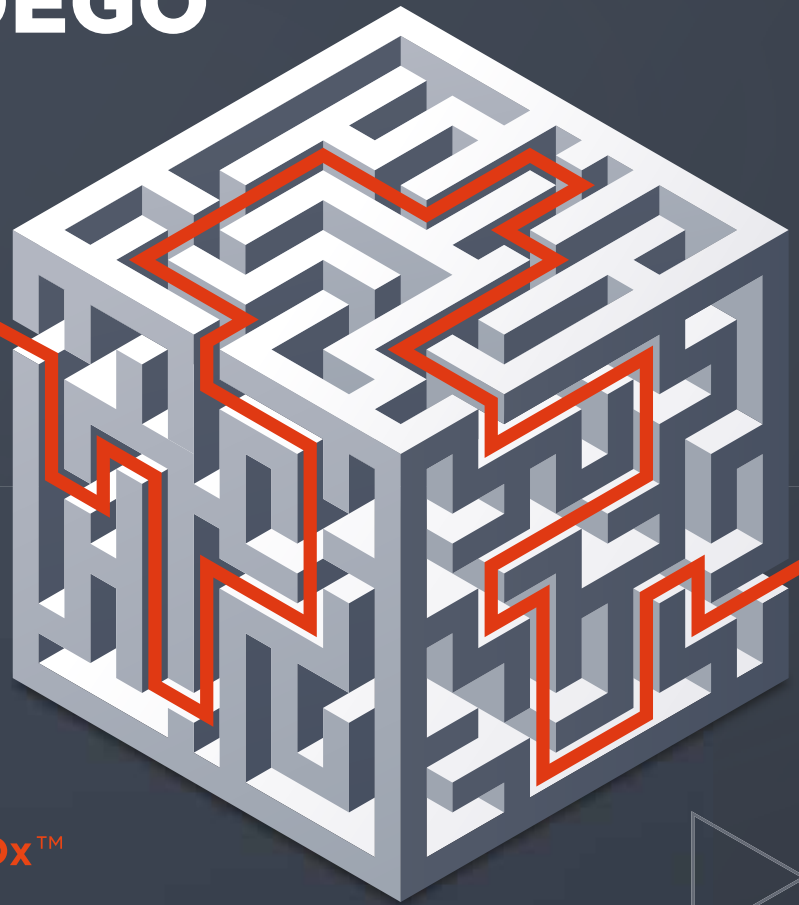


FOUNDATION
MEDICINE®



ZNAJDŹ INDYWIDUALNĄ DROGĘ DLA KAŻDEGO CHOREGO

Kompleksowe
profilowanie
genomowe
we wszystkich
nowotworach.



FOUNDATIONONE CDx™



FOUNDATIONONE® LIQUID CDx



FOUNDATIONONE® HEME

M-PL-00001180

Zobacz więcej,
zrób więcej

Foundation Medicine® i FoundationOne® są zastrzeżonymi znakami towarowymi Foundation Medicine®, Inc. Roche jest licencjonowanym dystrybutorem produktów Foundation Medicine® poza Stanami Zjednoczonymi.

Roche Polska Sp. z o.o.
02-672 Warszawa, ul. Domaniewska 39 B
tel. (22) 345 18 88, fax (22) 345 18 74
www.roche.pl