

EGÉSZSÉGÜGYI KÖZLÖNY

A BELÜGYMINISZTERIUM HIVATALOS LAPJA

TARTALOM

I. RÉSZ Személyi rész

II. RÉSZ Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

III. RÉSZ Miniszterelnöki, egészségügyért felelős miniszteri és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

- 43/2025. (X. 30.) BM rendelet a közfinanszírozott CT-MRI vizsgálatokat végző magánegészségügyi szolgáltatóknak járó állami kártalanítás mértékének megállapításáról 2266
- 44/2025. (XI. 4.) BM rendelet az ellenőrzött anyagokról szóló 78/2022. (XII. 28.) BM rendelet módosításáról 2268

IV. RÉSZ Útmutatók

V. RÉSZ Közlemények

- A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a nem-kissejtes tüdőrák diagnosztikájáról és komplex ellátásáról 2270
- A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve az akut koronária szindrómáról 2374
- A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a méhen belüli, élő várandósság megállapításáról és rizikóbesorolásáról a várandós gondozásba vétele céljából 2398
- A Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ közleménye orvostechnikai eszközök időszakos felülvizsgálatát végző szervezetek feljogosításáról 2416
- 2/2025. (X. 30.) OKFŐ utasítás az egészségügyi szolgálati jogviszonyt érintő további jogviszony engedélyezésével kapcsolatos eljárásról 2417

VI. RÉSZ A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közleményei

VII. RÉSZ Vegyes közlemények

- Pályázati hirdetmény betölthető állásokra 2423

IV. RÉSZ Útmutatók

V. RÉSZ Közlemények

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a nem-kissejtes tüdőrák diagnosztikájáról és komplex ellátásáról

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002236
Érvényesség időtartama:	megjelenést követő 3 évig érvényes

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

- 1. Tüdőgyógyászat Tagozat**
Dr. med. habil. Bogos Krisztina PhD, belgyógyászat, tüdőgyógyászat, klinikai onkológia szakorvos, elnök, társszerző
- 2. Hospice-palliatív ellátás Tagozat**
Dr. Tóth Krisztina, belgyógyászat, tüdőgyógyászat, klinikai onkológia, pszichoterápia, palliatív szakorvos, elnök, társszerző
- 3. Onkológia és sugárterápia Tagozat**
Prof. Dr. Polgár Csaba, sugárterápia, klinikai onkológia szakorvos, elnök, társszerző
- 4. Tüdő- és mellkasebészet Tagozat**
Prof. Dr. Rényi-Vámos Ferenc, általános sebészet, mellkasebészet, onkológia szakorvos, elnök, társszerző
- 5. Radiológia Tagozat**
Dr. med. habil. Battyáni István PhD, radiológia szakorvos, elnök (2024. április 14-ig), társszerző
Prof. Dr. Kincses Zsigmond Tamás, neuroradiológia, radiológia, neurológia, neuro-ophtalmológia, neurosonológia, vascularis neurológia szakorvos, elnök
- 6. Nukleáris medicina Tagozat**
Prof. Dr. Borbély Katalin, PhD, DSc, nukleáris medicina, neurológia szakorvos, elnök (2023. február 28-ig), társszerző
Dr. Györke Tamás, radiológia és izotópdiaosztika szakorvos, elnök
- 7. Patológia Tagozat**
Prof. Dr. Kiss András, patológia, molekuláris genetikai diagnosztika, cytopathologia szakorvos, elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagjai:

- Dr. Pápai-Székely Zsolt, tüdőgyógyászat, klinikai onkológia szakorvos, társszerző
Dr. Sárosi Veronika PhD, tüdőgyógyászat, klinikai onkológia szakorvos, társszerző
Prof. Dr. Müller Veronika DSc, tüdőgyógyászat, klinikai onkológia, infektológia szakorvos, társszerző
Dr. med. habil. Ostoros Gyula PhD, tüdőgyógyászat, klinikai onkológia szakorvos, társszerző
Dr. Cselkó Zsuzsa, megelőző orvostan és népegészségtan szakorvos, társszerző
Prof. Dr. Tamási Lilla DSc, tüdőgyógyászat, klinikai onkológia, allergológia, klinikai immunológia szakorvos, társszerző
Prof. Dr. Moldvay Judit DSc, patológia, tüdőgyógyászat, klinikai onkológia szakorvos, társszerző
Dr. Gálffy Gabriella PhD, tüdőgyógyászat, klinikai onkológia, allergológia, klinikai immunológia szakorvos, társszerző
Dr. Csada Edit, tüdőgyógyászat, klinikai onkológia szakorvos, társszerző
Dr. Markóczy Zsolt, tüdőgyógyászat, belgyógyászat, klinikai onkológia szakorvos, társszerző
Prof. Dr. Szilasi Mária, tüdőgyógyászat, klinikai immunológia és allergológia, belgyógyászat, klinikai onkológia, orvosi rehabilitáció (tüdőgyógyászat), foglalkozás- orvostan szakorvos, társszerző
Dr. med. habil. Varga János PhD, tüdőgyógyászat, orvosi rehabilitáció (tüdőgyógyászat) szakorvos, társszerző
Prof. Dr. Mangel László, pszichiátria, sugárterápia, klinikai onkológia szakorvos, társszerző

Dr. med. habil. Maráz Anikó, sugárterápia, klinikai onkológia, klinikai farmakológia szakorvos, társszerző
Dr. med. habil. Lövey József PhD, sugárterápia, klinikai onkológia szakorvos, társszerző
Dr. Agócs László, sebészet, mellkassebészet szakorvos, társszerző
Dr. Takács István, PhD, általános sebészet, mellkassebészet szakorvos, társszerző
Dr. Radeckzy Péter, mellkassebészet szakorvos, társszerző
Dr. Furák József, sebészet, mellkassebészet szakorvos, társszerző
Dr. Szántó Zalán, mellkassebészet szakorvos, társszerző
Dr. Kerpel-Fronius Anna, radiológia, klinikai farmakológia szakorvos, társszerző
Dr. med. habil. Tárnoki Ádám Domonkos PhD, radiológia szakorvos, társszerző
Dr. Sinkovics István, onkoradiológia, klinikai onkológia, izotópdiaosztika szakorvos, társszerző
Dr. med. habil. Garai Ildikó PhD, radiológia és nukleáris medicina szakorvos, társszerző
Dr. Fillinger János PhD, patológia, citopatológia szakorvos, társszerző
Dr. Tóth Erika PhD, patológia, citopatológia, molekuláris genetikai diagnosztika szakorvos, társszerző
Prof. Dr. Bödör Csaba, klinikai biokémia, molekuláris biológiai diagnosztika, klinikai laboratóriumi genetika, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Házirosvostan Tagozat

Dr. Szabó János, házirosvostan, elnök, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértettek.”

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem kerültek bevonásra.

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem kerültek bevonásra.

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

1. Magyar Tüdőgyógyász Társaság
2. Magyar Onkológiai Társaság

Független szakértő(k):

Nem kerültek bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:

Nem-kissejtes tüdőrák (NSCLC – non small cell lung cancer) diagnosztikájának és terápiájának egészségügyi szakmai irányelve.

Ellátási folyamat szakasza(i):

A nem-kissejtes tüdőrákos személyek kiszűrése és diagnosztizálása, aktív dohányzók leszokásának támogatása, komplex kezelés végzése a betegség

Érintett ellátottak köre:	stádiuma alapján. A komplex kezelés részeként onkológiai rehabilitáció, palliatív és a hospice-ellátás.
Érintett ellátók köre	Egészségügyi ellátásra kerülő személyek.
Szakterület:	0202 tüdő- és mellkasebészet 1900 tüdőgyógyászat 1200 klinikai onkológia 1201 sugárterápia 51 képkotó diagnosztika és radiológiai terápia 54 patológia és kórszövettan 6301 háziiorvosi ellátás 65 nukleáris medicina (izotópdiagnosztika és terápia) 7306 felnőtt hospice-palliatív ellátás
Ellátási forma:	A1 alapellátás, alapellátás A2 alapellátás, ügyeleti ellátás J1 járóbeteg-szakellátás, járóbeteg-szakellátás J3 járóbeteg-szakellátás, jellemzően terápiás beavatkozást végző szakellátás J5 járóbeteg-szakellátás, betegek otthonában végzett szakellátás J6 járóbeteg-szakellátás, változó helyszínen végzett szakellátás J7 járóbeteg-szakellátás, -gondozás J8 járóbeteg-szakellátás, nappali ellátás D1 diagnosztika, diagnosztika F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás F2 fekvőbeteg-szakellátás, krónikus fekvőbeteg-ellátás F5 fekvőbeteg-szakellátás, nappali kórházi ellátás E3 egyéb szolgáltatás, önálló megelőző egészségügyi ellátások E4 egyéb szolgáltatás, mentést igénylő ellátás E6 egyéb szolgáltatás, az előzőekbe be nem sorolható ellátások
Progresszivitási szint:	I., II., III. progresszivitási szint
Egyéb specifikáció:	nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Nem-kissejtes tüdőrák patológiai jellemzői

Tüdő daganatainak zöme karcinóma és többségében a nem-kissejtes csoportba sorolhatók.

1. TÁBLÁZAT – A nem-kissejtes tüődaganatok típusai [1]

Prekurzor mirigyes léziók
<i>Atípusos adenomatoid hiperplázia</i>
<i>Adenokarcinóma in situ /mucinózus és nem-mucinózus/</i>
Adenokarcinómák
<i>Minimálisan invazív adenokarcinóma (MIA) /mucinózus és nem-mucinózus/</i>
<i>Invazív nem-mucinózus adenokarcinóma / lepidikus, acináris, papilláris, mikropapilláris, szolid, komplex mirigyes/</i>
<i>Invazív mucinózus adenokarcinóma / kevert mucinózus és nem-mucinózus/</i>
<i>Kolloid adenokarcinóma</i>
<i>Foetalis adenokarcinóma</i>

<i>Enteralis típusú adenokarcinóma</i>
Prekurzor laphám léziók
<i>Laphám diszplázia /enyhe, közepes, súlyos/</i>
<i>Karcinóma in situ</i>
Laphámkarcinómák
<i>Laphámkarcinóma / elszarusodó, el nem szarusodó, bazaloid/</i>
<i>Limfoepiteliális karcinóma</i>
Nagysejtes karcinóma
Adenoszkvamosus karcinóma
Szarkomatoid karcinómák
<i>Pleomorf karcinóma / óriássejtes, orsósejtes/</i>
<i>Pulmonális blasztóma</i>
<i>Karcinoszarkóma</i>

Prekurzor léziók a mirigyes eredetű *atípusos adenomatoid hiperplázia* és az *adenokarcinóma in situ*, valamint a laphám eredetű *laphámdiszplázia* és *-karcinóma in situ*.

Atípusos adenomatoid hiperplázia kicsi (általában ≤ 5 mm) lokalizált, leggyakrabban a terminalis bronchiolusok környezetében, az alveolusok felszínén megjelenő atípusos II-es típusú pneumocita és/vagy Clarasejt proliferáció. Közel 30%-ban kimutatható EGFR mutáció, ami miatt feltételezett előzménye az adenokarcinóma in situ-nak.

Adenokarcinóma in situ kicsiny (általában ≤ 30 mm) lokalizált adenokarcinóma, amelyet alkotó tumorsejtek kizárólag az alveolus fal mentén lineárisan terjednek. Nincs strómális, vaszkuláris, vagy mellhártyai invázió. Nyáktermelő (mucinózus) és nem nyáktermelő altípusa létezik (non mucinózus). Viszonylag magas százalékban (40–86%) mutat EGFR mutációt. Az emelkedő driver mutációs ráta arra utal, hogy egyfajta fejlődési folyamat lehet az AAH-n keresztül az AIS-on át a MIA felé.

Laphámdiszplázia és -karcinóma in situ bárhol a hörgőrendszerben a bronchialis epitélium különböző mértékű laphám átépülése. Folytonosság mutatható ki az enyhe diszpláziától a súlyos diszplázián át az in situ karcinomáig.

Nem-kissejtes karcinómák a mirigyes *adenokarcinómák*, *laphám karcinómák*, az *adenoszkvamózus karcinóma*, a *nagysejtes karcinóma*, a *szarkomatoid karcinómák*.

Adenokarcinóma a tüdődaganatos esetek közel 50%-a, számos altípusa és morfológiai variánsa létezik. A *minimálisan invazív adenokarcinóma (MIA)* kicsiny (általában ≤ 30 mm) elsősorban lepidikus mintázatú soliter tumor, amelyben az invazó mérete nem haladja meg az 5 mm-t. A daganat inkább nem nyáktermelő. *Invazív nem mucinosus adenokarcinóma* a leggyakoribb szubtípus számos morfológia mintázatot foglal magába (lepidikus, acináris, szolid, papilláris, mikropapilláris, kribriform és komplex mirigyes). Az egyes morfológiai mintázatok szabadon keveredhetnek. A predomináns mintázat összefüggést mutat a prognózissal. A lepidikus mintázat a legjobb (G1), az acináris, a papilláris mintázat közepes (G2), a mikropapilláris, a szolid, és a komplex mirigyes a legrosszabb (G3) prognózisú. *Invazív mucinosus adenokarcinóma* kifejezett nyáktermelést mutató gobletsejtes/hengeres sejt, zömében lepidikus mintázatú tumor. Radiológiai sokszor pneumóniaszerű képet mutat. Genetikailag közel 60%-ban KRAS mutációt hordoz. *Kolloid adenokarcinóma* igen bőséges, az alveolusokat szétfeszítő mennyiségű nyáktermelést mutató, jól körülhatárolható, zömében perifériás elhelyezkedésű tumor. *Foetalis adenokarcinóma* igen ritka, β -catenin IH pozitív tumor, morfológiai megjelenésében emlékeztet a fejlődő tüdőre. Különböző differenciáltságú altípusokat lehet megkülönböztetni, amely a prognózisban is megmutatkozik. Az alacsony grádusú típus kifejezetten jó túlélést biztosít, míg a magas grádusú altípus 5 éves túlélése 44%. *Enteralis típusú adenokarcinóma* morfológiai megjelenése jellegzetesen hasonlít vastagbél típusú adenokarcinómára, azonban immunfenotípusában eltér attól. Jellemzően KRAS mutációt hordoz.

Laphámkarcinóma a tüdődaganatos esetek közel 20%-t teszik ki. Jellegzetes fedőhámra emlékeztető tumorsejtek alkotják azok jellegzetességeivel, és amelyek laphám immunhisztokémiai markerekkel pozitívak. Altípusait tekintve *elszarusodó, el nem szarusodó és bazaloid* morfológia különíthető el. Prognózisát tekintve nem mutatkozik különbség az altípusok közt. A *limfoepiteliális karcinóma* ritka, főleg a fiatalabb korosztályt érintő rosszul differenciált, kifejezetten limfo-plazmocitás beszűrődést mutató laphámkarcinóma, amely gyakran EBV asszociált.

Nagysejtes karcinóma a tüdődaganatok mintegy 1,5%-át teszi ki. Definíció szerint rosszul differenciált karcinóma, amely sem morfológiai, sem immunhisztokémiai és hisztokémiai jellegzetességeiben nem hasonlít más nem-kissejtes, vagy kissejtes tüdőkarcinómára. A szövettani diagnózis kizárólag sebészi mintából állítható fel.

Adenosquamosus karcinóma laphám- és adenokarcinóma keveréke. Az egyes komponenseknek minimum 10%-ban kell jelen lennie. Az összes tüdődaganatos eset 2–3%-át teszi ki. A tumornak lényegesen rosszabb a prognózisa, más nem-kissejtes tüdőkarcinómának.

Szarkomatoid karcinómák több komponensű, vagy bifázisos daganatok. Idetartozik a pleomorf karcinóma, pulmonalis blasztóma és a karcinoszarkóma. A nem-kissejtes komponensek molekuláris vizsgálata indokolt lehet. A *pleomorf karcinóma* a nem-kissejtes karcinóma esetek 2–3%-át teszi ki. Rosszul differenciált nem-kissejtes karcinóma, amely bármelyik nem-kissejtes karcinóma mellett legalább 10%-ban tartalmaz orsósejtes vagy óriássejtes komponenst. Diagnózisa kizárólag sebési mintából lehetséges. A *pulmonalis blasztóma* bifázisos tumor a pleomorf karcinóma igen ritka szubtypusának tartható, amely foetalis adenokarcinóma komponens mellett primitív lágyrész strómát tartalmaz. A daganatban fokálisan lágyrész szarkóma (oszteoszarkóma, kondroszarkóma stb.) részletek is megjelenhetnek. Az adenokarcinóma komponens β -catenin IH pozitívítása a diagnózishoz elengedhetetlen. A *karcinoszarkóma* kétkomponensű nem-kissejtes karcinóma, amely leggyakrabban laphám karcinóma, vagy adenokarcinóma komponens mellett valamilyen lágyrészelemet (például: kondroszarkóma, oszteoszarkóma) tartalmaz. Nagyon ritka tumorok a tüdőrák esetek 0,2% képezik. [1]

Brachyterápia: A sugárforrást megfelelő technikával a légcsőbe, vagy a hörgőbe juttatjuk és így belülről végezzük a sugárkezelést.

Ellátás előzetes tervezése: Az egyénnek a saját élete végére vonatkozó tervezése, amely során az orvosával vagy más egészségügyi ellátójával konzultálva – igény szerint hozzátartozói bevonásával – megfogalmazza kívánalmait és dokumentált döntéseket hoz az ellátásával kapcsolatban arra az esetre, ha az állapota már nem teszi lehetővé az önálló döntéshozatalt.

Hospice-ellátás: A súlyos betegségük végstadiumában levő, elsősorban daganatos betegek és családjuk humánus, komplex ellátása. A multidiszciplináris team a rendelkezésre álló valamennyi szakmai ismerettel és eszközzel olyan személyre szabott, a beteg testi, érzelmi, szociális és spirituális szükségleteire reagáló gondoskodást nyújt, ami megfelel a beteg akaratának, kívánalmainak. Törekszik a fájdalom és egyéb kínzó tünetek megszüntetésére, enyhítésére, valamint a beteg méltóságának, békéjének és nyugalmanak megőrzésére. A hospice-ellátás a beteg és családja szükségletét figyelembe véve történhet különböző ellátási szinteken (otthoni és intézeti formában). (Lásd XI. melléklet 1.4. pont 16. ÁBRA – A pszichoszociális ellátás folyamata).

Intenzív leszokás támogatás: dohányzásról való leszokás támogatásban képzett szakember által vezetett, több alkalomból álló strukturált program, amelynek célja a viselkedés megváltozásának segítése.

Képvézérelt sugárkezelés (IGRT): Külső sugárkezelés során a betegbeállításnál a beállítás geometriai pontosságát elősegítő képalkotó módszer alkalmazása.

Külső sugárkezelés: Az ionizáló sugárzás forrása a betegen kívül helyezkedik el.

Légzőmozgást kompenzáló technika: olyan sugárkezelési technikák összessége, amelyek a sugárkezelés közben fellépő szervezmozdulás hatását küszöbölik ki.

Lineáris gyorsító: Külső sugárkezelés végzésére alkalmas modern besugárzó készülék.

Intenzitás modulált sugárkezelés (IMRT), intenzitás modulált ívbesugárzás (IMAT), rutinszerűen alkalmazott magas konformalitást biztosító külső sugárkezelési technikák.

Minimálintervenció: a dohányzásról való leszokás támogatás legegyszerűbb, bizonyítékokon alapuló módszere. A minimálisan 3 perc alatt lezajló beszélgetés elemei: a dohányzás tényére történő rákérdezés, a dohányzás abbahagyásának határozott javaslata, a leszokás szándékára való rákérdezés és a motiváció felkeltése vagy megerősítése.

Palliatív ellátás: A palliatív ellátás egy olyan beteg/család/gondozó központú egészségügyi ellátói szemlélet és gyakorlat, amely a kínzó tünetek optimális kezelésére fókuszál, integrálva azt a beteg/család/gondozó szükségleteihez, értékeihez, hitéhez és kultúrájához igazodó pszichoszociális és spirituális ellátásba.

A palliatív ellátás akkor kerül az ellátás fő fókuszába, amikor a betegségre irányuló, életet meghosszabbító kezelések már nem hatékonyak, nem megfelelőek vagy a beteg nem kívánja azokat.

A palliatív ellátás célja előre jelezni, megelőzni és csökkenteni a szenvedést, segíteni az adaptív megküzdési stratégiák alkalmazását, a lehető legjobb életminőséget biztosítani a betegek/családok/gondozók számára, függetlenül a betegség stádiumától vagy egyéb kezelések szükségességétől.

A palliatív ellátás elkezdődhet a diagnózis felállításakor, nyújtható a betegségre irányuló, életet meghosszabbító kezelésekkal együtt, támogatva a beteg autonómiáját, információhoz való hozzáférését és biztosítva számára a választás lehetőségét.

A palliatív ellátást az elsődleges onkológiai team is nyújthatja, kiegészülve szükség esetén szakértő palliatív ellátók multidiszciplináris csapatával.

Sugárkezelés: ionizáló sugárzással végzett daganatellenes kezelés.

Szteretoaxiás (ablatív) test sugárkezelés (SBRT/SABRT): Kis térfogatra alkalmazott nagy pontosságú, emelt napi frakció dózissal, nagy biológiai effektív dózissal (BED) daganatpusztító („ablatív”) sugárkezelési technika.

SRS: Szterotaxiás sugársebészet (SRS): kis térfogatra alkalmazott nagy pontosságú, egyfrakciós sugárkezelés. Tipikusan agyi áttétek kezelésére alkalmazzuk.

2. Rövidítések

AAH:	atypical adenomatous hyperplasia	atípusos adenomatoid hiperplázia
ABC:	active breathing control	aktív légzésvezérlés
ADC/ADCA:	adenocarcinoma	adenokarcinóma
AIS:	adenocarcinomas in situ	adenokarcinóma in situ
ALK:	anaplastic lymphoma kinase	anaplasztikus limfóma kináz
cfDNA:	cell-free deoxyribonucleic acid	sejtmentes dezoxiribonukleinsav
CPET:	cardiopulmonary exercise testing	kardiopulmonális terheléses teszt
CT:	computed tomography	komputer tomográf
CTV:	clinical target volume	klinikai céltérfogat
DFS:	disease-free survival	betegségmentes túlélés
DIBH:	deep inspiration breath hold	mélybelégzéses légzésvisszatartási technika
DLCO:	diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide	szén-monoxid-diffúziós kapacitás
EBUS:	endobronchial ultrasound	endobronchiális ultrahang
E-cigaretta:	elektronikus cigaretta	
EFS:	event-free survival	eseménymentes túlélés
EKG:	elektrokardiográfia	
EGFR-TKI:	epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors	epidermális növekedési faktor-receptor tirozinkináz-inhibitorok
ERS:	European Respiratory Society	Európai Tüdőgyógyász Társaság
ESMO:	European Society of Medical Oncology	Orvosi Onkológia Európai Társasága
ESTS:	European Society of Thoracic Surgeons	Európai Mellkassebészek Társasága
EUS:	endoscopic ultrasound	endoszkópos ultrahang
FEV1:	forced expiratory volume in the first second	erőltetett kilégzési térfogat 1 másodperc alatt
FDG:	fluorodeoxiglükóz	
FISH:	fluorescent in situ hybridization	fluoreszcens in situ hibridizáció
4DCT:	four dimensional computed tomography	négy-dimenziós komputer tomográfia
FVC:	forced vital capacity	erőltetett kilégzési vitálkapacitás
GGO:	ground-glass opacity	tejüveg homály
GTV:	gross tumor volume	bruttó tumortérfogat
Gy:	Gray (j/kg)	elnyelt sugárdózis
IASLC:	International Association for the Study of Lung Cancer	Tüdőrákkutatás Nemzetközi Szövetsége
ICI:	immune checkpoint inhibitors	immunellenőrzőpont-gátlók
IGRT:	image-guided radiation therapy	képvezérelt sugárkezelés
IHC:	immunohistochemistry	immunhisztokémia
IMA:	invasive mucinous adenocarcinoma	invazív mucinózus adenokarcinóma
IMAT:	intensity-modulated arc therapy	intenzitás modulált ívbesugárzás
IMRT:	intensity-modulated radiation therapy	intenzitás modulált sugárkezelés
ITV:	internal target volume	belső céltérfogat
LCC:	large cell carcinoma	nagysejtes karcinóma
LDCT:	low-dose CT	alacsony dózissal komputer tomográfia
MIA:	minimally invasive adenocarcinoma	minimálisan invazív adenokarcinóma
MPR:	major pathological response	jelentős mértékű patológiai válasz
MR:	magnetic resonance	mágneses rezonancia
NGS:	next-generation sequencing	újgenerációs szekvenálás
NSCLC:	non-small cell lung cancer	nem-kissejtes tüdőrák-karcinóma
OS:	overall survival	teljes túlélés

pCR:	pathological complete response	komplett patológiai válasz
PET:	positron emission tomography	pozitron emissziós tomográfia
PET-CT:	positron emission tomography-computer tomography	pozitron emissziós tomográfia-komputer tomográfia
PFS:	progression-free survival	progresszió mentes túlélés
PTV:	planning target volume	tervezési céltérfogat
RATS:	robot-assisted thoracoscopic surgery	robot-asszisztált thoracosopia
SABRT:	stereotactic ablative body radiation therapy	sztereotaktikus ablatív test-sugarterápia
SCC:	squamous cell carcinoma	laphám karcinóma
SCIS:	squamous cell carcinoma in situ	karcinóma in situ
SCLC:	small cell lung cancer	kissejtes tüdőrák
VATS:	video-assisted thoracoscopic surgery	video-asszisztált thoracosopia

3. Bizonyítékok szintje

Az irányelv ajánlásai különböző erejű bizonyítékokon alapulnak, amelyeket az ajánlás, megállapítás végén zárójelben „I”, „II”, „III”, „IV”, „V” római számokkal jelölünk. A jelölések magyarázatát alább részletezzük.

A bizonyítékok szintjének meghatározásához a fejlesztőcsoport az ESMO klinikai gyakorlat irányelvének besorolási rendszerét alkalmazta, amely a felhasznált tanulmányok típusa, minősége és esetszáma alapján sorolja be a bizonyítékokat öt kategóriába [10]. Ha egy adaptált ajánlás az ESMO klinikai gyakorlati irányelvétől eltérő bizonyíték besorolási rendszerben készült, akkor a forrás minősége alapján módosítottuk az ajánlást.

A bizonyítékok besorolása, megbízhatóságuk csökkenő sorrendjében:

I – Legalább egy nagy esetszámú, randomizált, kontrollált, jó minőségű módszertannal bíró (alacsony torzítási lehetőség) vizsgálatból, vagy több, jól megtervezett randomizált vizsgálat metaanalíziséből származó bizonyítékok, amelyek egységes megállapításokat eredményeztek.

II – Kis esetszámú randomizált vizsgálatból, nagy esetszámú randomizált, de alacsonyabb minőségű módszertannal bíró (torzítás gyanúja) vizsgálatból, ezen vizsgálatok metaanalíziséből, vagy nem egységes megállapításokat eredményező vizsgálatokból származó bizonyítékok.

III – Prospektív kohorsz vizsgálatokból származó bizonyítékok.

IV – Retrospektív kohorsz vizsgálatokból, vagy esetkontroll vizsgálatokból származó bizonyítékok.

V – Kontrollcsoport nélküli vizsgálatokból, esettanulmányokból, vagy szakértői véleményekből származó bizonyítékok.

4. Ajánlások rangsorolása

Az irányelv ajánlásai gyakorlati alkalmazásának fontosságát az ajánlás rangsorolása jelzi, amelyet az ajánlás, megállapítás végén zárójelben „A”, „B”, „C”, „D”, „E” betűkkel jelölünk. A jelölések magyarázatát alább részletezzük.

Az ajánlások rangsorolásához a fejlesztőcsoport az ESMO klinikai gyakorlat irányelvének öt kategória szerinti rangsorolását alkalmazta [10]. Ha egy adaptált ajánlás az ESMO klinikai gyakorlati irányelvétől eltérő rangsorolási rendszerben készült, akkor az ajánlás szóhasználata alapján módosítottuk az ajánlást.

Az ajánlások rangsorolása, az alkalmazás fontosságának csökkenő sorrendjében:

A – Erős bizonyíték van a hatásosságra, az ajánlás alkalmazása jelentős klinikai haszonnal jár: erősen ajánlott.

B – Erős vagy mérsékelt bizonyíték van a hatásosságra, de az ajánlás alkalmazása korlátozott klinikai haszonnal jár: ajánlott.

C – Elégtelen a hatásosságra vonatkozó bizonyíték, vagy az ajánlás alkalmazásának előnyei nem haladják meg a kockázatot vagy a hátrányokat (nemkívánatos események előfordulása, költségek stb.): választható.

D – Mérsékelt bizonyíték van a hatástalanságra vagy a kedvezőtlen kimenetelre: ellenzett.

E – Erős bizonyíték van a hatástalanságra vagy a kedvezőtlen kimenetelre: erősen ellenzett.

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indokolása

A világon, és hazánkban is a tüdőrák a legtöbb halálesetért felelőssé tehető ráktípus. A magyarországi tüdőrák epidemiológiai adatainak elemzését fontos egy metodikai kitekintéssel kezdenünk. 2019 előtt közölt nemzetközi

és hazai tanulmányokban a magyar tüdőrák mortalitási és incidencia adatok alapján világésők voltunk ezekben a szomorú statisztikában. Az eredmények a KSH mortalitási adatain alapultak, ebből becsülték meg retrospektív módon az incidencia és prevalencia adatokat. Az elmúlt évtizedekben, 2019 előtt nem készült olyan komprehenzív, országos elemzés – a nemzetközi eredményekkel is összehasonlítható standardizált módszertannal –, amely validálta volna a kedvezőtlen magyar tüdőrák statisztikát, vagy értelmezné és indokolhatná a kiugróan magas tüdőrák-előfordulást. Az 2019-ban és 2020-ban publikált, a HeLP3 munkacsoport által készített tanulmányokban elsőként kerültek közlésre magyar tüdőrák incidencia és mortalitási adatokat a NEAK adatbázison végzett célzott kutatás alapján (XI. melléklet 1.4. pont 1. ÁBRA – HeLP3 adatok – 2011 és 2016 között diagnosztizált új tüdőrákos betegek száma és a 2009-től tüdőrákos betegként diagnosztizált populáció éves halálozása).

Az eredmények jelentős, 25–30%-ban alacsonyabb magyar tüdőrák-előfordulást mutattak, mint a korábban közölt adatok. Felmerült, hogy a jelentős eltérés alapja metodikai jellegű.

A KSH halálozási statisztikáiból kiinduló korábbi adatok jelentős számú, post mortem, boncolás során felfedezett tüdőrákos eseteket is rögzítettek. A legtöbb európai országból származó eredmény viszont csak regiszter populációk mortalitási adatait tartalmazta, boncolás során diagnosztizált tüdőrákos eseteket nem. A post mortem esetszámmal együttesen kalkulált adat akár a klinikumban diagnosztizáltak számánál 20–30%-kal is magasabb lehet. Tovább növelte a különbséget, hogy Magyarországon a kórházi halálesetek boncolási aránya (38%), míg egyes nyugat-európai országokban ez 10% körül van, vagyis a post mortem esetek felfedezési esélye töredéke a hazainak. Ezért a korábban közölt, magas magyar tüdőrák statisztikai adatok eltérő módszertan alkalmazásából adódtak. A HeLP3 munkacsoport szerzői megállapították, hogy a magyar tüdőrák előfordulása és mortalitása ugyan magas, de nem haladja meg a közép-európai országok átlagát. A post mortem diagnosztizált esetek pontos felmérésére a „HULC” kutatás indult, amelynek eredményei jelenleg állnak közlés alatt. A magyar tüdőrák incidencia és mortalitás férfiaknál stagnált, illetve enyhén csökkent, míg nők esetében mindkettő emelkedett az elmúlt időszakban, amelyet a vizsgálat felölelt – ezek az adatok a Nemzeti Rákregiszter által regisztrált tendenciákkal is megegyeznek.

Epidemiológiai elemzésünk közelmúlta vonatkozó pontosságát korlátozza az, hogy az elmúlt két év, 2020 és 2021 longitudinális elemzésekbe való bevonását a COVID torzító hatása limitálja, az előző években tapasztalt tendenciákat teljes mértékben maszkírozza. A Korányi Bulletin adatai alapján 2020-ban a megelőző évekhez képest kevesebb számú új tüdőrákos beteg jelent meg a tüdőgondozói hálózatban, ez az esetszám a nyolcvanas évek elejének felel meg. Mind az új betegek, mind pedig az összes regisztrált tüdőrákos beteg esetében érzékelhető csökkenés volt tapasztalható. A férfiak és a nők esetében egyaránt észlelt csökkenés jelentős, feltehető, hogy ez is a COVID-hatás érvényesülése. A férfi nő arány hosszabb távon elemezve – a nemzetközi tendenciákhoz hasonlóan – a folyamatos kiegyenlítődés felé toódik, a jelenlegi arány 55%-45%, férfi túlsúllyal.

A korcsoportos megoszlás tekintetében továbbra is megfigyelhető, hogy 40 éves kor alatt igen ritka betegség a tüdőrák, az életkor előrehaladtával növekszik, 60 és 69 éves kor között kulminál. A várható átlagos élettartam növekedése is befolyásolja a tüdőrák incidenciáját, mert az döntően az idősebb korosztály megbetegedése. Az esetek jelentős része (80–85%-a) összefüggésbe hozható a dohányzással, de meg kell említenünk a kiváltó okok között a légszennyezést, a radon- és azbeszt-terhelést, és néhány esetben a genetikai faktorokat is. Főként valamely onkogén driver mutáció kimutathatósága esetén számos esetben diagnosztizálunk tüdőrákot fiatalabb (30–40 éves) soha nem dohányzó populációban, ebben a csoportban női túlsúllyal. A férfiak tüdőrák incidenciájának csökkenő trendje jól ismert, amelyet az 1950-es évektől kezdve a dohányzás csökkenő tendenciája előz meg [2, 3]. Magyarországon a férfiak tüdőrák incidenciája jelentősen csökkent 2011 és 2016 között [2,35%-os csökkenés évente], amely megfelel a nemzetközi trendeknek, ugyanakkor a nők tüdőrák incidenciája növekszik [4]. A férfiak és a nők közötti trendkülönbség számos tényezővel magyarázható, beleértve a genetikai és epigenetikai különbségeket, a nemekre jellemző életmód-magatartást, vagy a nemi hormonok aktivitásának különbségeit [5]. Továbbra is igaz azonban a tény, hogy a tüdőrák kialakulásának legfontosabb kockázati tényezője mindkét nemből a dohányzás [6]. A nők dohányzása az 1960-as évek óta jelentősen megnövekedett, aminek következtében a tüdőrák kockázata is emelkedett [7]. A 2010-ben közzétett, a dohányzás előfordulásáról szóló magyar felmérés szerint a férfiak 40,6%-a és a nők 31,7%-a rendszeresen vagy alkalmanként dohányzott [8]. Egy frissebb, 2013-as magyar publikáció szerint a férfi dohányzók aránya szignifikánsan csökkent, míg a nők körében a dohányzás gyakorisága a megfigyelési időszakban stabil volt [9]. Ennek értelmében a magyar férfiak körében észlelt magasabb tüdőrák incidencia magyarázható a férfiak magasabb dohányzási prevalenciájával, s annak csökkenő mértéke is egybevág a férfi dohányzás csökkenésével (XI. melléklet 1.4. pont 2. ÁBRA – A tüdőrák nemek szerint számolt korstandardizált incidenciája [standard: ESP 2013] Magyarországon 2011 és 2016 között [per 100.000 életév; szaggatott vonal 95% CI]. [CI: konfidencia intervallum]). Összességében megállapítható, hogy a magyar férfi és női tüdőrák incidencia trendek egybevágnak a nemzetközi eredményekkel (XI. melléklet 1.4. pont 3. ÁBRA – Ferlay 2012-es publikációjában közölt

európai országok tüdőrák incidenciájának férfiak [A] és nők [B] esetében feltüntetve Ferlay által kalkulált magyar eredményeket és a NEAK adatbázisa alapján mért valós előfordulási rátákat).

Már a múlt évben is azt prognosztizáltuk, hogy a daganattípus-megoszlás tekintetében nem várható változás. A betegek kb. fele adenokarcinómában, egynegyede laphámsejtes tüdőrákban szenved, a kissejtes tüdőrák aránya 14%. A várható életkilátások az adenokarcinóma esetében a legjobbak, a kissejtes carcinoma esetében a legrosszabbak. A túlélési esélyek a betegség stádiumának előrehaladtával bármelyik szövettani típus/altípus esetében egyaránt csökkennek.

A betegek zöme még mindig IV-es stádiumban kerül felfedezésre, egynegyede III-as stádiumban, amelyből körülbelül a fele még reszekálható III/A stádiumban. Az arányok nem változnak. A diagnóziskor tapasztalható kedvezőtlen stadiummegoszlás a betegség klinikai jellemzőiből, tüneteiből, tünetszegény mivoltából adódik, és az erről történő jelentős pozitív elmozdulás kizárólag egy kiterjedt országos szűrőprogram segítségével történhet. Ezt külön fejezetben részletezzük. A HeLP3 vizsgálat eredményei alapján a metasztatikus NSCLC 3 éves túlélési esélyei a vizsgált időszakon belül (2011–2016 között) 74%-os relatív javulást mutattak. Az új terápiás modalitások, a célzott- és immunterápiák, valamint a szelektívebb sugárterápia szélesebb körű elérhetőségének és alkalmazásának köszönhetően várhatóan jelentős további túlélési előnyt fognak hozni ebben az évtizedben.

2. Felhasználói célcsoport

A nem-kissejtes tüdőrák diagnosztikájának és terápiájának egészségügyi szakmai irányelve valamennyi egészségügyi ellátó számára ajánlást fogalmaz meg a nem-kissejtes tüdőrákos személyek kiszűrésére és aktív dohányzók leszokásának támogatására vonatkozóan. A diagnosztikára, a komplex kezelésre, és ennek részeként, az onkológiai rehabilitációra, valamint a palliatív és a hospice-ellátásra vonatkozó ajánlások elsősorban a III. Hatókör fejezetben feltüntetett szakterületeken tevékenykedő szakemberek számára fogalmazzák meg a feladatokat.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerző(k)/Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Postmus PE, Kerr KE, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters D./ESMO irányelv bizottság Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Annals of Oncology. 2017; 28, iv1-iv21. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222 https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer [10]
Szerző(k)/Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S./ESMO irányelv bizottság Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4): iv192–iv237 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285222/ [11]
Szerző(k)/Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség:	Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M./ESMO irányelv bizottság Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol. 2023;34(4):339-357. https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-lung-and-chest-tumours/oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer [12]

<p>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</p> <p>Cím:</p> <p>Megjelenés adatai:</p> <p>Elérhetőség:</p>	<p>Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M./ESMO irányelv bizottság</p> <p>Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up</p> <p>Ann Oncol. 2023;34(4):358-376.</p> <p>https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-lung-and-chest-tumours/clinical-practice-guideline-non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer [13]</p>
<p>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</p> <p>Cím:</p> <p>Megjelenés adatai:</p> <p>Elérhetőség:</p>	<p>Gondi V, Bauman G, Bradfield L, Burri SH, Cabrera AR, Cunningham DA, Eaton BR, Hattangadi-Gluth JA, Kim MM, Kotecha R, Kraemer L, Li J, Nagpal S, Rusthoven CG, Suh JH, Tomé WA, Wang TJC, Zimmer AS, Ziu M, Brown PD.</p> <p>Radiation Therapy for Brain Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline.</p> <p>Pract Radiat Oncol. 2022 Jul-Aug;12(4):265-282. doi: 10.1016/j.prro.2022.02.003. Epub 2022 May 6. PMID: 35534352</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35534352/ [14]</p>
<p>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</p> <p>Cím:</p> <p>Megjelenés adatai:</p> <p>Elérhetőség:</p>	<p>The Royal College of Radiologists</p> <p>Radiotherapy for lung cancer RCR consensus statements 2020</p> <p>–</p> <p>https://www.rcr.ac.uk/media/i5spmyvx/rcr-publications_radiotherapy-for-lung-cancer-rcr-consensus-statements_june-2020.pdf [15]</p>
<p>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</p> <p>Cím:</p> <p>Megjelenés adatai:</p> <p>Elérhetőség:</p>	<p>Laurie SA, Banerji S, Blais N, Brule S, Cheema PK, Cheung P, Daaboul N, Hao D, Hirsh V, Juergens R, Laskin J, Leigh N, MacRae R, Nicholas G, Roberge D, Rothenstein J, Stewart DJ, Tsao MS.</p> <p>Canadian consensus: oligoprogressive, pseudoprogressive, and oligometastatic non-small-cell lung cancer.</p> <p>Curr Oncol. 2019 Feb; 26 (1):e81-e93. doi: 10.3747/co.26.4116. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30853813; PMCID: PMC6380642.</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30853813/ [16]</p>
<p>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</p> <p>Cím:</p> <p>Megjelenés adatai:</p> <p>Elérhetőség:</p>	<p>Oldenburger E, Brown S, Willmann J, van der Velden JM, Spałek M, van der Linden YM, Kazmierska J, Menten J, Andratschke N, Hoskin P.</p> <p>ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with complicated bone metastases.</p> <p>Radiother Oncol. 2022 Aug; 173:240-253. doi: 10.1016/j.radonc.2022.06.002. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35688398.</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35688398/ [17]</p>
<p>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</p> <p>Cím:</p> <p>Megjelenés adatai:</p> <p>Elérhetőség:</p>	<p>van der Velden J, Willmann J, Spałek M, Oldenburger E, Brown S, Kazmierska J, Andratschke N, Menten J, van der Linden Y, Hoskin P.</p> <p>ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with uncomplicated bone metastases.</p> <p>Radiother Oncol. 2022 Aug; 173:197-206. doi: 10.1016/j.radonc.2022.05.024. Epub 2022 May 31. PMID: 35661676.</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35661676/ [18]</p>

<p>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</p> <p>Cím:</p> <p>Megjelenés adatai:</p> <p>Elérhetőség:</p>	<p>Kroeze SGC, Pavic M, Stellamans K, Lievens Y, Becherini C, Scorsetti M, Alongi F, Ricardi U, Jerezek-Fossa BA, Westhoff P, But-Hadzic J, Widder J, Geets X, Bral S, Lambrecht M, Billiet C, Sirak I, Ramella S, Giovanni Battista I, Benavente S, Zapatero A, Romero F, Zilli T, Khanfir K, Hemmatazad H, de Bari B, Klass DN, Adnan S, Peulen H, Salinas Ramos J, Strijbos M, Popat S, Ost P, Guckenberger M.</p> <p>Metastases-directed stereotactic body radiotherapy in combination with targeted therapy or immunotherapy: systematic review and consensus recommendations by the EORTC-ESTRO OligoCare consortium.</p> <p>Lancet Oncol. 2023 Mar; 24(3):e121-e132. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00752-5. PMID: 36858728.</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36858728/ [19]</p>
<p>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</p> <p>Cím:</p> <p>Megjelenés adatai:</p> <p>Elérhetőség:</p>	<p>Iyengar P, All S, Berry MF, Boike TP, Bradfield L, Dingemans AC, Feldman J, Gomez DR, Hesketh PJ, Jabbour SK, Jeter M, Josipovic M, Lievens Y, McDonald F, Perez BA, Ricardi U, Ruffini E, De Ruyscher D, Saeed H, Schneider BJ, Senan S, Widder J, Guckenberger M.</p> <p>Treatment of Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: An ASTRO/ESTRO Clinical Practice Guideline.</p> <p>Pract Radiat Oncol. 2023 Apr 25: S1879-8500(23)00111-X. doi: 10.1016/j.prro.2023.04.004. Epub ahead of print. PMID: 37294262.</p> <p>https://www.practicalradonc.org/article/S1879-8500(23)00111-X/fulltext [20]</p>
<p>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</p> <p>Cím:</p> <p>Megjelenés adatai:</p> <p>Elérhetőség:</p>	<p>Rodríguez De Dios N, Navarro-Martin A, Cigarral C, Chicas-Sett R, García R, García V, Gonzalez JA, Gonzalo S, Murcia-Mejía M, Robaina R, Sotoca A, Vallejo C, Valtueña G, Couñago F.</p> <p>GOECP/SEOR radiotherapy guidelines for non-small-cell lung cancer.</p> <p>World J Clin Oncol. 2022 Apr 24;13 (4):237-266. doi: 10.5306/wjco.v13.i4.237. PMID: 35582651; PMCID: PMC9052073.</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35582651/ [21]</p>
<p>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</p> <p>Cím:</p> <p>Megjelenés adatai:</p> <p>Elérhetőség:</p>	<p>Nestle U, De Ruyscher D, Ricardi U, Geets X, Belderbos J, Pöttgen C, Dziaduszkó R, Peeters S, Lievens Y, Hurkmans C, Slotman B, Ramella S, Faivre-Finn C, McDonald F, Manapov F, Putora PM, LePéchoux C, Van Houtte P.</p> <p>ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer.</p> <p>Radiother Oncol. 2018 Apr;127(1):1-5. doi: 10.1016/j.radonc.2018.02.023. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29605476.</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29605476/ [22]</p>
<p>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</p> <p>Cím:</p> <p>Megjelenés adatai:</p> <p>Elérhetőség:</p>	<p>Vaz SC, Adam JA, Delgado Bolton RC, Vera P, van Elmpt W, Herrmann K, Hicks RJ, Lievens Y, Santos A, Schöder H, Dubray B, Visvikis D, Troost EGC, de Geus-Oei LF.</p> <p>Perspective paper about the joint EANM/SNMMI/ESTRO practice recommendations for the use of 2-[18F] FDG-PET/CT external beam radiation treatment planning in lung cancer.</p> <p>Radiother Oncol. 2022 Mar; 168:37-39. doi: 10.1016/j.radonc.2021.12.048. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35066001; PMCID: PMC9277551</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35066001/ [23]</p>
<p>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</p> <p>Cím:</p> <p>Megjelenés adatai:</p> <p>Elérhetőség:</p>	<p>Moeller B, Balagamwala EH, Chen A, Creach KM, Giaccone G, Koshy M, Zaky S, Rodrigues G.</p> <p>Palliative thoracic radiation therapy for non-small cell lung cancer: 2018 Update of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline.</p> <p>Pract Radiat Oncol. 2018 Jul-Aug;8(4):245-250. doi: 10.1016/j.prro.2018.02.009. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29625898</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29625898/ [24]</p>

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában érvényes hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel áll kapcsolatban.

Azonosító:	002218
Cím:	A Belügyminisztérium Egészségügyért Felelős Államtitkárságának egészségügyi szakmai irányelve a dohányzásról való leszokás támogatásáról [25]
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny, 2024. 1. szám
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.okfo.gov.hu
Azonosító:	002185
Cím:	A Belügyminisztérium Egészségügyért Felelős Államtitkárságának egészségügyi szakmai irányelve a daganatos betegek onkológiai ellátásához szükséges molekuláris patológiai vizsgálatok eljárásrendjének meghatározása [243]
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny, 2024. 9. szám
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.okfo.gov.hu
Azonosító:	002138
Cím:	A Belügyminisztérium Egészségügyért Felelős Államtitkárságának egészségügyi szakmai irányelve a praxisközösségekben végzett, felnőtteket érintő prevenciók rendeléséről [244]
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny, 2023. 5. szám
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.okfo.gov.hu
Azonosító:	002175
Cím:	A Belügyminisztérium Egészségügyért Felelős Államtitkárságának egészségügyi szakmai irányelve a daganatos felnőtt betegek teljes körű hospice és palliatív ellátásáról [26]
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny, 2023, 4. szám
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.okfo.gov.hu

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

1. Primer prevenció
2. Szekunder prevenció, a tüdőrák szűrése
3. Radiológiai módszerek
4. A nukleáris medicina képalkotó vizsgálómódszerek a nem-kissejtes tüdődaganatok diagnosztikájában
5. Invazív diagnosztika
6. A nem-kissejtes tüdőrák molekuláris patológiai diagnosztikája
7. TNM
8. Mellkassebészet
9. Sugárterápia
10. A korai stádiumú nem-kissejtes tüdőrák szisztémás kezelése (neoadjuváns, adjuváns modalitások)
11. A lokálisan kiterjedt stádiumú nem reszekábilis nem-kissejtes tüdőrák szisztémás kezelése
12. Metasztatikus nem-kissejtes tüdőrák szisztémás kezelése onkogén mutáció hiányában
13. Az onkogén-addiktív nem-kissejtes tüdőrákok terápiaja IIIB/IV stádiumban
14. A tüdődaganat kezelése során kialakult leggyakoribb mellékhatások és kezelésük
15. Palliatív orvosi ajánlások
16. Bronchológiai palliáció
17. A tüdőrákos betegek követése, betegutak, folyamatábrák
18. Tüdőrák-rehabilitáció a tüdőrák szakmai ajánláshoz

1. Primer prevenció

Ajánlás1

Nem-kissejtes tüdőrákban szenvedő dohányzó beteg leszokása javítja a kezelés kimenetelét, ezért számára fel kell ajánlani a dohányzásról való leszokás támogatást. Javasolt, hogy a támogatás a viselkedésterápia és a farmakoterápia kombinációjából álljon (I, A) [27].

Hazánkban a dohányzás felelős a legtöbb halálzásért (21%) és életév veszteségért (20%): évente 27 100 ember hal meg a dohányzással összefüggő kórállapotok miatt. A tüdőrák okozta halálzások 90%-a dohányzás miatt következik be [27].

A tüdőrák volt az első olyan betegség, amelynek kialakulását összefüggésbe hozták a dohányzással. A hörgő- és tüdőrák mellett a dohányzás bizonyítottan hozzájárul az orrregi, a szájregi, a garat, a nyelőcső, a gyomor, a máj, a hasnyálmirigy, a colorectalis, a vese, a méh és a húgyhólyag daganatok, valamint az akut myeloid leukémia kialakulásához [28].

A tüdőrák okozta halálzás kockázata 65–74 éves dohányzó férfiak esetében több, mint huszonnyolcszor (RR=28,29), a leszokottaké több, mint hétszer (RR=7,79) nagyobb, mint a soha nem dohányzóké. Ugyanezen mutatók figyelembevételkor a 65–74 éves dohányzó nők kockázata huszonháromszoros (RR=23,65), a leszokottaké mintegy hétszeres (RR=6,80) [28]. Összehasonlítva a soha nem dohányzókkal, a második primer daganat előfordulásának kockázata nagyobb a jelenleg dohányzóknál (átlagos RR=2,20), és némileg nagyobb a leszokott (átlagos RR=1,20) dohányzóknál. Ugyancsak nagyobb a valószínűsége a daganat kiújulásának a dohányzóknál a soha nem dohányzóknál képest: az érték jelenlegi dohányzóknál 1,42, leszokott dohányzóknál átlagosan 1,15 volt. Daganatos betegség diagnózisa után is folytatott dohányzás esetében rendszerint kevésbé hatásos a kezelés és fokozottak a kezeléssel eredő mellékhatások [29].

A dohányipar üzleti érdekei, azaz a hagyományos dohánytermékek fogyasztásának csökkenése következtében kieső profit pótlásának szándéka miatt az új típusú nikotintartalmú és dohánytermékeket (elektronikus cigaretta/e-cigaretta, hevített dohánytermékek, nikotinos tasak, dohányzási célú gyógynövénytermékek) különböző gyártó cégek úgy tüntetik fel, mint amelyek rendszeres használata (azaz az átszokás) csökkenti a dohányzás ártalmait [30]. Egyelőre azonban nem bizonyított, hogy az e-cigaretta vagy a hevített dohánytermékek használata hosszabb távon csökkentené a sokirányú egészségkárosodás kockázatát, annak ellenére, hogy ezek a termékek egyes káros vegyületeket a cigarettafüstben mérhető képest kisebb mennyiségben tartalmaznak [30–32]. Az eddigi laboratóriumi és klinikai vizsgálatok alapján feltételezhető, hogy mind az e-cigaretta, mind a hevített dohánytermékek a hagyományos cigarettához hasonlóan károsítják a tüdőt, az immunrendszert és az érrendszert [31, 32]. Az aeroszolban lévő rákkeltő vegyületek szintje alacsonyabb ugyan, mint a hagyományos cigaretta füstjében mért érték, azonban egyelőre nincs kellőképpen feltárva, hogy ez mit jelent a daganatkeltő kockázat szempontjából, mivel bármely inhalált összetevő, az expozíció intenzitása és a tartóssága is befolyásolja a rák kialakulásának kockázatát [33].

Az ártalomcsökkentő megközelítés a dohányzóknál szempontról amiatt is káros, mert figyelmen kívül hagyja, hogy a dohányzóknál többsége le szeretne szokni és ennek segítésére rendelkezésre állnak a bizonyítékon alapuló támogató módszerek [25]. Továbbra sincs tudományos bizonyíték arra, hogy az e-cigaretta vagy hevített dohánytermékek alkalmasak lennének a dohányzásról való leszokásra, ellenkezőleg, fenntartják a nikotinfüggőséget és megnehezíthetik a leszokást, így a leszokás helyett az átszokás felé terelik a dohányzókat [30, 34]. Fontos továbbá az a gyógyító szemléletű megközelítés, hogy a leszokás támogatására alkalmazott nikotinpótló termékek fő célja a javasolt időtartam melletti fokozatos dóziscsökkentés, a nikotinfüggőség kivezetése. A fentiek okán a leszokást támogató irányelvek nem javasolják leszokást segítő eszközként az e-cigarettát. Az új típusú nikotintartalmú és dohánytermékekről „A dohányzásról való leszokás támogatásának egészségügyi szakmai irányelve” ad részletes tájékoztatást [25].

A dohányzó tüdőrákos betegek leszokásának támogatása

A dohányfogyasztás sikeres csökkentéséhez elengedhetetlen, hogy a dohányzóknál a lehető legtöbb ismeretet megkapják a dohányzással összefüggő káros következményekről, valamint a leszokás előnyeiről és módjáról. Fontos hangsúlyozni, hogy **minden, egészségügyi ellátásban dolgozó, felsőfokú végzettségű szakember feladatai közé tartozik, hogy minimálintervenció keretében kezdeményezze és elősegítse a dohányzás abbahagyását** [25]. A *minimálintervenció* a leszokás támogatás legegyszerűbb, bizonyítékokon alapuló módszere, és amelynek gyakorlása az egészségügyi dolgozók irányelvben előírt kötelezettsége [25]. A minimálisan 3 perc alatt lezajló beszélgetés elemei:

- a dohányzás tényére történő rákérdezés/a dohányzási státusz felmérése és az adatok dokumentálása a releváns ellátási dokumentációban;
- a dohányzás abbahagyásának javaslata (személyre szabottan);
- a leszokás szándékára való rákérdezés, motiváció felkeltése vagy megerősítése.

További feladat a nyomtatott információs anyagok átadása, illetve gyógyszeres terápia és/vagy pszichés támogatás felajánlása. Elfogadás esetén, intenzív leszokást támogató programba (ingyenes, országosan elérhető telefonos leszokást támogató program (06-80-44-20-44), illetve területileg illetékes tüdőgondozóban, egészségfejlesztési irodában szervezett egyéni vagy csoportos leszokás támogatás) történő irányítás ajánlott [25].

Az *intenzív leszokás támogatás* olyan szakember által vezetett, több (általában hat) alkalomból álló program, amelynek célja a viselkedés megváltozásának segítése. A magatartásformáló program során hangsúlyt kap a visszaesés megelőzését célzó, a problémák megoldását segítő, valamint a nehézségek leküzdésére irányuló készségek fejlesztése és csoport esetén ezek társas támogatása. Minimálintervencióval mintegy megkétszereződik, intenzív tanácsadással akár megháromszorozódik a leszokás valószínűsége [35]. Segítség nélkül viszont a dohányzók mindössze 3–7%-ának sikerül leszokni [25].

Ismert betegség mellett tovább dohányzó páciens függőnek kell tekinteni [25].

Fontos kiemelni, hogy a leszokás támogatás minden formája kiegészíthető a dohányzónak leginkább megfelelő farmakoterápiával. A leghatékonyabb módszer a viselkedésterápiás tanácsok vagy program mellé adott gyógyszeres segítség a megvonási tünetek és sóvárgás enyhítésére. Ez előrelépés a dohányzás kezelésében, mivel a leszokás támogatást hasonlóvá teszi más krónikus betegségek gondozásához. A nemzetközi ajánlások a felnőttek leszokás támogatásához ajánlott gyógyszereket elsővonalba (A szintű bizonyíték), vagy másodvonalba (gyenge vagy hiányos bizonyíték) sorolják. Az elsővonalbeli gyógyszerek nikotin és nem-nikotin tartalmúak lehetnek, ide sorolhatók a jelenleg is ajánlott nikotinpótló gyógyszerek, valamint a nikotinmentes bupropion és vareniklin. Jelenleg másodvonalbeli, de a nemzetközi irányelvek szerint ígéretes, Magyarországon is elérhető nikotinmentes készítmény a citizin. A nikotinpótló gyógyszerek vény nélkül, de javasoltan szakszerű tanácsadás kíséretében hozzáférhetők, míg a hatásmechanizmust tekintve azonos vareniklin és citizin célzottan a leszokás támogatásra törzskönyvezett vényköteles tabletták. A bupropionnak Magyarországon leszokást támogató indikációja nincs, de hangulatzavar együttes fennállása esetén pszichiátriai javaslatra előnyösen alkalmazható [25].

Fontos szempontok a gyógyszerek alkalmazása során:

- Alkalmazásuk előtt a dohányzást csökkenteni kell/ki kell vezetni, hiszen a megvonási tüneteket és a sóvárgást csökkentik.
- A leszokás támogató gyógyszeres kezelést a kezelőorvos kontrollálja.
- Az alkalmazás több héten át javasolt a függőség mértékének megfelelő dózisban és időtartamban, az alkalmazási előírat vagy betegájékoztató szerint.
- A gyógyszer kiválasztásakor figyelembe kell venni a dohányzó társbetegségeit, állapotát és egyéni választását.
- Javasolt az intenzív leszokást támogató tanácsadás valamelyik formájával együtt történő alkalmazás, amely lehetővé teszi az utánkövetést.

A leszokást támogató tevékenységet „A dohányzásról való leszokás támogatásának egészségügyi szakmai irányelve” határozza meg [25].

A tüdőrákos betegek dohányfüggőségének kezelésekor a következő szempontokat kell figyelembe venni:

- Motiváció: a bizonyítékok szerint a tüdőrák diagnózisa erősen motiváló külső tényező, ugyanakkor változó, hogy az adott dohányzó beteg mennyire képes elhatározni magát (belső motiváció) és fennálló nikotinfüggőségét csökkenteni [35]. A diagnózis körüli időszak megfelelő lehet a leszokás eredményes ösztönzésére és támogatására [36].
- Stigma és önvád: vizsgálatok szerint a tüdőrákos betegek úgy érzik, megbélyegzésnek vannak kitéve, függetlenül attól, hogy jelenleg dohányoznak-e vagy sem [35]. Sok beteg és családtag a diagnózist követően továbbra is dohányzik, és a bűntudat érzése a dohányzás eltitkolását eredményezheti [36].
- Hangulatbeli ingadozás és ennek kezelése: a tüdőrák diagnózisának eredményeként a betegeknél fokozódik a stressz, a lelki teher érzése, ez fenntarthatja a nikotinfüggést [35].
- Füstmentes otthonok: számottevő bizonyíték igazolja, hogy a füstmentes otthon és a támogató környezet segíti a sikeres leszokást [35].
- A terápia kimenetele szempontjából is fontos a dohánymentesség [35].

A daganatos betegek nikotinfüggősége magasabb lehet, és a társbetegségek következtében rosszabb általános fizikai és lelki állapotuk miatt is nehezebb feladat lehet számukra a leszokás [35]. A beteg életkora, neme és a daganat típusa ugyancsak fontos tényezők lehetnek, amelyeket figyelembe kell venni a leszokást célzó beavatkozások kidolgozásakor és alkalmazásakor [11].

A daganatos diagnózis után fenntartott dohányzás összefüggést mutat a fiatalabb életkorral, az alacsonyabb iskolai végzettséggel és jövedelemmel, a nagyobb mértékű alkoholfogyasztással, a dohányzó házastárs jelenlétével, a magas testtömegindexszel és hosszabb ideje fennálló dohányzással. A fájdalom is akadályt jelenthet a dohányzó daganatos betegek leszokásában. Azok a betegek, akik a daganatos diagnózist követően folytatják a dohányzást, jellemzően alulértékelik a dohányzás okozta egészségi kockázatot és a leszokás előnyeit. A daganatos betegek leszokásának további akadályozó tényezői lehetnek a hosszú ideje tartó dohányzás, az azonnali leszokásra kényszerítés, a magas szintű stressz és szorongás, a visszaesés és a megvonási tünetek kezelésére alkalmazható gyógyszerek ellenjavallataitól való félelem, amelyek megnehezíthetik a leszokást [36].

A fentiek miatt **daganatos betegek esetében különösen hangsúlyos, hogy intenzív és személyre szabott leszokást támogató programra van szükség, amely kombinálja a viselkedés megváltoztatására irányuló és a farmakoterápiás kezelést, és rendszeres időközönként kerül sor utánkövetésre.** A tanácsadás, a gyógyszeres kezelés és a motiváció erősítése hatásosan alkalmazható a daganatos betegeknél. A többféle gyógyszer kombinációját alkalmazó farmakoterápiás kezelés ugyancsak hatásos az erősen nikotinfüggő dohányzók esetében. Kedvező, fél év elteltével 40%-os leszokási arányt mutatnak azok a viselkedésterápiát és gyógyszeres kezelést alkalmazó programok, amelyekben az egészségügyi dolgozó az első hónapban nagyon intenzíven, majd legalább egy éven keresztül kíséri, támogatja a dohányzót [35].

2. Szekunder prevenció, a tüdőrák szűrése

Ajánlás2

50–75 éves korban, 20 csomagév dohányzási anamnézissel, illetve a kevesebb, mint 15 éve leszokott dohányzók között, amennyiben programban elérhető, az LDCT szűrővizsgálat elvégzése javasolt, dohányzásleszokást támogató program felajánlásával (I, B) [37].

Ajánlás3

Az LDCT tüdőrákszűrés programban javasolt, nem ad hoc jellegű egyéni szűrésként (V, B) [10].

Ajánlás4

Egyéb módszerek (mellkasröntgen, sputumcytológia, biomarkerek) szűrésre nem javasoltak (I, C) [10].

A tüdőrákmortalitás visszaszorítására már az 1960-as évektől kezdődően mellkasröntgen vagy köpetcytológia vizsgálatokkal végeztek szűrőprogramokat. Ezek hosszútávú mortalitás-csökkenést nem jelentettek. Lényeges áttörést az ELCAP vizsgálat jelentett, amelynek során igazolták, hogy az úgynevezett alacsony dózisú CT- (LDCT) vizsgálat alkalmas már a korai stádiumú tüdőrák kimutatására. [38] A több, mint 50 000 személy bevonásával lezajlott NLST (National Lung Cancer Screening Trial), prospektus módon igazolta, hogy az LDCT tüdőrákszűréssel a megfelelő rizikócsoporthoz a mortalitás 20%-kal csökkenthető. Bár a betegségnek számos rizikófaktora ismert, ezek között első helyen a dohányzás áll, ezért a szűrőprogramok e magas kockázatú csoport mutatóinak javítására koncentrálnak. [39] A legnagyobb lezárt európai tüdőrákszűrő vizsgálat, a NELSON egy új, csupán korai kontrollt igénylő intermedier kategória bevezetésével az NLST magas álpozitív vizsgálatának számát csökkentette. Bár a dohányzási anamnézist valamivel alacsonyabb szintben, 15 csomagévben határozták meg, mégis 24%-os mortalitáscsökkenést tudtak a 10. évre kimutatni. [40]

A szűrővizsgálatok színvonalának egységesítése érdekében az Európai Radiológus Társaság, valamint az Európai Tüdőgyógyász Társaság 2015 márciusában ajánlást fogalmazott meg, majd ezt követte egy EU ajánlás 2020 februárjában. [41, 42] Mindkét nyilatkozat legfőbb üzenete az, hogy a szűréseket lehetőleg standardizálva, megfelelő technikai paraméterekkel, először klinikai, majd implementációs vizsgálatokkal mihamarabb meg kell kezdeni, olyan központok bevonásával, ahol multidiszciplináris team működik. A szűrés legyen longitudinális, és lehetőség szerint mihamarabb valósuljon meg a populáció szintű szűrés is, a vizsgálatok költséghatékonysági adatainak figyelembevételével. 2022 decemberében az Európai Tanács az Európai rákellenes tervben szintén a magas rizikójú emberek szűrésének fontosságát emelte ki, felkérte tagállamokat, hogy dolgozzák ki az LDCT tüdőrákszűrés népegészségügyi bevezetésének részleteit. [37]

3. Radiológiai módszerek

Ajánlás5

Nem-kissejtes, korai, vagy lokálisan előrehaladt tüdőtumorkok esetén, amennyiben kuratív terápia lehetséges mellkas-röntgenfelvétel, kontrasztanyagok mellkas CT- és PET/CT vizsgálat javasolt (A), kiegészítve agyi MR-vizsgálattal (III, A). Ez kontrasztanyagok koponya CT-vel helyettesíthető (III, B). Lokálisan előrehaladott stádiumban PET/CT javasolt az extracranialis metasztázisok azonosítására (A), koponya MR-rel kiegészítve (III, A). Ez utóbbi kontrasztanyagok koponya CT-vel helyettesíthető (III, B) [10].

Ajánlás6

Staging során, amennyiben szinkron léziók mutathatók ki, ha mindkettő megfelel primer tumornak, akkor ennek megfelelően javasolt őket külön-külön stagingelni (III, A) [10].

Ajánlás7

Utánkövetésre az első két évben 6 havonta klinikai kontroll, valamint legalább 6, 12 és 24 hónap múlva kontrasztanyagok mellkas CT javasolt, ezt követően éves kontroll mellkas CT javasolt.

Amennyiben a betegnek esélye van további kuratív terápiára, egyéni mérlegelés alapján 3 évig 6 havi kontroll javasolt kontrasztanyagok mellkas CT-vel (III, B) [10].

Ajánlás8

Nem-kissejtes metasztázáló tüdőtumorkok NSCLC kivizsgálása során [11]:

- A májat és a mellékveséket is magában foglaló kontrasztanyagok CT-vizsgálat szükséges a mellkas-felhasi régióról (IV, A)
- A központi idegrendszer képalkotása neurológiai tünetek esetén szükséges, (IV, A) de a staging kiegészíthető koponya MR-, esetleg CT-vizsgálattal. Leptomeningeális metasztázisok esetén a koponya vizsgálatot a gerincvelő vizsgálatával is javasolt kiegészíteni. Csontmetasztázisok esetén, az alapvizsgálatok egészüljenek ki csontszcintigráfiával vagy PET/CT-vel, illetve, csigolyametasztázisok gyanúja esetén MR-vizsgálattal (IV, B).
- A TNM 8 klasszifikációnak megfelelően amennyiben csak egy távoli metasztázis látható a staging során, ennek megerősítése lehetőség szerint citológiai, vagy szövettani vizsgálattal történjen (IV, A).

Ajánlás9

A kontrollok során, a kemoterápiák 2–4 ciklusa után, lehetőség szerint a léziók kimutatásához használt képalkotót alkalmazzuk (IV, B). A terápia hatásosságának megítélésére kemoterápia esetén a RECIST 1.1 rendszer javasolt. (Az irányelv immunterápia esetén említi az irRECIST, imRECIST, irRECIST rendszereket, de ezek használata mellett nem foglal állást).

Ajánlás10

Nem-kissejtes metasztázáló tüdőtumorkok driver mutációval kivizsgálása során [12]:

- A májat és a mellékveséket is magában foglaló kontrasztanyagok CT-vizsgálat szükséges a mellkas-felhasi régióról (IV, A).
- A központi idegrendszer képalkotása neurológiai tünetek esetén szükséges (IV, A), de a staging kiegészíthető koponya MR, esetleg CT vizsgálattal – amennyiben elérhető kontrasztos koponya MR javasolt minden betegnek (IV, B).
- Csontmetasztázisok esetén az alapvizsgálatok egészüljenek ki csontszcintigráfiával (IV, B), vagy PET/CT-vel (III, B).
- Oligometasztázist adó betegség gyanúja esetén történjen koponya vizsgálat és PET/CT (IV, A), oligometasztázis esetén javasolt annak citológiai vagy szövettani igazolása (IV, A).
- A staging a TNM. 8. kiadása alapján történjen (IV, A).
- A terápia első 8–12 hete után, lehetőség szerint a léziók kimutatásához használt képalkotót alkalmazzuk kontrollként (IV, B). Ugyanakkor PET/CT kontroll a módszer relatív alacsonyabb specifitása miatt nem javasolt (IV, C). A terápiás effektus hosszútávú radiológiai követése még nem tisztázott, 8–12 hetenként képalkotó vizsgálat a klinikum függvényében megfontolandó (IV, C). A terápia hatásosságának megítélésére

a RECIST 1.1 rendszer javasolt (IV, A). A RECIST klinikai relevanciája ugyanakkor kérdéses, hiszen a betegek RECIST 1.1 szerinti progresszió után is TKI váltás nélkül is terápiás előnyt élvezhetnek (III, A).

Tüdőbetegségek gyanúja esetén még ma is a kétirányú szummációs mellkasröntgen vizsgálat az alapvizsgálat, a beteg előkészítése nélkül, gyorsan kivitelezhető, és általában könnyen elérhető technikáról van szó. Nevéből is kitűnik, hogy szummációs, tehát a struktúrák egymásra vetülnek, így, amennyiben tüdőtumor gyanúja felmerül következő lépésként kontrasztanyagot mellkas CT-vizsgálat elvégzése javasolt. A mellkas CT során a tüdőparenchymában már milliméteres elváltozások is ábrázolódnak, a góccok környező szövetekhez való viszonya megítélhető és bizonyos morfológiai jellemzők segíthetnek a benignus és malignus karakterű góccok elkülönítésében. A mai modern CT-készülékek sokszelletes, úgynevezett multislice készülékek, lehetőség szerint a mellkasvizsgálatok legalább 64 szeletes készüléken történjenek. Ma már egy levegővétél alatt, úgynevezett breathhold technikával készülnek a vizsgálatok, így a mozgási műtermékek a megítélést nem zavarják. Az MSCT-vizsgálat adatai könnyen rekonstruálhatóak a tér minden irányában, elváltozások biztosabb diagnosztikáját lehetővé téve. A kontrasztanyag adása részben segít az érkepletek elkülönítésében, részben az elváltozások halmozási tulajdonságai is segítenek a differenciáldiagnosztikában.

Igazolt NSCLC esetén a staging alap vizsgálata szintén a CT, a mellkas mellett a has és kismedence vizsgálata is megtörténik, kiemelten fontos a csontok megítélése is, tehát a vizsgálat a medenceövet is foglalja magában. Távoli metasztázisok megítélésben a PET/CT vizsgálatoknak nagy szerepe van, kuratív célból indított terápia előtt elvégzendő vizsgálat – nyirokcsomó-áttétek esetén szenzitivitása 80%, csontáttétek kimutatására 92%, mellékvese áttétek kimutatásában 89%. A máj megítélésére a multifázisos CT-vizsgálat elegendő. [43, 44] Agyi metasztázisok kizárására választandó vizsgálat a koponya MR, amennyiben ez nem elérhető, kiváltható kontrasztos koponya CT-vizsgálattal. Natív koponya CT-metasztázisok megítélésében csupán tájékoztató jellegű. [45] A staging a TNM 8. kiadás alapján történjen (lásd 7. TNM pontot).

4. A nukleáris medicina képzővizsgálómódszerek a nem-kissejtes tüdődaganatok diagnosztikájában

Diagnózis felállítása

Ajánlás11

A funkcionális, illetve hibrid képalkotás (SPECT/CT, PET/CT, PET/MR) a radiológiai módszerek (röntgen, CT, UH és MR) mellett a nem-kissejtes tüdőtumorkok diagnosztikájának integrált részét képezik. A funkcionális vizsgáló módszerek a nagy fajlagosságuk és érzékenységük miatt növelik a klinikai diagnosztika pontosságát. A funkcionális módszerek kérdéses diagnózisok esetén differenciáldiagnosztikai segítséget nyújthatnak, megerősítve vagy kizárva egyes kórképeket. Ugyanakkor a különböző funkcionális vizsgálatok nem egyenlő diagnosztikai hatékonyságúak, ezért csak meghatározott indikáció alapján alkalmazhatók (IV, B) [10, 11, 46-49].

A csontmetasztázis kimutatására csontszcintigráfia (ideális esetben CT-vel kombinálva) vagy a PET használható. A PET-CT a legérzékenyebb módszer a csontmetasztázisok kimutatására. A fluorodeoxiglükóz (FDG)-PET vagy PET-CT nagyobb szenzitivitással és specifitással rendelkezik, mint a csontszcintigráfia. Az FDG-PET-CT vizsgálat is nagy érzékenységgel rendelkezik a soliter tüdőnodulusok, patológias mellkasi nyirokcsomók és a távoli metasztázisok kimutatásában. Figyelembe kell venni azonban az FDG-PET-CT vizsgálat alacsony érzékenységét a kis léziókban, az FDG-avid struktúrákhoz közeli léziókban (túlvétítés) vagy nagymértékben elmozduló léziókban, például közvetlenül a rekeszizom feletti tüdőterületeken. Az MR kiegészítheti vagy javíthatja az FDG-PET-CT képalkotás diagnosztikai pontosságát, különösen a lokális mellkasfali, vaszkuláris vagy csigolyaérintettség értékelésében. A 2–3 ciklus kemoterápia vagy immunterápia utáni válasz értékelése során végzett PET rutinszerűen nem javasolt a magas szenzitivitás és viszonylag alacsony specifitás miatt.

Ajánlás12

Az FDG PET/CT vizsgálat javasolt soliter pulmonális léziók (>8 mm) metabolikus viselkedésének meghatározásához szövettani eredmény hiányában (I, A) [50].

Ugyanakkor a PET-pozitivitást okozhatja a tüdőben a tuberkulózis, hisztoplazmózis és rheumatoid tüdőbetegség. Álnegatív eredményt adhatnak a karcinoid daganatok, az in situ adenocarcinoma (korábbi bronchoalveoláris karcinóma) és 10 mm-nél kisebb méretű elváltozások

A Fleischner Társaság ajánlása szerint – amennyiben nem tüdőrákszűrésről, 35 évnél fiatalabb betegekről van szó, illetve akinek a kórtörténetében primer tumor vagy immunszuppresszió nem szerepel – >8 mm (>250 mm³) méretű, nem meszes SPN esetén alacsony és magas rizikójú betegeknél egyaránt PET-CT javasolható (XI. melléklet 1.4. pont 4. ÁBRA – ACCP SPN algoritmus).

Stádium meghatározás

Ajánlás13

Az FDG-PET-CT vizsgálat nagy érzékenységgel rendelkezik a soliter tüdőnodulusok, intrathoracalis patológiás nyirokcsomók és távoli metasztázisok értékelésére (I, B) [48, 49, 51-54].

Ajánlás14

Minden definitív III. stádiumú NSCLC-kezelésre tervezett betegnél a mellkas és a felhas diagnosztikus kontrasztanyag CT-vizsgálatát javasolt elvégezni, majd PET-et vagy kombinált PET-CT vizsgálatot javasolt végezni megfelelő nagy felbontású CT-technikával a kezdeti stádium meghatározásához (I, A) a kimutatható extrathoracalis, extracranialis metasztázis kizárása, valamint a mediastinalis nyirokcsomók esetleges érintettségének felmérése érdekében, ideális esetben a kezelés megkezdése előtt 46 héten belül (III, B) [48-50, 55].

A PET-CT vizsgálat eredménye irányíthatja az invazív kivizsgálást (XI. melléklet 1.4. pont 5. ÁBRA – Locoregionalis nodalis staging algoritmus). A nyirokcsomó-metasztázis előfordulása összefügg a primer daganat méretével, és a nyirokcsomó-érintettség mintázata megjósolható a regionális nyirokcsomó elvezetődés útvonalával, amelyet szem előtt kell tartani az FDG PET leletezésekor. Az FDG és a CT-képek gondos kiértékelése lehetővé teszi az olyan N0 esetek azonosítását, amikor EBUS képalkotásra van szükség. N0 stádiumú T1 és T2 stádiumú GGO komponens tartalmazó perifériás tüdőrákok esetén a rutin EBUS valószínűleg nem lesz előnyös. Ezzel szemben a centralis elhelyezkedésű vagy T2 stádiumú szolid tumorokat EBUS vizsgálatra lehet/kell küldeni, ha a PET-CT szerint N0 volt, mivel a mediastinalis érintettség aránya több mint 10%. A stádium változás lehetősége miatt a III. stádiumú betegségben szenvedő betegeknél fel kell gyorsítani a diagnosztikát és a terápia megkezdését.

Ajánlás15

A soliter PET-pozitív távoli áttét szövettani megerősítést igényelhet (V, B) [50-53].

Ajánlás16

Ha csontáttétek klinikai gyanúja merül fel, csontszcintigráfia és/vagy csont SPECT/CT vagy PET-CT képalkotás javasolt (IV, B) [11, 47]. PET-CT a legszenzitívebb modalitás a csontáttét kimutatására (II, B) [47, 56].

Ajánlás17

A III. stádiumú NSCLC gyanúja esetén a metasztatikus betegség kizárása érdekében végzett mellkas és a felső hasi CT-vizsgálatot követően a FDG-PET-CT vizsgálatot javasolt végezni agyi képalkotással (I, A) [47, 56-60].

Okkult metasztázisok kimutatását vizsgáló tanulmányok bizonyítják, hogy a III. klinikai stádiumú betegségben szenvedő betegek és negatív klinikai vizsgálat (kórtörténet, fizikális vizsgálat és CT-képalkotás) esetén klinikailag jelentős arányban mutatják ki a metasztázisokat PET-en vagy PET-CT vizsgálaton. Például a III. klinikai stádiumú tüdőrákos betegek 17–24%-ánál váratlan IV. stádiumú betegséget észleltek az FDG-PET vizsgálatnál. Az okkult metasztázisok jobban kimutathatók PET-CT-vizsgálattal, mint a PET-vizsgálat nélküli klinikai stádium-meghatározással. A PET-CT-vizsgálat azonban nem megfelelő a központi idegrendszeri áttétek kizárására, tekintettel a magas agyi glükóz felhasználásra. A központi idegrendszeri áttétek kimutatására – tekintettel a tünetmentes III. stádiumú tüdőrákos betegekben talált gyakori (2%-21%) okkult központi idegrendszeri metasztázisok előfordulására – dedikált agyi képalkotás, lehetőleg kontrasztanyag MR-vizsgálat javasolt.

Klinikailag agresszív, várhatóan előrehaladott stádiumban PET-CT előzze meg a diagnosztikus biopsziát. A preoperatív diagnosztikai PET-CT vizsgálat azonosíthatja azokat a betegeket, akiknél nagyobb a regionális nyirokcsomó-metasztázisok jelenlétének kockázata. A primer tumor FDG-PET vizsgálaton történő alacsony maximális standardizált felvételi értékek (SUV_{max}) mérésével (<3,0) sikerült kimutatni azokat az eseteket, amelyekben alacsony a valószínűsége a mediastinalis nyirokcsomó-metasztázisoknak.

Restaging

Ajánlás18

Nagy érzékenysége és viszonylag alacsony specificitása miatt rutinszerűen nem szükséges FDG PET/CT-t végezni követésre IV, B). Ugyanakkor, ha CT-n progresszió merül fel FDG PET/CT végezhető a viabilis szövet kimutatására. (III, B) [61]

Az FDG-PET/CT nagy pontosságúnak bizonyult az NSCLC kiújulásának kimutatásában és kizárásában.

Chen és munkatársai 20 tanulmány több, mint 1900 beteg adatait elemezve azt a következtetést vonták le, hogy az FDG PET/CT hasznos a recidív NSCLC kimutatására, mind a kizárására. (összevont érzékenység és fajlagosság 96% (95% CI: 91%-98%), illetve 93% (95% CI: 89%-95%) volt.

Ajánlás19

SBRT-t követően indikált a PET/CT, ha CT-n recidiva gyanú van (III, B). Lehetőleg biopsziás megerősítés javasolt PET pozitív esetben, ha salvage kezelésre alkalmas a beteg (III, B) [62, 63].

A radikális szándékkal kezelt NSCLC-s betegeket követni kell a kezeléssel összefüggő szövődmények, kezelhető relapszus kimutatása vagy második primer tüdőrák előfordulása miatt (III, A). 6 havonta javasolt 2 éven keresztül egy beteg-orvos találkozást tartani, beleértve a kórelőzmény áttekintését, fizikális vizsgálatot, amelynek során 12. és 24. hónapban javasolt – lehetőleg kontrasztanyagot – mellkasi CT-vizsgálatot is végezni. Ezt követően évente történő vizit javasolt, amely tartalmazza anamnézis áttekintését, fizikális vizsgálatot és egy mellkas CT-vizsgálatot a második primer daganat kizárása érdekében (III, B). Azon betegek esetében, ahol kuratív kezelésre (például: műtét, lokális ablatív terápia) van lehetőség, 3 éven át félévente javasolt a mellkas CT-vizsgálat (III, B). A kuratív kezelésre alkalmatlan betegek esetében az utánkövetési vizitek gyakorisága egyénre szabható (V, B). Az FDG-PET vizsgálat szelektíven akkor javasolt, ha a SABR utáni recidiva gyanúja merül fel követéses mellkasi CT alapján (III, B). Bár a 18F-FDG PET/CT kimutathatja a kezelés után bekövetkezett korai funkcionális, valamint strukturális változásokat, a terápia utáni követésben nem javasolják rutin vizsgálatként. Ennek megfelelően az Amerikai Klinikai Onkológusok Társasága (American Society of Clinical Oncology) és az American Board of Internal Medicine közös „Choosing Wisely” kampánya, amely a nagy értékű és magas színvonalú ellátást népszerűsíti, a követéses PET vizsgálat mellőzését javasolja a bizonyított előnyök hiánya és a hamis pozitív eredmények valószínűsége miatt. A PET-hez kapcsolódó magasabb képalkotó költségek mellett a hamis pozitív PET leletek szükségtelen invazív eljárásokhoz, helytelen diagnózisokhoz és kemoterápiával, sugárkezeléssel vagy műtéttel történő túlkezeléshez vezethetnek. PET-CT helyett CT indikált minden kezelés típusra (IV, B) [10] RECIST 1.1 értékeléssel (IV, B) (iRECIST, irRECIST, imRECIST), PsPD < 5%. A PET-re vonatkozó álpozitív leletek nagy száma miatt PET-pozitív esetben, a kuratív terápiára alkalmas betegeknél lehetőség szerint biopsziát kell végezni (III, B).

A PET érzékenysége és specificitása a primer NSCLC recidiva kimutatására 93–100%, illetve 89–92%. Ezen adatok alapján a PET jobb, mint a CT a recidiva kimutatására, 71%-os érzékenységgel és 95%-os specificitással. A SUV-érték független prognosztikai tényezőnek mutatkozott a recidív NSCLC-ben szenvedő betegeknél [64].

Ajánlás20

A válasz értékelése 2–4 kemoterápiás vagy immunterápiás ciklus után javasolt, ugyanazzal a kezdeti képalkotó vizsgálattal, amely tumoros elváltozásokat kimutatta (IV, B). Ugyanezt a képalkotó eljárást és időzítést (8–12 hetente) javasolt alkalmazni a célzott terápiával és/vagy immunterápiával kezelt betegeknél (IV, B) [65, 66].

PET-CT szerepe a sugárkezelés során

Ajánlás21

A PET/CT vizsgálat egy standard képalkotó módszer a stádium meghatározására, a kuratív sugárkezelésre alkalmas betegek kiválasztására, a céltérfogat meghatározására és körülhatárolására a sugárterápia tervezési fázisában, valamint a reziduális vagy recidív betegségek kimutatására. A PET/CT a kezelésre adott válasz értékelésére is használható, és ez a legerősebb és független előrejelzője a teljes túlélésnek sugárkezelés után (III, A) [67-71].

Ajánlás22

A PET/CT a céltérfogat meghatározásában és behatárolásában fontos szerepet játszik (IV, C) [22, 71, 72].

Javítja a tumor körbehatarolását, és megvan az az előnye, hogy csökkenti az inter- és intraobserver variabilitást a céltérfogat meghatározásakor. Általában a PET-ből származó anyagcsere-információkat használják a daganatot tartalmazó szövetek azonosítására, a CT-ből származó anatómiai információkat pedig az elsődleges daganat és a nyirokcsomók körülhatárolására (szélei), feltéve, hogy elegendő kontraszt van e határok meghatározásához. A PET/CT-t használó sugárterápia-tervezés különösen hasznos a daganat határainak azonosításában extrathoracalis vagy mediastinalis tumor érintettség esetén, amikor a daganat és a normál szövet vizuális megjelenése hasonló a CT-n, és ha atelectasia látható a CT-n a légutak daganat általi compressioja miatt, lehetővé téve a collabált tüdő és a daganat közötti megkülönböztetést.

A PET/CT staging és a sugárterápia kezdete közötti idő optimális esetben nem haladhatja meg a 3 hetet, mert a betegség gyorsan előrehaladhat, érvénytelenítve az előzetes célmeghatározást.

Azoknál a betegeknél, akik a sugárkezelés tervezése előtt neoadjuváns/indukciós kemoterápián estek át, a kemoterápia előtti PET/CT vizsgálatot figyelembe kell venni a metasztatikus nyirokcsomók azonosításakor. Azoknak a nyirokcsomóknak, amelyek megfelelnek a céltérfogatba való felvétel kritériumainak, továbbra is szerepelniük kell benne, függetlenül a 2-[18F] FDG-felvételüktől vagy CT-megjelenésüktől a kemoterápia után. A céltérfogatba való beszámításhoz a kezdeti PET/CT-t regisztrálni kell a sugárkezelési pozícióban szerzett következő FDG PET/CT-ben. Óvatosan kell eljárni a geometriai igazítással és a CT-dózis kalibrálásával kapcsolatban.

A PET/CT előnye, hogy növeli az inter- és intra-observer reprodukálhatóságot a primér tumor tekintetében. Ez lehetővé teszi a primer tumor GTV csökkentését a betegek legalább 13–17%-ában a CT-vel mért tumortérfogathoz képest [73, 74].

A Radiation Therapy Oncology Group, RTOG 0515 [75] II. fázisú prospektív vizsgálata kimutatta, hogy a 2-[18F] FDG-alapú daganat térfogat-meghatározás szignifikánsan kisebb volt, mint a CT-vel önmagában (86,2 vs. 98,7 ml), ami a sugárterápia-tervezés módosítását eredményezte.

Egy szisztematikus review és metaanalízis [76] becslése szerint a PET/CT képkötés sugárterápia-tervezési célokra az esetek 36%-ában (43%-ban NSCLC-ben és 26%-ában SCLC-ben) a célmeghatározás megváltozásához és a kezelési terv megváltoztatásához (gyógyítóról palliatív kezelésre) vezetett az esetek 20%-ában (22% NSCLC-ben és 9% SCLC-ben).

A gyulladással vagy fertőzéssel járó laesiók, beleértve a granulomatózist (például tuberkulózist, sarcoidosist és Langerhans-sejtes histiocytosist), pneumoconiosist (például: azbesztózist, antracózist és silicosist), valamint a műtét utáni és besugárzás utáni fibrózist, tumortól függetlenül 2-[18F] FDG-felvételt mutathatnak. Konszenzus van abban, hogy a PET-et kell használni a GTV-ben szereplő nyirokcsomók meghatározására. Bár nem minden vizsgálatban sikerült szisztematikus igazolni a patológiát, számos szerző arra a következtetésre jutott, hogy a 2-[18F] FDG PET-vel végzett nyirokcsomóstádium-meghatározás javította a GTV definícióját és körülhatárolását, lehetővé téve az érintett nyirokcsomók dózisének fokozását, miközben csökkentette a besugárzást és az ebből eredő toxicitást a normál szövetekre. Az RTOG 0515 vizsgálat [75] arról számolt be, hogy a 2-[18F] FDG a betegek 51%-ánál megváltoztatta a nyirokcsomók GTV körvonalait.

Néhány tanulmány összehasonlította a CT-n és/vagy 2-[18F] FDG-n alapuló célmeghatározást a gold standard sebészeti információkkal. Vanuysel és munkatársai [77] megfigyelték, hogy a 2-[18F] FDG PET/CT információ felvétele a betegek 62%-ánál megváltoztatta a nyirokcsomói GTV-t a CT-adatokhoz képest, és javította a GTV-lefedettséget a patológiai adatokhoz képest, 75%-ról (csak CT esetén) 89%-ra a PET/CT hatására. Ennek ellenére a valódi nyirokcsomó GTV még mindig alulbecsülhető, különösen a magasabb TNM-stádiumokban [78].

A regionális nyirokcsomó érintettség PET-tel történő meghatározásával kapcsolatosan a 2-[18F] FDG pozitív nyirokcsomókat csak reprezentatív negatív csomóponti biopszia esetén szabad kihagyni a sugárterápiás tervből, például granulomatosus betegség esetén [79, 80]. Nestle és munkatársai [81] szerint javított az inter-observer megegyezésen a PET/CT-vel látott mediastinalis érintettség tekintetében a PET-leletezők standardizált képzése.

Ajánlás23

PET/CT vizsgálat javasolt, ha a sugárterápia után, követéses CT-vizsgálat során recidíva gyanúja merül fel (III, B) [82-85].

A sugárterápia utáni lokális recidíva általában a kezelést követő 2 éven belül jelentkezik, és diagnosztikai kihívást jelent. Az NCCN, ESMO és ESTRO-ACROP irányelvek [82, 83] szerint a tüdőrákműtét vagy SABR utáni követési képalkotást mellkasi CT-vel kell végezni. A 2-[18F] FDG PET szelektív alkalmazása javasolt, ha a követéses CT-vizsgálatok alapján

a kiújulás gyanúja merül fel, hogy megkülönböztesse a valódi rosszindulatú daganatot a jóindulatú állapotoktól, mint például atelectasia, consolidatio és sugárzás által kiváltott fibrózis.

A 2-[18F] FDG PET/CT segíthet megkülönböztetni a kiújuló daganatot a sugárzás utáni fibrózistól, ha elegendő idő telt el az utolsó kezelés óta, így elkerülhető a gyulladás miatti álpozitív FDG-felvétel [84, 85]. Tekintettel a 2-[18F] FDG PET alacsony pozitív prediktív értékére, a CT-mintázat felismerése fontos a recidíva kimutatásához. Az SBRT-vel kezelt területek jól körülhatárolható, intenzív 2-[18F] FDG-felvétellel rendelkezhetnek a kezelést követő 6 hónapig. Az alacsony szintű, rosszul meghatározott felvétel akár 2 évig is tarthat a környező tüdőparenchymában kialakuló sugárzási pneumonitis miatt [86, 87]. Ezenkívül a lokális recidíva inkább fokális, míg a gyulladás diffúzabb megjelenésű [88, 89]. A fokozott 2-[18F] FDG-felvétel és a tüdőparenchyma strukturális változásai a korábbi sugárkezelési területen fordulnak elő, amely segít ezt megkülönböztetni más entitástól. Ebben a tekintetben különösen hasznosak lehetnek azok a szoftverek, amelyek lehetővé teszik a sugárzási dózistérfogató kontúrok DICOM-objektumként való egyesítését PET-képekkel. Ezen túlmenően a postirradiációs pneumonitisre utaló 2-[18F] FDG felvételi mintázat megelőzheti a tüneteket [90, 91], míg a klinikai tüneteket okozó nyelőcső toxicitás a nyelőcső mentén megnövekedett lineáris 2-[18F] FDG felvétellel járhat [90, 92].

A 2-[18F] FDG felvétel csökkenése a daganat helyén a kezelést követően tumorválaszt jelez, és jobb prognózissal jár [93-95]. A 2-[18F] FDG-felvétel csökkenése a kezelésre adott válasz korábbi mutatója lehet, még a daganat méretének csökkenése előtt. Minél nagyobb a csökkenés az FDG-felvételben, annál jobb a válasz. Tekintettel arra, hogy a 2-[18F] FDG PET/CT nagy negatív prediktív értékkel rendelkezik, a háttérrel egyenlő vagy az alatti reziduális felvétel teljes metabolikus válasznak minősül [93, 95]. Az azonban vitatható, hogy májban vagy vér poolban értékelhető-e jobban a háttér. A metabolikus válasz kritériumait, mint például a PET Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (PERCIST), amely a sovány testtömeggel (SUL) korrigált standardizált felvételi érték (SUV) változását értékeli, szintén alkalmazták a kezelésre adott metabolikus válasz mennyiségi meghatározására klinikai vizsgálatok során [96]. A Hopkins-kritériumok szerint reziduális betegségnek minősül, ha a 2-[18F] FDG fokális felvétel nagyobb, mint a májé (4-es és 5-ös pontszám) [97]. Figyelembe véve a 2-[18F] FDG PET lehetséges álpozitív eseteit, a salvage terápiára alkalmas betegeknek biopsziát kell kérni megerősítés céljából, mivel továbbra is nehéz megkülönböztetni a fibrózist a reziduális betegségtől vagy a lokális kiújulástól. Jelenleg nincs érvényesített módszer vagy referencia SUVmax határérték a responderek és a non-responderek pontos megkülönböztetésére.

Ajánlás24

A kiindulási FDG PET/CT vizsgálaton észlelt heterogén FDG-felvétel előre jelezheti a lokális sugárterápia sikertelenségét, és ezért a lokális recidíva kialakulására veszélyeztetett területek meghatározására alkalmas. (V, A) [69, 70].

Usmanij és munkatársai [70] igazolták, hogy a metabolikus paraméterek változásai már a kezelés második hetének végén előre jelezhetik az egyidejű CRT-re adott választ lokálisan előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegeknél; azaz a teljes lézió glikolízis (TLG) $\geq 38\%$ -os csökkenése szignifikánsan hosszabb, egyéves progressziómentes túléléshez társult (80% vs. 36%). Egy metaanalízisben Na és munkatársai [69] arról számoltak be, hogy a primer tumor SUVmax értéke sugárterápia előtt és után is képes volt előre jelezni a beteg kimenetelét a helyi kontroll és a teljes túlélés tekintetében. Más tanulmányok azt is kimutatták, hogy a 2-[18F] FDG PET/CT-vel végzett kezelés utáni válasz értékelése előre jelezheti a túlélést [69, 98, 99].

5. Invazív diagnosztika

Ajánlás25

A metasztatikus elváltozások biopsziája szükséges lehet mind a patomorfológiai diagnózis felállítására, mind a pontos stagingmeghatározás céljából, amennyiben a primer tumor biopsziája nem megoldható (IV, B) [13].

Ajánlás 26

Centrális elváltozások esetén a bronchoszkópia az elsőként választandó vizsgálómódszer, amely során hörgőmosás, kefebiopszia, endobronchiális és transbronchiális biopszia is végezhető (IV, A) [13].

Ajánlás27

Az endobronchiális ultrahang (EBUS) és/vagy endoszkópos ultrahang (EUS) vezérelte transzbronchiális biopszia mind diagnosztikus célból, mind a pontos stagingmeghatározás céljából alkalmas a mediastinalis nyirokcsomókból való mintavételre (IV, A) [13].

Ajánlás28

Perifériás elváltozások esetén CT, vagy arra alkalmas esetekben UH vezérelte transthoracalis vékonytű és/ vagy core biopszia végzése javasolt (IV, A) [13].

Ajánlás29

Mellkasi folyadékgyülem esetén a mellkaspunctio mind terápiás, mind diagnosztikus célból ajánlott (IV, A) [13].

Ajánlás30

Ha a kevésbé invazív diagnosztikus beavatkozások (Bronchoscopya, TBNA, EBUS/EUS, transthoracalis biopszia) nem biztosítanak pontos diagnózist, akkor megfontolandó invazívabb, sebészeti mintavételek (mediastinoscopia, thoracoscopia stb.) végzése (IV, B) [13].

Ajánlás31

A diagnosztikai eredményesség növelése érdekében szükséges a szoros együttműködés és folyamatos kommunikáció a patológus és a mintavételt végző között, ami magába foglalhatja a gyors helyszíni cytologiai vizsgálatok (rapid onsite sample evaluation, ROSE) végzését is (IV, A) [13].

Az NSCLC diagnosztikájában használatos eljárásokat a XI. melléklet 1.3. pont 11. TÁBLÁZAT – A nem-kissejtes tüdőrák diagnosztikájában használatos módszerek és a XI. melléklet 1.4. pont 17. ÁBRA – A nem-kissejtes tüdőrák diagnosztikus folyamatábrája foglalja össze. Az elmúlt 15 évben a nem-kissejtes tüdőrák terápiás lehetőségeinek bővülése szükségessé tette a tüdőrák multidiszciplináris megközelítését. Az adatok azt mutatják, hogy a nagy betegforgalmú központok és a multidiszciplináris onkológiai bizottságok hatékonyabbak a tüdőrákos betegek kezelésében, mivel a diagnózis során pontosabb stádiumbesorolást biztosítanak, jobban betartják az irányelveket és így növelik a túlélési arányt [100, 101].

A multidiszciplináris onkológiai bizottságok az esetek 26–40%-ában befolyásolják a kezelőorvos kezdeti terveit [102]. A pontos morfológiai és molekulárispatológiai verifikációhoz szükséges megfelelő minták biztosítása alapvető fontosságú a megfelelő kezelés kiválasztásához. Többgócú, vagy áttétes folyamat esetén a legkisebb kockázattal elérhető elváltozástól javasolt a mintavétel.

A bronchoszkópia a leggyakrabban alkalmazott diagnosztikus módszer tüdődaganat igazolására. Centralis daganatok esetén ideális és biztonságos vizsgálómódszer. Endoscoposan látható daganatokból kefebiopszia, excisio és endobronchiális tűaspiráció során van lehetőség mintavételre 65–88%-os diagnosztikus sikerrel [103-105].

Mediastinalis nyirokcsomókból való mintavétel endobronchiális ultrahang (EBUS) és/vagy EUS segítségével 75–85%-os diagnosztikai hozamot biztosít [106, 107].

Perifériás elváltozások esetén annak nagysága, elhelyezkedése, odavezető hörgő jelenléte, vagy hiánya alapján lehet dönteni bronchoscopos mintavétel, illetve CT vagy ultrahang vezérelte transthoracalis biopszia végzéséről.

Transthoracalis biopszia során vékonytű biopszia, és/vagy CORE biopszia végezhető leggyakrabban CT-vezérlés mellett. A tűbiopszia, diagnosztikai pontossága 88% felett van, szenzitivitása 90%-os, fals negatív eredmény 22%-ban fordul elő [108-111]. Leggyakoribb szövődménye a pneumothorax, amely gyakorisága 17% és 50% között mozog [110, 111]. Pleurális folyadékgyülem esetén a mellkaspunctio diagnosztikus és palliatív célból is hasznos lehet. Ha a folyadék cytologiai vizsgálata negatív, CT- vagy UH-vezérelt pleurális biopsziát, vagy pleuroscopiát kell végezni. Invazívabb, sebészeti diagnosztikus beavatkozások [mediastinoszkópia, videoasszisztált thoracoszkópos műtét (VATS), thoracotomia stb.] akkor jöhetnek szóba, ha a korábban említett kevésbé invazív technikák nem biztosítanak pontos diagnózist.

6. A nem-kissejtes tüdőrák molekuláris patológiai diagnosztikája**Ajánlás32**

A nem-kissejtes tüdődaganatok molekuláris diagnosztikájában jelenleg rendelkezésre álló nemzetközi irányelvek ajánlásai az alábbiakban foglalhatók össze. (III, A) [112]:

- 1. Mutációk, amplifikációk vizsgálatára elsősorban NGS-alapú multigénés módszer javasolt.**
- 2. Ismeretlen transzlokációk vizsgálatának leghatékonyabb módszere az RNS-alapú NGS-vizsgálat.**
- 3. ALK transzlokáció kimutatására az IHC (IVD minősítésű Ventana ALK D5F3 antitest), RNS-alapú szekvenálás és a FISH egyenrangú módszernek tekinthető.**

4. **ROS1 transzlokáció kimutatására immunhisztokémia szűrő módszerként alkalmazható, de pozitív esetben alternatív módszerrel (FISH vagy NGS) szükséges validálni az eredményt.**
5. **NTRK fúzió kimutatására, amennyiben rendelkezésre áll, RNS-alapú NGS-módszer javasolt. Ha nem elérhető, szűrő módszerként IHC alkalmazható, de pozitív esetben alternatív módszerrel történő megerősítés szükséges.**
6. **PD-L1 IHC-vizsgálat minden nem-kissejtes tüdőcarcinoma esetben javasolt az alkalmazandó gyógyszernek megfelelő antitest klónnal.**
7. **Rezisztencia mutációk kimutatására első választandó módszerként elfogadott a liquid biopszia, de ennek negativitása esetén szöveti rebiopszia javasolt.**
8. **Tüdő laphámcarcinomák esetén jelenleg nincs relevanciája a részletes genetikai vizsgálatnak, csak PD-L1 immunhisztokémiai vizsgálat szükséges. Ez alól kivételt képez a nem dohányos és fiatal betegekben előforduló laphámcarcinoma.**

Bevezetés

Napjainkra a tüdődaganatok kezelésében a biomarker tesztelés az onkológiai kezelés alapfeltételévé vált [11, 113]. Minden előrehaladott (lokálisan előrehaladott és metasztatikus) nem-kissejtes tüdőrák esetén kötelező a célzott terápiákhoz szükséges mutációk és génfúziók molekuláris patológiai vizsgálata. Lehetőség szerint minden betegnél meg kell határozni a leggyakoribb genetikai eltéréseket, mint az EGFR, ALK és ROS1 gén mutációit, de egyre növekszik a genetikai eltéréseken alapuló kezelések száma, amikhez szükséges prediktív biomarkerek meghatározása a napi rutin részét képezi. Emellett az immunterápiák alkalmazásához elengedhetetlen a PD-L1 expresszió vizsgálata. A jelenleg rutinszerűen vizsgálandó, illetve további FDA/EMA által jóváhagyott terápiák prediktív genetikai eltéréseit a 2. TÁBLÁZAT-ban foglaltuk össze [114, 115].

2. TÁBLÁZAT – Tüdő nem-kissejtes carcinomák FDA által jóváhagyott célzott terápiás gyógyszereinek prediktív markerei [114, 115].

Biomarker	Módszerek	Gyakoriság	Célzott terápiás szer
EGFR mutáció	PCR, NGS	11,3% adca	Gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib
KRAS mutáció	PCR, NGS	32,2% adca	Sotorasib (G12C), Adagrasib (G12C), MEK inhibitor
BRAF mutáció	PCR, NGS	2,1% adca	Dabrafenib, trametinib
ALK fúzió	IHC, FISH, DNS vagy RNS alapú NGS	3,8% adca	Crizotinib, ceritinib, alectinib, lorlatinib, brigatinib
ROS1 fúzió	IHC, FISH, DNS vagy RNS alapú NGS	2,6% adca	Crizotinib, ceritinib, entrectinib, lorlatinib
PD-L1 fehérje expresszió	Immunhisztokémia		Pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab
MET mutáció exon 14 skipping	DNS vagy RNS alapú NGS	4,3% adca	Crizotinib, cabozantinib, capmatinib
RET fúzió	FISH, DNS vagy RNS alapú NGS	1,7% adca	Selpercatinib, pralsetinib, cabozantinib, vandetanib, selpercatinib
NTRK1–3 fúzió	IHC, FISH, DNS vagy RNS alapú NGS	0,5% adca	Entrectinib, larotrectinib
NRG1 fúzió	DNA vagy RNS alapú NGS	7% (Mucinosus adca)	-
HER2 mutáció	NGS	1,7% adca	Trastuzumab, afatinib
HER2 amplifikáció	FISH, NGS	1,4% adca	Trastuzumab, afatinib
MET amplifikáció	FISH, NGS	2% adca	Crizotinib
FGFR1/3 fúzió	FISH, NGS	1% (NSCLC)	FGFR gátló

A legnagyobb kihívást a megbízható, megfelelő időben történő, klinikailag releváns biomarker tesztelés megszervezése jelenti, ami csak jól szervezett, centralizált molekuláris patológiai laboratóriumokban lehetséges.

A molekuláris patológiai diagnosztika eredményességét meghatározó tényezők

Az International Association for the Study of Lung Cancer által végzett felmérés szerint a biomarker meghatározás sikerét alapvetően 5 tényező határozza meg [116]. A legjelentősebb mértékben a vizsgálat finanszírozása és a minta jellemzői (preanalitikai változók, tumorsejt tartalom) voltak hatással a vizsgálatokra. Emellett az alkalmazott módszer (monogénes vagy multigénes szélesebb panel), a leletátfutás ideje és az eredmények megfelelő interpretációja okozta a legtöbb nehézséget.

Minta típusa

Molekuláris patológiai vizsgálat alapvetően háromféle mintából történhet: citológia, biopsziás és reszekciós minta. Elsősorban rezisztencia mutációk vizsgálatára, illetve amikor nincs lehetőség citológiai vagy szövettani mintavételre, úgynevezett liquid biopsziás vizsgálat (vérből vagy mellkasi folyadékából) történhet. Az erre vonatkozó információkat külön fejezetben ismertetjük. Transzbronchialis tűbiopsziás minták vételekor javasolt az úgynevezett „rapid onsite evaluation (ROSE)” alkalmazása a minta megfelelőségének ellenőrzésére. A citológiai minták feldolgozása történhet tárgylemezen vagy sejtblokkban. A szövettani és molekuláris diagnosztika szempontjából egyaránt a sejtblokkban való feldolgozás az előnyösebb, elsősorban az immunhisztokémiai vizsgálatok egyszerű kivitelezhetősége miatt. Ugyanakkor, tumorsejt gazdag citológiai kenet ugyanolyan eredményesen használható DNS- vagy RNS-alapú szekvenálásra. Hörgőkefe citológia diagnosztikus célú immuncitokémiai vizsgálatokra általában alkalmas, de immunhisztokémiai vizsgálattal történő biomarker analízisre (PD-L1, ALK, ROS1 immunhisztokémia) kevésbé használható, ugyanakkor FISH-vizsgálatokra szintén megfelelő. A választandó módszert tehát nagyrészt a rendelkezésre álló minta határozza meg.

Preanalitika

A preanalitikai tényezők standardizálása a szövettani laboratórium feladata. A fixáló szer típusát, koncentrációját és a fixálás időtartalmát, illetve az úgynevezett hideg ischaemiás időt (amíg az eltávolítás után a minta nem került fixálószerbe) pontosan rögzíteni kell a szövettani leletben, mivel ez befolyásolja leginkább a mintából nyert DNS és RNS minőségét.

Optimális preanalitikai tényezők:

- Hideg ischaemiás idő: <1 óra
- Fixálószer típusa: 10%-os neutralis puffertolt formalin
- Fixálás ideje: citológiai minta sejtblokkhoz, kis biopszia 6–24 óra, reszekciós minta 24–48 óra.

Tüdődaganatok esetén gyakori csontmetasztázisokból származó minták minőségét, használhatóságát a dekalcinálás típusa befolyásolja. Csak az EDTA alapú dekalcinálással feldolgozott minták alkalmasak további molekuláris vizsgálatokra. Sósavtartalmú dekalcinálás nem javasolt sem az immunhisztokémia, sem a DNS- vagy RNS-alapú vizsgálatokhoz. A molekuláris vizsgálatok megkezdése előtt kötelező az izolált DNS és RNS minőségének és mennyiségének ellenőrzése [117-119].

Tumorsejttartalom

Az alkalmazható metodikát, a minta típusa mellett annak tumorsejt tartalma határozza meg. Nagyon fontos a patológusok részéről a szövettakarékos gondolkodásmód. Már a szövettani vizsgálat elején gondolni kell a molekuláris patológiai vizsgálat szükségességére és ezt figyelembe véve kell végezni a primer szövettani diagnosztikát. Vannak olyan esetek, amikor a rendelkezésre álló minta nem alkalmas átfogó genetikai vizsgálatra, csak limitált, maximum 1–2 monogénes teszt végezhető el. Nagyon fontos, hogy kialakuljon a klinikumban a megfelelő minőségű és mennyiségű minta vételére vonatkozó szemlélet, illetve a molekuláris vizsgálat előtt a beteg összes számba vehető mintáját érdemes áttekinteni. Kisméretű biopsziák esetén javasolt az összes rendelkezésre álló blokk, metszet (HE festett és immunhisztokémiai), citológiai kenet beküldése a molekuláris patológiai laboratóriumba. A felhasznált metszetek, citológiai kenetek archiválása kötelező a metszetek digitalizálásával. Általában elmondható, hogy az alkalmazott módszer kimutathatósági határánál kétszer nagyobb tumorsejt arányra van szükség ahhoz (heterozigóta mutációk esetében), hogy az adott genetikai eltérés biztonsággal kimutatható legyen. Amennyiben a tumorsejtarány ennél alacsonyabb, negatív eredmény esetén felmerül az álnegativitás lehetősége, amit a molekuláris patológiai leletben jelezni kell. 10% alatti tumorsejtarány esetén multigénes vizsgálatot korlátozottan lehet végezni. Ilyenkor limitált számú monogénes, vagy kisebb, max. 10–20 génpaneles vizsgálat végezhető. Minél

nagyobb számú gént tartalmazó panelt alkalmazunk, annál nagyobb mennyiségű DNS-re, RNS-re van szükség, és annál nehezebb a vizsgálathoz szükséges szekvenálási mélységet elérni. Egyedi szekvencia variánsok, kisebb inszerciók/delécioók esetében általában 10% feletti tumorsejt arány esetén már megbízható eredményhez juthatunk, itt általában biztonságosan alkalmazhatók 50 gén körüli panelek. A kópiaszám-eltérések, mikroszatellita instabilitás és tumor mutációs terhelés vizsgálata esetén legalább 30–40%-os tumorsejtarányra van szükség. Az úgynevezett komprehenzív genetikai vizsgálat (több száz gént tartalmazó panelek) indikációs köre tüdő nem-kissejtes carcinomák esetén szűk. Elsősorban nem dohányos betegek esetén, amennyiben nem találunk célpontot kisebb panelekkel, akkor merülhet fel az igénye. Az izolált DNS vagy RNS tumorsejt tartalmát javasolt makro- vagy mikrodisszekcióval növelni. Az alkalmazott módszert tehát mindig a minta típusához és tumorsejt tartalmához kell igazítani, illetve törekedni kell minél nagyobb tumorsejttartalmú minták vételére.

Módszerek

Újgenerációs szekvenálás (NGS)

Tüdődaganatok molekuláris diagnosztikája során a nagyszámú lehetséges célozható mutáció miatt ma már az NGS-alapú vizsgálat javasolt, amennyiben ezt a minta típusa és tumorsejt tartalma megengedi. Egy 10–50 gént tartalmazó panellel valamennyi olyan terápiás célpont vizsgálható, amelyre finanszírozott terápia érhető el tüdődaganatokban. Az ilyen típusú vizsgálat általában a jellemzően relatíve kisméretű biopsziák vagy citológiai minták esetén is kivitelezhető.

PCR-alapú monogénes módszerek (elsősorban alacsony tumorsejt tartalmú minták esetén javasolhatók), mint például: azldylla, Cobas, digitális droplet PCR.

A génfúziók kimutatása során a legnagyobb kihívást a nagyszámú ismert és ismeretlen fúzióknak a szimultán kimutatása jelenti. Az onkogén hatású gének mindegyikének számos fúziós partnere lehet, különböző töréspontokkal. Génfúziók kimutatására a rutin molekuláris patológiai diagnosztikában az immunhisztokémiai vizsgálat (IHC), a fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH) és a DNS- vagy RNS-alapú NGS alkalmas. A génfúziók vizsgálatára lehetőség szerint az RNS-alapú szekvenálás az elsődlegesen választandó módszer. Azonban módszertani limitációk miatt az NGS-szel talál eltéréseket, ahol lehetőség van rá javasolt egyéb módszerrel (IHC, FISH) is validálni.

Immunhisztokémia (IHC)

A mindennapi rutinban a leggyorsabb és legegyszerűbb módszernek az immunhisztokémiai vizsgálat tekinthető [120]. Paraffinos minta, sejtblokk, bizonyos esetekben citológiai kenet egyaránt alkalmas, a vizsgálat maximum 2–3 napot igényel, a metszetkészítést leszámítva teljesen automatizált. Ugyanakkor az alkalmazhatóság nagyban függ attól, hogy rendelkezésre áll-e megfelelő antitest a génfúzió eredményeként kialakuló fehérje expresszió kimutatására. A jelenleg leggyakrabban vizsgált fúziók közül az ALK, ROS1 és NTRK fúziók kimutatására alkalmas antitestek állnak rendelkezésre. Ezek érzékenysége, specificitása is jelentősen eltér egymástól. Míg ALK transzlokáció megbízhatóan igazolható IHC-vel, IVD minősítésű antitest rendelkezésre áll, addig ROS1 és panTRK immunhisztokémiai pozitivitást mindig igazolni kell egy második módszerrel, ami lehet FISH vagy NGS [121].

Fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH)

A FISH szintén alkalmas paraffinos metszetek és citológiai minták vizsgálatára. Nagyon specifikus és érzékeny módszer, azonban rendkívül időigényes a kiértékelése. Célzott vizsgálat, egy szondával egy adott gén eltérései (amplifikáció és/vagy fúzió) vizsgálhatók. A FISH előnye, hogy a génátrendeződés tényét a konkrét fúziós partner mibenlététől függetlenül képes azonosítani break-apart (split) típusú próbák használatával. Ugyanakkor, mivel több fúzió egyidejű azonosítására van szükség, megfelelő minőségű és tumorsejt tartalmú minták esetén mindenképpen az RNS-alapú NGS-vizsgálat élvez elsőbbséget.

A fentiek alapján tehát a tüdődaganatok megbízható molekuláris diagnosztikájához a molekuláris patológiai laboratóriumban többféle módszernek kell rendelkezésre állnia. PCR-alapú monogénes vizsgálatok, fluoreszcens *in situ* hibridizáció, immunhisztokémia és NGS-vizsgálatokhoz szekvenáló készülék, illetve megfelelő bioinformatikai háttér szükséges (3. TÁBLÁZAT).

3. TÁBLÁZAT – A génfúziók vizsgálatára alkalmas vizsgálatok legfontosabb jellemzői [116-121]

	IHC	FISH	PCR	NGS célzott max 50 génes panelek
Mutáció/fúzió azonosítása	Fúzió	Fúzió	Ismert mutáció vagy fúzió	Minden típus
FFPE metszet (db) igény 20%-os tumorsejttartalom esetén	1 (4um)	1 (4um)	4–5 (7um)	5–10 (7um)
Sejtszám/ DNS/ RNS igény	<50 sejt	50–100 sejt	~5ng DNS	5–10ng DNS/ RNS

Immunellenőrzőpont-gátló terápia prediktív markere

Az immunellenőrzőpont-gátló terápia legjobban validált prediktív markerének, a PD-L1 fehérje expressziójának a kimutatása immunhisztokémiai vizsgálattal történik. A terápiás alkalmazáshoz a törzskönyvezés alapját képező klinikai vizsgálatokban használt IVD minősítésű antitestek használata elvárt. Általában legalább 100 tumorsejt szükséges az érvényes vizsgálathoz, a tumorsejtek 20x objektívvel látható bármilyen intenzitású, részleges vagy komplett membrán pozitivitása számít. Az immunhisztokémiai vizsgálat során külső (kíthet biztosított sejtvonal) és belső, ugyanazon a tárgylemezen lévő tonsilla kontroll alkalmazása kötelező. Tüdődaganatok esetén úgynevezett tumorsejt proporcionális score-t (TPS) vagy tumorsejt százalék (TC) score-t adunk meg, amelyek az összes tumorsejten belül a PD-L1 pozitív tumorsejtek százalékos arányát jelentik. Három évnél régebbi paraffinos blokk csak korlátozottan alkalmas vizsgálatra (negatív eredmény esetén az antigenitás csökkenése miatti negativitás nem zárható ki), illetve általában javasolt a beteg tumorából származó legújabb mintát vizsgálni, mivel a különböző terápiák hatására változhat a PD-L1 expresszió szintje. Citológiai minták közül elsősorban a sejtblokk alkalmas a PD-L1 immunhisztokémiai vizsgálatra. PD-L1 immunhisztokémiai vizsgálat eredményét az EDTA tartalmú dekalcinálószerrel rövid ideig tartó dekalcinálás során nem befolyásolják [122]. A PD-L1 immunhisztokémiai vizsgálatok kiértékelése speciális képzettséget igényel, ezért csak megfelelő külső és/vagy belső képzési folyamatban jártasságot szerzett patológus végezheti. Javasolt a vizsgálatot végző laboratóriumok rendszeres validálása külső minőségbiztosítási vizsgálatokban.

Liquid biopsziás vizsgálatok, rezisztencia mutációk kimutatása

Tirozinkináz gátlók alkalmazása során kialakuló progresszió hátterében gyakran rezisztencia mutációk kialakulása áll. Háromféle rezisztencia mechanizmust különböztethetünk meg. Az "on target" mutáció, amikor a célpontként szolgáló génben alakul ki újabb mutáció [123], "off target" mutáció, amikor más gének mutációi miatt a gyógyszer hatását elkerülő szignálok aktiválódnak. A harmadik, amikor szövettani típust vált a daganat, például: adenocarcinoma high grade neuroendocrin carcinoma képében újul ki. A rezisztencia mutációk közül jelenleg az EGFR TKI terápia közben kialakuló, az esetek kb. 50%-ában kimutatható EGFR 20 exon T790M "on target" mutáció vizsgálata javasolt rutinszerűen. A rezisztencia mutációk vizsgálatára vonatkozó ESMO ajánlás az alábbiakban foglalható össze:

- Minden olyan daganatot, ahol klinikailag bizonyított az EGFR-TKI rezisztencia és még nem kezelték osimertinibbel, tesztelni kell az EGFR exon 20 T790M-mutáció jelenlétére [I, A].
- Liquid biopsziát lehet kezdeti tesztként használni a T790M-mutáció kimutatására [I, A].
- Minden negatív cfDNS (szabad keringő DNS) eredményű liquid biopsziás vizsgálattal rendelkező beteg esetén szövetbiopszia szükséges, ha lehetséges [II, A].

A vizsgálat történhet vérből, mellkasi folyadékból, illetve a progresszió tumorból ismételt biopsziából [123-124]. Progresszió esetén javasolt legalább 20 ml vér (általában 2 db K2 EDTA tartalmú, vagy speciális hemolízis megakadályozására alkalmas gyári (Sterck, Roche) cső) vizsgálata. Amennyiben rendelkezésre áll, úgy a gyári csövek használata javasolt elsődlegesen. A mellkasi folyadék is alkalmas rezisztencia mutáció vizsgálatára, fontos, hogy a vérhez hasonlóan kétszeri centrifugálást követően a felülülőből izoláljuk a szabad keringő tumor DNS-t, illetve sejtblokk készíthető az üledék sejtjeiből, ami megfelelő tumorsejttartalom esetén szintén alkalmas lehet rezisztencia mutáció vizsgálatára.

A liquid biopsziás vizsgálatok indikációs köre egyre bővül. Primeren diagnosztizált metasztatikus tumorok esetén amennyiben a szöveti vagy citológiai mintavétel nehézségekbe ütközik, a vérből kimutatott EGFR vagy más célozható mutáció tirozin kináz inhibitor terápia alapját képezheti.

Összefoglalás, általános megfontolások:

A tüdő nem-kissejtes carcinomák, adenocarcinomák molekuláris vizsgálata során az egyenként elvégzett IHC és/ vagy FISH vizsgálatok együttesen drágábbak, mint az NGS-alapú vizsgálat esetenkénti ára, és gyakran a minták mérete sem teszi lehetővé a szekvenciális vizsgálatokat. Emellett az egyre nagyobb számú gén mutációjának vizsgálata szekvenciális monogénes módszerrel olyan hosszú időt vesz igénybe, ami a terápia időben történő indítását megnehezíti. A nemzetközi ajánlások szerint a molekuláris patológiai leletekre vonatkozó elvárt leletátfutási idő 10 munkanap. A betegek számára a megfelelő klinikai vizsgálatok kiválasztása is egyre inkább a multigénes NGS-vizsgálatokon alapul. Lényeges, hogy a költséghatékonyságot, a rendelkezésre álló minták típusát, tumorsejt tartalmát és a terápiás lehetőségeket együttesen figyelembe véve alakítsuk ki a tesztelési stratégiát. A molekuláris laboratóriumok költséghatékony és magas szintű minőségbiztosított működéséhez, a megfelelő bioinformatikai háttérhez, kifejezett centralizációra van szükség. Javasolt külső minőségbiztosítási vizsgálatokban való rendszeres részvétel. A magas amortizációs költségeket és az egy esetre jutó reagens költséget figyelembe véve éves szinten 1000–2000 vizsgálat az a szám, ami költséghatékony NGS-alapú diagnosztikát és optimális leletátfutást tesz lehetővé. A molekuláris patológiai vizsgálatkérő lap és a molekuláris patológiai lelet tartalmi követelményeit illetően irányadó a XI. melléklet 1.2. pont 1. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok, 1. Molekuláris patológiai vizsgálatkérő lap.

7. TNM**Ajánlás33**

Az NSCLC stádiumbeosztásának és regisztrációjának alapja a TNM rendszer 9. kiadása (I, A) [125].

A tüdőrákprognózis megítélésének az 1977-es első kiadás óta a TNM beosztás az alapja. A klasszifikációt a diagnosztikus és terápiás lehetőségek változása miatt rendszeresen felülvizsgálják. A tüdőrák TNM beosztásának 2017 óta érvényben lévő 8. kiadását az IASLC az 2011–2019 között 76 518 betegről gyűjtött adat alapján módosította, ezek nyomán életbe lépett a jelenleg is érvényben lévő 9. kiadás 2025. január 1-jén. A TNM csoportok változtatása az 5 éves túlélés statisztikai adatok alapján történt, az azonos prognózist hordozó deskriptorok alapján új N (nyirokcsomó) és M (metasztázis) stádiumokat hoztak létre a T (tumor) csoport helyben hagyásával. [126, 127, 128]

4. TÁBLÁZAT – A TNM kategóriák [International Association for the Study of Lung Cancer, 2023 nyomán] [125]

T – primer tumor	
Tx	Primer tumor nem megítélhető vagy sputumból /BAL-ból igazolt malignus sejtek, kimutatható tumor nélkül
T0	Nincs kimutatható primer tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤3 cm (legnagyobb átmérő), tüdőszövet/visceralis pleura veszi körül, a br. lobarist nem haladja meg proximálisan, vagy bármekkora felületi terjedésű tumor a centrális légutakban (trachea, főhörgők, hörgők)
– T1a(mi)	Minimálisan invazív adenokarcinóma
– T1a	Tumor legnagyobb átmérője ≤1 cm
– T1b	Tumor legnagyobb átmérője >1 cm, de ≤2 cm
– T1c	Tumor legnagyobb átmérője >2 cm, de ≤3 cm
T2	Tumor >3 cm, de ≤5 cm, vagy infiltrálja a visceralis pleurát, vagy a főbronchusban van, de nem éri el a tracheacarinát, vagy részleges/teljes atelectasiát/obstruktív pneumonitist okoz
– T2a	Tumor legnagyobb átmérője >3 cm, de ≤4 cm-nél
– T2b	Tumor legnagyobb átmérője >4 cm, de ≤5 cm-nél
T3	Tumor >5 cm, de ≤7 cm, vagy infiltrálja a parietalis pleurát, mellkasfalat (Pancoast tumor), a N. phrenicust, parietalis pericardiumot, vagy primer tumoral azonos tüdőlebenyben tumorgóc(ok) van(nak)
T4	Tumor legnagyobb átmérője >7 cm, vagy infiltrálja az alábbiakat: rekesz, mediastinum, szív, nagyerek, trachea, n. laryngeus recurrens, nyelőcső, csigolyatest, tracheacarina, vagy a tumoral azonos oldalon, de eltérő lebenyben tumorgóc(ok)kal társul

N – nyirokcsomók	
Nx	A regionális nyirokcsomók nem megítélhetők
N0	Nincs regionális nyirokcsomó metasztázis
N1	Metasztázis az azonos oldali peribronchialis és/vagy azonos oldali hilusi nyirokcsomókban, illetve az intrapulmonalis nyirokcsomókban, ideértve a direkt terjedést is
N2	Metasztázis az azonos oldali mediastinalis és/vagy subcarinalis nyirokcsomókban
– N2a	egyetlen nyirokcsomó az N2 régióban
– N2b	multiplex nyirokcsomók az N2 régióban
N3	Metasztázis ellenoldali mediastinalis, ellenoldali hilaris, azonos vagy ellenoldali scaleneus vagy supraclavicularis nyirokcsomókban
M – távoli metasztázisok	
M0	Nincs távoli metasztázis
M1	Távoli metasztázis
– M1a	Különálló tumorgóc(ok) az ellenoldali tüdőben, pleurális, vagy pericardiális tumoros góc(ok), vagy malignus pericardialis, pleuralis folyadék
– M1b	Egyetlen extrathorakális metasztázis egyetlen szervben
– M1c1	Multiplex extrathorakális metasztázis egy szervben
– M1c2	Multiplex extrathorakális metasztázis több szervben

5. TÁBLÁZAT – A TNM beosztás [Az International Association for the Study of Lung Cancer 2023 nyomán] [125]

T/M	Kategoriák és deskriptorok	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T1	T1a ≤1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b >1 to ≤2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c >2 to ≤3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a Visceralis pleura / centrális invázió	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	2a >3 to ≤4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b >4 to ≤5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	T3 >5 to ≤7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 invazív	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 primer tumoral azonos tüdőlebenyben tumorgóc(ok) van(nak)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 >7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 invazív	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 a tumoral azonos oldalon, de eltérő lebenyben tumorgóc(ok)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC

M1	M1a Különálló tumorgóc(ok) az ellenoldali tüdőben	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a pleurális, vagy pericardiális tumoros góc(ok), vagy malignus pericardialis, pleuralis folyadék	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Egyetlen extrathorakális metasztázis egyetlen szervben	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1 Multiplex extrathorakális metasztázis egy szervben	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2 Multiplex extrathorakális metasztázis több szervben	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

A TNM klasszifikációja egységes sztenderdeken alapul, és univerzálisan elfogadott rendszer, amelynek használata túlmutat a klinikai munkán, és segítségével minőségbiztosítási és tervezési feladatok is kivitelezhetők. A daganatok stádiumbeosztásának és regisztrációjának – így a tüdődaganatok, és ezen belül az NSCLC-k esetében is – feltétlenül szükséges szempontja a TNM rendszer.

8. Mellkassebészet

Diagnosztika

Ajánlás34

Az I–III. klinikai stádiumú, centrális elhelyezkedésű daganatok patológiai diagnózisának felállítására és az endobronchialis státusz megítélésére ajánlott vizsgálat a bronchoszkópia (III, A) [38, 129].

Ajánlás35

A kezelést megelőzően szövettani diagnózis felállítása ajánlott. A klinikailag I–II. stádiumú betegek esetében, ha ez nem kivitelezhető, egy multidiszciplináris onkoteam értékelése elegendő lehet a magas malignitás valószínűségének megállapítására (III, B) [38, 130].

Staging és rizikóbecslés (XI. melléklet 1.4. pont)

6. ÁBRA – Lokoregionális nyirokcsomó-stádium meghatározása nem metasztatikus NSCLC esetén,
7. ÁBRA – Kezelési ajánlások lokoregionális NSCLC-vel diagnosztizált betegek számára, képalkotó vizsgálatok és invazív nyirokcsomó-stádium meghatározása, valamint multidiszciplináris szemlélet alapján,
8. ÁBRA – Preoperatív légzésfunkcióbeli értékelés folyamatábrája,
9. ÁBRA – I-es stádiumú tüdőrákos betegek esetén, akiknél emfizéma miatt csökkent légzésfunkciót tapasztalunk).

Ajánlás36

A nem metasztatikus NSCLC kezelési stratégiáját a beteg részletes lokoregionális stádiumbeosztása (a 8. TNM stádiumbeosztás szerint), valamint a beteg kardiopulmonális állapota határozza meg (III, A) [131].

Ajánlás37

Elsősorban sebészi reszekció ajánlott azon betegeknél, akiknél a daganat, valamint nyirokcsomó-metasztázis nem látható sem CT-, sem PET CT-felvételeken (I, A) [38, 132].

Megjegyzés: centrális elhelyezkedésű daganatoknál a műtét, valamint az azt megelőző indukciós kezelés egyéni elbírálást igényel.

Ajánlás38

Azon betegek esetében, akiknél a CT- vagy PET CT-felvételeken gyanítható mediasztinalis nyirokcsomó-metasztázis ábrázolódik, a nyirokcsomók pathológiai verifikációja javasolt (I, A) [132, 133].

Ajánlás39

A CT-, PET CT-felvételen ábrázolódó áttét gyanús nyirokcsomók szövettani kivizsgálása során lehetőség szerint az elsődleges választandó mintavételi módszer a TBNA, az EBUS. Az EBUS és/vagy EUS alatt végzett tűaspiráció részesítendő előnyben a patológiai megerősítéshez (I, A) [133, 134].

Ajánlás40

Amennyiben a fenti választott módszer negatív, mediasztinoszkópia elvégzése vagy sebészi nyirokcsomó staging ajánlott (I, A) [38, 135].

Ajánlás41

Az operációt követő morbiditás és mortalitás kockázatát validált, kockázatspecifikus modellek segítségével lehet megbecsülni (III, B) [136].

Ajánlás42

Sebészi reszekció elvégzése előtt szükséges a szív- és tüdőfunkció pontos értékelése az operatív morbiditás kockázatának becsléséhez (III, A) [137].

Ajánlás43

A kardiológiai rizikó értékeléséhez a mellkasebészetre recalibrált úgynevezett módosított szív kockázati index alkalmazása ajánlott. Nem metasztatikus NSCLC esetén a beteg kardiopulmonális és általános állapota határozza meg a kezelés megválasztását (III, A) [131].

Ajánlás44

A társbetegségek felismerése és gyógyszeres terápiájának beállítása műtét előtt ajánlott (III, A) [131].

Ajánlás45

TNM (8) felállításakor a T státusz meghatározásakor az elváltozás szolid komponensének méretét javasolt megadni (III, A) [138].

Ajánlás46

A szubszolíd (részleges átlátszóágú) léziók értékeléséhez tapasztalt radiológiai megítélés szükséges a további terápiás stratégia meghatározásához (V, A) [139].

Ajánlás47

Szinkron primér tüdődaganatok esetében a stádiumbesorolást és a kezelési terv felállítását daganatonként javasolt elvégezni. Ezen esetek egyéni elbírálást igényelnek (III, A) [139].

Ajánlás48

Képpalkotó vizsgálatok során soliter N2-es érintettség esetén a szövettani verifikáció, majd előny-kockázat risk-benefit arány mérlegelése alapján primér műtéti ellátás mérlegelhető (III, C) [140].

Ajánlás49

Amennyiben a preoperatív FEV1 és DLCO értékéből számított post-operatív FEV1 és DLCO 80% feletti, és nincsenek súlyos társbetegségei a betegnek, egyéb terheléses vizsgálatot nem szükséges végezni (III, A) [141].

Kezelés**Ajánlás50**

Azon I. és II. stádiumú NSCLC-ben szenvedő betegek számára, akik a műtéttel járó kockázatokat elfogadják, elsőként választandó kezelés a műtét (III, A) [142].

Ajánlás51

Operábilis esetekben lebenyszintű műtét (lobectomy) részesítendő előnyben a kisebb reszekciókkal szemben (ékresekcio vagy szegmentektómia) (I, A) [38]. A lobectomy továbbra is a standard kezelési eljárás ≥ 2 cm szolid komponensű daganatok esetében. (II, B) [38, 143].

Megjegyzés: Két nagy nemzetközi klinikai vizsgálat alapján (JCOG0802/WJOG4607L és CALGB145503) 1–2 cm-es tumorok esetében amennyiben megfelelő biztonsági zóna érhető el, szegmentektómia és ékresekcio is elfogadható lebenyspecifikus nyirokcsomó-mintavétellel. Jelenleg a klinikai adatok további kiértékelése folyamatban van.

Ajánlás52

Tisztán GGO-k és in situ adenocarcinomák esetén a szublobáris reszekció az elsőként választandó sebészi kezelés (III, B) [144].

Ajánlás53

A nyirokcsomó-diszekciót vagy nyirokcsomó-mintavételt az IASLC előírásainak megfelelően javasolt elvégezni a stádium megállapításához (III, A) [145].

Ajánlás54

A RATS, VATS és nyitott műtéti technika a túlélést nem befolyásolja. Valamennyi eljárás elfogadott (III, A) [146].

Ajánlás55

I-es stádium esetében az előnyben részesített műtéti megoldás a VATS/RATS (V, C) [146].

Ajánlás56

Amennyiben a műtétet követően R1 reszekció igazolódik, ismételt műtét vagy onkoterápia javasolt (IV, B) [147].

9. Sugárterápia

A sugárterápia kiemelkedő szerepet játszik a nem-kissejtes tüdőrák kezelésében. Korai stádiumú betegség esetén a sztereotaxiás sugárkezelés a műtéthez hasonló kuratív potenciállal rendelkezik. Helyileg előrehaladott betegség esetén a sugárterápia a szisztémás kezeléssel (kemoterápia és immunterápia) együttesen alkalmazva biztosítja a tartós lokoregionális kontrollt. Bizonyos válogatott esetekben neoadjuváns és adjuváns céllal is alkalmazható. Előrehaladott betegség esetén a sugárterápia rendkívül hatékony tüneti kezelés, viszonylag kevés mellékhatással és mivel általában rövid kezelési kurzusokról van szó, így viszonylag alacsony költségek mellett a beteg egészségügyi ellátásban eltöltött ideje rövidebbre vehető. A sugárterápiás ajánlásban az alábbi fejezetek szerepelnek, amelyekben az egyes javallatok kialakításához az azoknál idézett közleményeken túl elsődlegesen az európai sugárterápiás irányelvek (ESTRO-European Society for Radiotherapy and Oncology, GOECP – Grupo Oncologico para el estudio del Cancer de Pulmon), egyes hiányzó terápiás területeken pedig az amerikai (ASTRO – American Society for Radiation Oncology) útmutatás is figyelembevételre került [14, 16-24]:

1. A betegek kivizsgálása és sugárkezelésre való kiválasztása.
2. A sugárterápia előkészítése és kivitelezésének technikai követelményei.
3. A korai stádiumú NSCLCL sztereotaxiás ablatív sugárkezelése (SBRT/SABRT).
4. A helyileg előrehaladott (III. stádiumú) tüdőrák sugárkezelése.
5. Neoadjuváns és adjuváns sugárkezelés.
6. Előrehaladott stádiumú betegek palliatív célú sugárkezelése.
7. Oligometasztatikus betegség és oligoprogresszió.

A betegek kivizsgálása és sugárkezelésre való kiválasztása

A sugárkezelés a nem-kissejtes tüdőrák kezelésének integráns része. Alkalmazását az adott beteg kezelésében mindig multidiszciplináris team, az onkoteam határozza meg. A besugárzás lokoregionális kezelési forma, így az indikáció során a daganat elhelyezkedésének, kiterjedésének meghatározó jelentősége van. Ennek megfelelően a magas minőségű képalkotás és egyéb releváns diagnosztikus vizsgálatok eredménye, továbbá a beteg általános állapotának, kísérőbetegségeinek, légzés- és egyéb funkcionális teljesítőképességének ismerete elengedhetetlen.

Ajánlás57

A kezelés megkezdése előtti hat héten belül (ideális esetben négy héten belül) erősen ajánlott FDG-PET-CT vizsgálat elvégzése minden olyan betegnél, aki kuratív célú sugárterápiában részesül. Hat héten túl a vizsgálat ismétlése megfontolandó. (II, A) [131, 148].

Ajánlás58

Magas szintű nyirokcsomó-stádium meghatározása szükséges. Nem szabad rutinszerűen csak a képalkotó vizsgálatok eredményére hagyatkozni. Amennyiben a CT-n megnagyobbodott (> 10 mm rövid tengely) vagy a PET-en FDG avid intrathoracalis nyirokcsomók ábrázolódnak, javasolt törekedni a mintavételre, például: endobronchiális ultrahang segítségével (I, A) [131, 148].

Ajánlás59

A kezelés egyénre szabása érdekében a kuratív sugárterápia előtt további előkészítő vizsgálatok, kezelésre felkészítés javasoltak:

Légzésfunkció és diffúziós kapacitásvizsgálat a sugárterápiát megelőző hat héten belül.

Életmódi tanácsadás a fizikai aktivitással kapcsolatosan, táplálásterápiás felmérés és tanácsadás, a dohányzás kezelése, a releváns társbetegségek felmérése (III, A) [149-152].

A sugárterápia előkészítése és kivitelezésének technikai követelményei

A sugárterápia az elmúlt évtizedekben rendkívüli technikai fejlődésen ment keresztül. Jelentősen bővült azoknak a technikai lehetőségeknek a köre, amelyek segítségével a sugárkezelést sokkal pontosabban lehet alkalmazni. Ennek következtében a daganatok besugárzásának precizitása növekedett, amely tényező egyértelműen javítja a lokális kontrollt. A pontosság másik fontos következménye, hogy az ép szövetek sugárterhelése csökkent, ezáltal a korai és késői mellékhatások aránya is mérséklődött. Tekintettel a szerteágazó technikai lehetőségekre a rendelkezésre álló innovatív megoldásokat gondosan mérlegelni és alkalmazni szükséges.

Ajánlás60

A II–III. stádiumú betegeknél a kontrasztos besugárzás tervezési CT végzése javasolható. Az I. stádiumban is a kontrasztanyag adása mérlegelhető, hiszen ez az ép szövetek elkülönítését, kontúrozását segítheti (II, A) [22, 153-155].

Ajánlás61

Minden olyan betegnél, akinél kuratív célú, nagy dózisú sugárterápiát végeznek légzőmozgást kompenzáló technikát javasolt használni, elsősorban 4DCT-t vagy egyéb alternatív módszert, mint DIBH, ABC, valós idejű tumorkövetés. Figyelembe szükséges venni, hogy a betegek nem képesek minden technika esetén együttműködni (például: légzésvisszatartás) (II, A) [22, 153-155].

Ajánlás62

A céltérfogat minél pontosabb meghatározáshoz javasolt a különböző képalkotó eljárások fúziója, mint PET-CT, MR. Figyelembe szükséges azonban venni, hogy ezek közvetlen céltérfogat meghatározásra csak akkor alkalmasak, ha ugyanolyan geometriai feltételekkel készülnek, mint a besugárzás tervezési CT. A képfúzió közvetlen kontúrozásra való alkalmazása esetén minőségbiztosítási protokollt ajánlott kidolgozni a hibák kiküszöbölése érdekében (III, B) [22, 153-155].

Ajánlás63

A tüdőrák sugárterápiájának összetett tervezése és biztonságos kivitelezése érdekében javasolt beszerezni és rekonstruálni a releváns esetleges korábbi sugárterápia adatait (IV, A) [22, 153-155].

Ajánlás64

A sugárkezelés elsősorban közepes energiájú fékezési fotonnal javasolt (6–10 MV). Proton/nehézion besugárzás rutinszerűen nem javasolt (II, B) [22, 153-155].

Ajánlás65

Kuratív esetben kizárólag fejlett konformális technikák javasoltak, például IMRT/IMAT alkalmazandók a konformitás javítása és a rizikószervek dózisének csökkentése érdekében (II, A) [22, 153-155].

Ajánlás66

Elektív nyirokcsomó-besugárzás nem javasolt (I, A) [22, 153-155].

Ajánlás67

Kuratív, nagy dózisú kezelésnél minden frakció esetén IGRT, jellemzően Cone-beam CT-alapú verifikáció szükséges (II, A) [22, 153-155].

Ajánlás68

Minden sugárterápiás központnak rendelkeznie kell a tüdőrák sugárterápiájára vonatkozó protokollal, amely meghatározza sugárterápia kivitelezésének lépéseit: a tervezési CT paramétereit, a betegrögzítést, a céltérfogatokat (GTV, CTV, ITV, PTV), a céltérfogatok kiterjesztését, a dózis előírást és megszorításokat, a dózisszámítás módszereit, a kezelés verifikációját (V, A) [22].

Ajánlás69

A kezelés kivitelezésének minőségét írásban lefektetett minőségbiztosítási programmal ellenőrizni szükséges, eltérések esetén megfelelő helyesbítő intézkedéseket kell hozni (V, A) [155].

A korai stádiumú NSCLC sztereotaxiás ablatív sugárkezelése (SBRT/SABRT)

A korai (St. I-II.) nem-kissejtes tüdőrák standard elsődleges kezelése a műtét. Számos olyan körülmény állhat fenn azonban amikor műtét nem végezhető. Például magas altatási kockázat, a műtét után maradék légzőfelület várható elégtelensége, vagy mert a beteg nem vállalja a műtéti beavatkozást. Ilyen esetben a sztereotaxiás ablatív sugárkezelés (SABRT) teljes értékű alternatívája a műtétnek. A SABRT biztonságosan alkalmazható perifériás tüdőgócok esetén. Megfelelő gondossággal ugyancsak biztonságos centrális daganatok esetén is. A mediasztinális szervekkel összefüggő úgynevezett ultracentrális daganatnál a biztonságosság kérdéses. Ilyenkor gondosan mérlegelni kell, hogy hypofrakcionált, vagy a szokásos frakcionálással végzett sugárkezelés az előnyösebb-e.

Ajánlás70

A sztereotaxiás sugárterápia a perifériás elhelyezkedésű, orvosilag nem operálható tüdőrákok standard kezelési módja. Minden sugárterápiás központnak rendelkeznie kell a megfelelő, minőségbiztosított SABRT technikai lehetőségével. A tüdő SABRT kezelést bevezető minőségbiztosítási program elvégzése után javasolt elindítani, lehetőség szerint külső audit végzése után (II, A) [156-158].

Ajánlás71

A tüdő SABRT indikációját mindig olyan multidiszciplináris team keretében kell megvitatni, ahol az onkológiai műtétekben megfelelően jártas mellkassebész is részt vesz. A betegnek javasolt lehetőséget-biztosítani, hogy mind a műtét, mind a sugárterápia előnyeit és hátrányait teljes mértékben megértse, és informált döntést tudjon hozni (V, A) [159-161].

Ajánlás72

Az SABRT-t hypofrakcionálva kell adni, 1, 3, 5, vagy 8 frakcióban. A dózis esetében figyelembe kell venni, hogy a biológiai effektív dózisnak (BED) 100 Gy felett kell lennie a megfelelő ablatív hatás eléréshez. Minél centrálisabb a daganat, annál több frakciót szükséges alkalmazni, így centrális daganat esetén 8 frakció adása javasolt (például: 8x7,5 Gy) (II, A) [157, 160, 161].

Ajánlás73

Ultracentrális daganatok SABRT kezelése klinikai vizsgálaton kívül nem javasolt (V, C) [162, 163].

Helyileg előrehaladott NSCLC sugárkezelése

A helyileg előrehaladott NSCLC esetén olyan lokoregionális betegségről van szó, amelyben nem jön szóba reszekció. Ezekben az esetekben együtt szükséges biztosítani a szisztémás és lokoregionális kontrollt. Ennek leghatékonyabb

módja a szisztémás és lokoregionális kezelés, tehát kemoterápia és a sugárkezelés konkomittáns, egyidejű alkalmazása. (Itt kell még megemlíteni, hogy a komplex ellátás részeként a definitív radiokemoterápiát, megfelelő remisszió és PD-L1 eredmény esetén fenntartó immunterápia követi.) A betegek egy részében konkomittáns kezelés nem lehetséges, mert a beteg általános állapota, vagy kísérőbetegségei ezt nem teszik lehetővé. Ebben az esetben szekvenciális kemoterápia és sugárkezelés javasolt. A helyileg előrehaladott stádiumú betegek nagy része alkalmas a nagydózisú sugárkezelésre. Egyes esetekben azonban a besugárzandó térfogat olyan nagy lehet, hogy az ép szövetek sugárterhelése nem teszi lehetővé a radikális dózis leadását. Ilyenkor a sugárterápia palliatív kezelésként jöhet szóba, alacsonyabb dózissal.

Ajánlás74

A jó állapotú (ECOG 0–1), inoperábilis III. stádiumú NSCLC-s betegek esetében a párhuzamos kemoradioterápia alkalmazása javasolt, mint standard kezelés (I, A) [164].

Ajánlás75

Szekvenciális kezelés (kemoterápia, majd radikális sugárterápia) alkalmazandó, ha a beteg alkalmas külön mind a kemoterápiára, mind a radikális sugárterápiára, de a párhuzamos kezelésre nem, vagy ha a gondos besugárzástervezés és a fejlett kezelési technika ellenére az ép szövetek dózisterhelése elfogadhatatlanul magas a párhuzamos kezeléshez (III, B) [165-167].

Ajánlás76

A sugárterápia önmagában történő alkalmazása javasolt definitív kezelésként, ha a beteg nem alkalmas szisztémás kezelésre (II, A) [165-167].

Ajánlás77

Nincs bizonyított szerepe az indukciós kemoterápia alkalmazásának (kemoterápia a kemoradioterápia előtt), bár egyes nagy kiterjedésű daganatok esetében a kemoterápiára adott kedvező választ követően a nagydózisú sugárkezelés lehetővé válhat, de rutinszerű alkalmazása nem javasolt (II, A) [165-167].

Ajánlás78

A sugárterápiával egyidejűleg alkalmazott kemoterápia ideális protokolljára nincs egyértelmű ajánlás. A két leggyakrabban ajánlott kezelési séma a ciszplatin/docetaxel és karboplatin/paclitaxel (III, B) [165-167].

Ajánlás79

A sugárterápia dózisa 60 (-66) Gy 30 (-33) frakcióban, napi 2 (esetleg 1,8) Gy frakciókkal, heti 5 napon keresztül javasolt (I, A) [164-167].

Neoadjuváns és adjuváns sugárkezelés

NSCLC esetén minden alkalmas esetben első lépésben a reszekcióra kell törekedni, a betegség kiterjedésének és a beteg toleranciájának függvényében. Bizonyos esetekben, amikor a beteg állapota a műtétet lehetővé teszi, de a betegség reszekabilitása kérdéses, neoadjuváns radiokemoterápia végezhető, leggyakrabban a tüdőcsúcsi Pancoast tumoroknál. Hasonlóképpen kiterjedt betegség reszekciója után, amikor a lokális kontroll biztosítása szükséges, adjuváns sugárkezelés végezhető, jellemzően N2 betegségben, illetve szuboptimális műtéti beavatkozás után (például szublobáris reszekció, R1)

A LUNG-ART klinikai vizsgálat eredményei alapján N2 nyirokcsomóstátusz mellett a posztoperatív radioterápia (PORT) hatására 4,8 éves medián követési időnél a DFS HR 0,85 volt (95% CI 0,67–1,07), a medián DFS idő 30,5 hónap volt PORT esetén, míg 22,8 hónap PORT nélkül. A 3 éves DFS-arányok 47,1% és 43,8% voltak PORT-tal és anélkül. Nem volt bizonyíték arra, hogy a PORT javítja a teljes túlélést (OS), a 3 éves OS arány 66,5%, illetve 68,5% volt PORT-tal és anélkül. A késői 3–4. fokozatú kardiopulmonális toxicitás kétszerese volt PORT mellett a PORT nélküli betegekéhez képest (10,8% versus 4,9%).

A radioterápia reszekált III. stádiumú N2 betegség lokoregionális kezelésében való potenciális alkalmazhatóságát (a mediastinalis relapszusok arányának 50%-os csökkenése) ellensúlyozza a túlzott kardiopulmonális toxicitás kockázata. A nem teljesen reszekált (R1) III. stádiumú NSCLC-ben szenvedő betegeknél mérlegelni kell a PORT alkalmazását, multidiszciplináris onkoteam keretében.

Mindezeknek megfelelően a posztoperatív sugárkezelés rutinszerű alkalmazása nem javasolható, de annak kiszolgáltatása egyedileg, onkoteam döntés alapján mérlegelhető (lásd későbbiek).

Ajánlás80

Nem áll rendelkezésre I. szintű bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a III. stádiumú, reszekábilis NSCLC-ben szenvedő betegek esetében az neoadjuváns sugárterápia (vagy kemoradioterápia) és az azt követő műtét alkalmazása előnnyel járna, emiatt rutinszerű alkalmazása nem javasolt (I, A) [168].

Ajánlás81

A potenciálisan eltávolítható Pancoast tumorok esetében az ajánlott megközelítés a neoadjuváns egyidejű kemoradioterápia (CRT), majd az azt következő műtét (II, A) [169].

Ajánlás82

A trimodális kezelésre kiválasztott betegeknél a tervezett műtétként lobektómia választandó (szemben a pulmonektómiával), mert a neoadjuváns/adjuváns kezelés előnye lobektómia esetében volt kimutatható a klinikai vizsgálatok során (II, C) [170-174].

Ajánlás83

Az operálható, preoperatív kezelésben részesülő betegeknél az egyidejű kemoradioterápia (CRT) utolsó előtti hetében diagnosztikus CT-t javasolt végezni, hogy megállapítható legyen a regresszió és kizárható legyen a területen kívüli progresszió (III, A) [168, 169].

Ajánlás84

A műtét elvégzése a CRT befejezését követő három-öt héten belül javasolt, ha trimodális terápiát alkalmaznak (II, A) [168, 169].

Ajánlás85

Posztoperatív sugárkezelés (PORT) nem javasolt korai stádiumú (I-IIIa stádiumú) betegség esetén, releváns műtéti ellátás és R0 reszekció után (R0) (I, A) [170-174].

Ajánlás86

Adjuváns sugárkezelés (kemoradioterápia) javasolható, ha a reszekció nem teljes vagy a margók érintettek (R1) (III, B) [170-174].

Ajánlás87

Adjuváns sugárkezelés nem ajánlott rutinszerűen standard eljárásként az N2 érintettségű R0 reszekált esetekben (I, A) [173].

Ajánlás88

Egyes magas kockázatú N2 érintettségű betegeknél a helyi kiújulás kockázati tényezői alapján az adjuváns sugárkezelés javasolható (III, B) [173].

Ajánlás89

Ha adjuváns kemoterápiát (KT) és sugárkezelést (RT) is alkalmaznak, R0 esetben az ajánlott sorrend KT, majd RT. Ha R1 műtét után, ha KT-t és RT-t is alkalmaznak, az RT a KT előtt is alkalmazható (V, C) [170-174].

Palliatív sugárkezelés

A betegek egy részében az általános állapot vagy betegség kiterjedése miatt kuratív célú, nagy dózisú sugárkezelés nem végezhető. Ilyen esetekben, különösen, ha a betegség panaszokat okoz, a sugárterápiának fontos szerepe van a tünetek enyhítésében. A palliatív sugárkezelés megfelelően alkalmazva gyorsan és hatékonyan csökkenti a tüneteket, relatív kevés mellékhatással jár. Palliatív sugárkezelés alkalmazható mind a primer tumor, mind a különböző lokalizációjú áttétek (csont-, nyirokcsomó-, agyi, vagy éppen mellkasi metasztázisok stb.) esetében. Egyes esetekben a palliatív sugárkezelés egyben sürgősségi ellátást is jelent. Ilyenek esetek lehetnek például a vena

cava superior szindróma, a fenyegető harántlézió, egyéb kompressziós tünetegyüttesek és egyes kivételes esetekben a pulmonális vérzés.

Ajánlás90

A tünetek mielőbbi, hatékony kontrolljához a palliatív sugárkezeléshez gyors hozzáférés biztosítása szükséges a beteg számára (V, A) [175, 176].

Ajánlás91

Rossz általános állapotú (ECOG 3) betegek esetében az alacsony dóziszú palliatív sugárterápia megfontolandó (III, B) [175, 176].

Ajánlás92

A jó általános állapotú (WHO ECOG 0–2) betegek esetében mérlegelni szükséges a nagy dóziszú palliatív sugárterápiát, alkalmazása például (30)–39 Gy-t (10)–13 frakcióban javasolható (II, B) [177–184].

Ajánlás93

A palliatív sugárkezelést egyszerűbb technikával lehet alkalmazni, mint a nagy dóziszú kezelést, de itt is törekedni szükséges a CT-alapú besugárzástervezésre, és megfelelő szintű konformalitást biztosító technikát szükséges alkalmazni, az ép szövetek terhelését maximálisan figyelembe véve (V, B) [177–184].

Ajánlás94

1–4 agyi áttét esetén, amennyiben az áttétek mérete lehetővé teszi, sztereotaxiás sugársebészet, vagy frakcionált sztereotaxiás sugárkezelés javasolt (II, A) [177–185].

Ajánlás95

Többszörös agyi áttétek esetén, ha a beteg általános állapota jó (ECOG 0–2), de műtétre és sztereotaxiás sugárkezelésre sem alkalmas, teljes agyi besugárzás (WBRT) javasolt. A WBRT nem sürgősségi kezelés (II, A) [177–185].

Ajánlás96

Vena cava superior (VCS) szindróma esetén a betegnél első lépésben tüneti gyógyszeres kezelést kell kezdeni, majd endovaszkuláris beavatkozás mérlegelendő. Ha stent beültetés nem elérhető, vagy nem jön szóba, sugárkezelés javasolt. A frakcionált külső besugárzás leggyakrabban alkalmazott frakció dózisa a 3 Gy. A magasabb teljes dózis esetén hatékonyabb tüneti hatás és kedvezőbb hosszú távú eredmények várhatók, emiatt erre törekedni szükséges, ha ezt a beteg állapota megengedi (III, A) [186–188].

Ajánlás97

A fenyegető harántlézió a sugárkezelés sürgősségi indikációját képezi. Első lépésben megfelelő sürgősségi képalkotást (legoptimálisabb MRI) követően gerincsebészeti konzílium szükséges, amennyiben dekompresziós műtét nem jön szóba sugárkezelés javasolt. Amennyiben a paresis/plégia kialakult, a sugárkezelést ennek kialakulása után 24 órán belül szükséges elvégezni. 24–48 órán túl a harántlézió oldódásának esélyei rohamosan csökkennek (I, A) [176, 189].

Ajánlás98

Fenyegető harántlézió esetén alkalmazható 1x8 Gy, 5x4 Gy vagy 10x3 Gy dóziszú sugárkezelés is. A megfelelő frakcionálást a klinikai eset jellemzői alapján javasolt megválasztani (I, A) [176, 189].

Ajánlás99

Malignus légúti szűkület esetén légútfenntartó brachyterápia is alkalmazható, egy vagy két frakcióban (például 1x10 Gy, 2x8 Gy). A brachyterápia bronchológiai beavatkozásokkal (például stent beültetés) való kombinálása választható (III, C) [177–185].

Sugárterápia oligometasztatikus betegségben és szisztémás kezelés során fellépő oligoprogresszió esetén

Bizonyos válogatott áttétes esetekben, mint például soliter, vagy oligometasztatikus betegségben a sugárterápia kuratív potenciállal rendelkezhet. Ilyenkor a sugárkezelés alkalmazása mellett akár a szisztémás kezelések elkerülhetők. Ezen felül folyamatos szisztémás kezelésben részesülő betegekben oligoprogresszió esetén főleg az immun-, vagy célzott terápia hatékony kiegészítő kezelése lehet. Kitalhatja a további progresszióig eltelt időt, lehetőséget adhat az immun-, vagy célzott terápia folytatására, esetleg a definitív progressziómentes túlélést is növelheti.

Ajánlás100

Az oligometasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegek esetében a kezelési döntéseket betegközpontú megközelítéssel multidiszciplináris team által javasolt meghozni (V, A) [190-201].

Ajánlás101

Az oligometasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegek esetében a lokális kezelést nem befolyásolja az aktiváló driver mutációk, vagy kedvező immunterápiás markerek jelenléte (és az adott szisztémás kezelés megkezdése/folytatása mindig mérlegelendő multidiszciplináris onkoteam megbeszélés alapján) (III, C) [190, 197, 199].

Ajánlás102

Az oligometasztatikus NSCLC esetében a radikális lokális terápia csak olyan betegek esetében ajánlott, akiknél legfeljebb 5 távoli áttét van, amelyeket megfelelő minőségű képalkotó eljárással diagnosztizáltak (III, A) [197].

Ajánlás103

Az oligometasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegek esetében a lokoregionális definitív kezelés módjaként sugárkezelés és/vagy műtét (esetleg intervenció radiológiai beavatkozás) ajánlható (III, C) [190-201].

Ajánlás104

Az oligometasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegek esetében a mellékhatások minimalizálása érdekében a nagymértékben konformális sugárterápiás technikát javasolt alkalmazni, amely magas szintű képalkotáson (PET-CT, MR) alapul. Mozgó céltér fogat esetén megfelelő mozgáskompensációs technika alkalmazása javasolt (III, A) [193, 195].

Ajánlás105

Az oligometasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegek esetében is lehet az elsődleges terápia a szisztémás kezelés, amelynek alkalmazását, annak idejét, szüneteltetését, a lokális terápia közbeiktatását, onkoteam döntés birtokában mindig egyedileg javasolt mérlegelni (lásd például tüneteket okozó agyi áttét) (III, A) [190-201].

Ajánlás106

Az oligometasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegek esetében a betegség helyétől és kiterjedésétől függően, a kockázathoz, lehetőségekhez igazított kezelés ajánlott: sztereotaxiás sugárkezelés (előnyben részesített), hipofrakcionált sugárkezelés, egyes esetekben kemoradiáció választható (V, C) [193, 195].

Ajánlás107

Az oligometasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegek esetében a sugárkezelés során olyan dózisokat és frakcionálásokat javasolt alkalmazni, amelyek várhatóan tartós helyi kontrollt (cél 85% 2 évnél) eredményeznek. Ideális a 75 Gy BED feletti érték, egyes esetekben alacsonyabb (50–75 Gy) BED is alkalmazható (III, C) [193, 195].

Ajánlás108

Az oligometasztatikus NSCLC miatt korábban sugárterápiával kezelt betegeknél, akiknél ezt követően ismét oligoprogresszió vagy kiújulás alakul ki, az ismételt sugárkezelés mérlegelhető (III, C) [191, 192, 194-197].

10. A korai stádiumú nem-kissejtes tüdőrák szisztémás kezelése (neoadjuváns, adjuváns modalitások)

(XI. melléklet 1.4. pont

10. ÁBRA – A korai tüdőrák kezelése,

22. ÁBRA – IV. stádiumú nem-kissejtes tüdőrák kezelésének folyamatábrája BRAF-V600 mutáció esetén.)

Adjuváns (neoadjuváns) citotoxikus kemoterápia**Ajánlás109**

Adjuváns citotoxikus kemoterápia a 8-as TNM rendszer szerint II–IIIA stádiumban ajánlott (I, A) [202].

Ajánlás110

I/B stádiumban szelektált esetekben, magas kockázatú betegek esetén javasolt (II, B) [202].

Ajánlás111

Adjuváns kemoterápia tekintetében kettős, ciszplatin bázisú gyógyszer kombináció javasolt (I, A) [202].

Ajánlás112

A ciszplatin helyettesíthető carboplatinval amennyiben ciszplatin nem adható, illetőleg a beteg és kezelőorvosa preferenciája alapján (IV, B) [203].

Ajánlás113

A legtöbb adat a ciszplatin, vinorelbine kombinációval van, de alternatíva a gemcitabine, docetaxel, pemetrexed, paclitaxel platina bázisú kezeléssel (II, B) [203].

Az ablasztikus reszekciós műtéten átesett nem-kissejtes tüdőrákos betegek öt éves túlélési aránya 50%. A neoadjuváns és az adjuváns platina bázisú kemoterápiával csupán 4–5%-os öt éves túlélési esélynövekedés mutatkozik [202]. A 8-as TNM rendszer szerint II–IIIA stádiumban ajánlott, I/B stádiumban szelektált esetekben, magas kockázatú betegek esetén javasolt. Szelektált esetekben reszekciós tüdőműtéten átesett III/B stádium fennállásakor is indokolt az adjuváns kemoterápia alkalmazása. A neoadjuváns citotoxikus kemoterápia alkalmazása csak szelektált esetekben jön szóba főként nyirokcsomó down staging céljából, illetőleg Pancoast tumor esetén. Platina alapú kettős kombinációjú kemoterápia javasolt, de a carboplatin alkalmazása szintén terápiás lehetőség, amennyiben a ciszplatin nem preferált, illetőleg adása kontraindikált. A platina bázisú kezelés kemoterápiás partnere tekintetében a legtöbb adat a vinorelbinnel van, amely hazánkban kevésbé elterjedt. Alkalmazható adjuvánsan platina partnerként a gemcitabine, docetaxel, paclitaxel és a pemetrexed (csak nem laphám túlsúlyú NSCLC) is [10, 203].

Adjuváns célzott terápia**Ajánlás114**

Az adjuváns osimertinib kezelés adása R0 reszekción átesett, onkoteam döntés alapján posztoperatív sugárkezelésre nem szoruló II–III/A (szelektív III/B) stádiumú EGFR mutáns (ex19del/L858R) NSCLC betegek esetén indokolt (I, A) [203].

Célzott terápia tekintetében, onkogén addiktív NSCLC esetén, mind neoadjuváns, mind adjuváns kezelés esetében széleskörben folynak klinikai vizsgálatok. Ebben a körben jelenleg a legfontosabb az EMA által már befogadott osimertinib adjuváns kezelés az ADAURA vizsgálat eredményei alapján. Az ADAURA vizsgálatba klasszikus EGFR mutáns (ex19del/L858R) betegeket vontak be, komplett reszekció után. A betegek adjuváns kemoterápiában is részesülhettek. Az 1:1 randomizáció szerint, az egyik csoport osimertinib-et, a másik csoport placebót kaptak a betegek tervezetten 3 éves időintervallumban. Az elsődleges végpont a DFS (betegségmentes túlélés) volt. A II/IIIA stádiumú betegeknél a DFS érték az osimertinib-es csoportban összevetve a placebóval igen jelentős előnyt mutatott (HR:0.17). A betegek 60%-ban a műtét után adjuváns kemoterápiát is kaptak, majd ezután az osimertinibet. Adjuváns kemoterápiával, vagy anélkül is minden vizsgált alcsoportban magas szignifikanciával előny mutatkozott a DFS tekintetében. Az öt éves túlélési adatok 12%-os túlélési esély növekedést mutattak az osimertinibet szedőknél, összevetve a placebo csoporttal. Az osimertinib kezelés napi dózisa 80 mg per os, tervezetten a kezelést három évig javasolt alkalmazni, vagy elfogadhatatlan toxicitásig, illetőleg progresszióig. A hazai gyakorlatban a 8-as TNM szerinti II–III/A (szelektált III/B) stádiumú R0 reszekción átesett betegeknél, adjuváns kemoterápia után alkalmazható [204].

Neoadjuváns, adjuváns immunellenőrzőpont-gátló kezelés

Ajánlás115

Neoadjuváns platina alapú kemoterápiával kombinált nivolumab a reszekálható nem-kissejtes tüdőrák esetén olyan betegeknél javasolt, akiknél a betegség kiújulás kockázata magas, emellett a daganat PD-L1 pozitív és nem laphámsejtes túlsúlyú daganat fennállásakor az EGFR mutációk és az ALK átrendeződés kizárásra kerültek. (I, A) [205].

Ajánlás116

Adjuváns pembrolizumab monoterápia adása indokolt olyan teljes (R0) reszekción átesett nem-kissejtes tüdőrákos betegek esetén, akik megelőző adjuváns platina bázisú kemoterápiát kaptak és adenokarcinoma esetén az EGFR mutációk vagy ALK átrendeződés kizárásra kerültek és a daganat kiújulásának kockázata magas. (I, A) [205].

Ajánlás117

Az adjuváns atezolizumab kezelés indokolt olyan IIB–IIIA és szelektált IIB stádiumú NSCLC betegek esetén, akik teljes (R0) reszekción estek át, 1–4 ciklus adjuváns platina bázisú kemoterápiát kaptak és a daganat $\geq 50\%$ PD-L1 expresszióval rendelkezik, adenokarcinóma esetén az EGFR-mutációk vagy ALK-átrendeződések kizárásra kerültek és az onkoteam nem látja a posztoperatív sugárkezelés indikációját (I, A) [206].

Több klinikai vizsgálat is folyamatban van a neoadjuváns (adjuváns) immunellenőrzőpont-gátló + citotoxikus kemoterápiás kezelés hatékonysága tekintetében. Jelenleg még nem meghatározott a perioperatív immunellenőrzőpont-gátló kezelések pontos helye a komplex kezelésben. A CheckMate 816-os vizsgálat során a neoadjuvánsan három ciklusban alkalmazott nivolumab+platinium kettős kemoterápia vs. kemoterápia hatékonyságát vetették össze reszekábilis (I/B-IIIa st TNM vers. 7.) NSCLC esetén (5). Kizárták az EGFR és ALK génhibák jelenlétét. A vizsgálat elsődleges végpontja a patológiai komplett terápiás válasz (pCR), és az úgynevezett esemény nélküli túlélés (EFS), amely megfelel az adjuváns kezelése során alkalmazott betegségmentes túlélésnek (DFS), a különbség annyi, hogy a neoadjuváns kezelés során egészen a reszekációs tüdőműtétiig értelemeszerűen a beteg nem tumormentes. Nézték még a fő patológiai válasz (MPR) arányát is, amely a műtéti specimenben észlelt tumorsejtek arányát 10%-nál kevesebbnek értékeli. Ebben a vizsgálatban a pCR arány értéke kiemelkedően magasnak, 24%-nak bizonyult, összevetve a kemoterápiás karon észlelt 2,2%-kal. Az MPR arány 37%-os vs. 9% volt. Megnézték, hogy van-e összefüggés az EFS és a pCR között. Igen jelentős EFS előny mutatkozott azoknál a betegeknél, akinél a műtéti specimenben már nem találtak élő tumorsejtet, összevetve azokkal, akinél bármilyen tumorsejt arány mutatkozott (HR:0,18). Ezen vizsgálat eredményei alapján az Amerikai Élelmiszer és Gyógyszer Engedélyeztetési Hivatal (FDA) törzskönyvezte a nivolumab+platinium kettős kemoterápiát három ciklusban alkalmazva reszekábilis NSCLC esetén, neoadjuváns terápiaként. Jelenleg már EMA törzskönyvvel is rendelkezik ezen új terápiás modalitás PD-L1 pozitivitás esetén. A neoadjuváns immunterápia+kemoterápia után alkalmazott adjuváns kezelési modalitások vonatkozásában is vizsgálatok folynak, ezek eredményei már a közeljövőben várhatóak.

Az IMpower010 egy III. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus, randomizált vizsgálat, amelyet az IB–IIIA stádiumú NSCLC-ben szenvedő betegeknél (a TNM 7. vers. 7) a teljes (R0) reszekciót és adjuváns kemoterápiát követő atezolizumab kezelés hatásosságának és biztonságosságának értékelésére végeztek [206]. A ciszplatin-alapú kemoterápia (legfeljebb 4 ciklus) befejezése után a betegek 1:1 arányban kerültek az atezolizumab vagy a legjobb gondoskodás karba. Az aktív karon 1200 mg atezolizumabot kaptak iv. infúzióban 3 hetente 16 cikluson keresztül, kivéve, ha a betegség kiújult vagy elfogadhatatlan toxicitás lépett fel. A PD-L1 $\geq 50\%$ expressziót mutató betegcsoportban jelentős DFS előny mutatkozott a kontroll csoporthoz képest (HR: 0,43), amely az újabb adatok alapján teljes túlélés (OS) előnnyel is párosult. Ezen adatok alapján az EMA jóváhagyta, olyan magas kockázatú betegek esetén az atezolizumab terápiát, akik teljes (R0) reszekción estek át, 1–4 ciklus adjuváns platina bázisú kemoterápiát kaptak és 50% feletti PD-L1 pozitivitás volt igazolható a tumorból és adenokarcinóma esetében az EGFR és ALK mutáció kizárásra került. Egy másik adjuváns klinikai vizsgálat (PEARLS, KEYNOTE091) hasonló felépítésben és hasonló betegszámmal a pembrolizumab adjuváns kezelés hatékonyságát kutatta [207]. A vizsgálat DFS tekintetében pozitív eredménnyel zárult a daganat PD-L1 expressziójától függetlenül. Azon betegeknél, akik nem kaptak adjuvánsan citotoxikus kemoterápiát, a pembrolizumab adjuváns immunterápia nem bizonyult hatékonynak. Az adjuváns kemoterápia után alkalmazott pembrolizumab kezelés összevetve az adjuváns kemoterápia utáni plácébóval szignifikáns DFS előnyt mutatott (HR: 0,72). Az FDA és az EMA törzskönyvezte az adjuváns pembrolizumab kezelést R0 reszekció és citotoxikus kemoterápia után PD-L1 expressziós szinttől függetlenül. Számos klinikai vizsgálat mutat biztató eredményeket, illetőleg van

folyamatban a perioperatív immunterápia hatékonyságát kutatva (KN 671 – pembrolizumab, Aegean – durvalumab, Neotorch – toripalimab, CM 77T – nivolumab, IMpower 030 – atezolizumab).

Összefoglalva mind a neoadjuváns, mind az adjuváns stratégiába beillesztett immunterápiának fontos szerepe lehet az ablasztikusan reszekált nem-kissejtes tüdőrákos betegek várható élettartalmának megnövekedésében és ugyanez igaz az onkogén addiktív nem-kissejtes tüdőrák célzott terápiájára is.

11. A lokálisan kiterjedt stádiumú nem reszekálható nem-kissejtes tüdőrák szisztémás kezelése

Ajánlás118

Lokálisan kiterjedt nem reszekálható nem-kissejtes tüdőrák esetén konkurrens radiokemoterápia indokolt. Abban az esetben, ha a konkurrens radiokemoterápia nem preferált kemoterápia után adott definitív sugárkezelés hatékony terápiás opció (I, A) [165].

Ajánlás119

Platinabázisú kettős kemoterápia alkalmazása szükséges, indokolt esetben a ciszplatin carboplatinral helyettesíthető (I, A) [165].

Ajánlás120

Radiokemoterápia alkalmazása után a konszolidációs kemoterápiának nincs helye (I, A) [165].

Ajánlás121

A durvalumab monoterápiában olyan, lokálisan előrehaladott, nem reszekálható, nem-kissejtes tüdőcarcinómában (NSCLC – non-small cell lung cancer) szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akiknek a daganatában a tumorsejtek $\geq 1\%$ -a PD-L1-expressziót mutat és akiknek a betegsége a platinaalapú kemo-irradiáció után nem progrediált (I, A) [203].

Azon betegek esetén, akiknél az immunterápia nem kontraindikált és a daganat PD-L1 expressziót mutat mind szekvenciális, mind konkomittáló radiokemoterápia után alkalmazott konszolidációs durvalumab kezelés választandó a Pacific vizsgálat eredményei alapján. A Pacific vizsgálatba III-as stádiumba tartozó, nem reszekálható jó általános állapotú (PS: 0–1) NSCLC betegeket vontak be, akik megelőzően konkomittáló radiokemoterápiát kaptak, s a kemoterápia dózisa megfelelt legalább két ciklusban adott platinabázisú kettős kombinációjú, citotoxikus kemoterápiának. A radiokemoterápia befejezése után restaging vizsgálatok történtek, s amennyiben nem mutatkozott progresszió, tehát betegség stabilizáció, illetve remisszió fennállásakor került sor a randomizálásra, amelynek a sugárterápia befejezésétől számítottan 42 napon belül meg kellett történnie. A vizsgálati karban a betegek két hetente 10 mg/kg dózisban durvalumab (PD-L1 immunellenőrzőpont-gátló) kezelést kaptak, a másik karban pedig placebót tervezetten egy éven át. 5 éves analízis szerint a progressziómentes túlélés 16,9 hónapnak bizonyult a durvalumab csoportban, míg 5,6 hónapnak a placebó csoportban (HR 0,55). A teljes túlélés tekintetében a durvalumab csoportban 47,5 hónap míg a placebó csoportban 29,1 hónap (HR 0,73), 5 évnél a betegek 42,9% volt életben a durvalumab csoportban, míg a placebó karban 33,4% [203, 208].

12. Metasztatikus nem-kissejtes tüdőrák szisztémás kezelése onkogén mutáció hiányában

Magyarországon évente átlag 10 000–12 000 új tüdőrákos beteget diagnosztizálunk. A betegek kb. 75% a NSCLC-s. A kivizsgált NSCLC-s betegek közel fele a felfedezéskor már inoperálható, metastatikus stádiumú a Korányi Bulletin adatai alapján. A IV. stádiumú nem-kissejtes carcinómás betegekről történő döntéskor az onkoteamnek figyelembe kell venni a daganat szövettani altípusát, vizsgálni kell a gyógyszeresen célozható mutációk jelenlétét. Az adenokarcinómás betegeknél dohányzási szokástól függetlenül a célozható genetikai eltéréseket szükséges kizárni. A laphámsejtes carcinómás betegnél a soha nem dohányzó, vagy fiatal, 50 év alatti betegeknél javasolt a targetálható génterápiák vizsgálata. Amennyiben célzott kezelésre alkalmas genetikai eltérést nem tudunk igazolni a daganat PD-L1 expressziójának ismeretében a beteg általános állapotát, ECOG performans státuszát, társbetegségeit és a beteg preferenciáját is figyelembe véve hozzuk meg a terápiás döntést. [13]

Ajánlás122

A metastatikus NSCLC-s betegek onkológiai kezeléséről multidiszciplináris onkoteam dönt (IV, A) [13].

Ajánlás123

Az immunellenőrzőpont-gátló kezelések (PD-1, PD-L1 gátlók, CTLA 4 gátlók) kontraindikációit mérlegelni szükséges a terápiás terv felállításakor. (IV, A) [13].

Ajánlás124

A szisztémás kezelést minden áttétes NSCLC-s betegnek javasolt felajánlani, akinek az ECOG performans státusza: 0–2 (I, A) [13].

Első vonalas kombinációs kemoimmunterápiás kezelés ECOG: 0–1 performans státuszú metasztatikus NSCLC-s betegeknél PD-L1 expressziótól függetlenül javasolt, ha nem áll fenn immunterápia ellenjavallata. (Megjegyzés: lásd külön magas PD-L1 expressziójú betegek.)

Ajánlás125

Platinaalapú kemoterápia és immunellenőrzőpont-gátló kombináció alkalmazása preferált platinaalapú kettős kemoterápiával szemben (I, A) [13].

Ajánlás126

Laphámsejtes carcinómában szenvedő betegeknél az első vonalas kemoterápia-immunterápia javasolt kombinációi: pembrolizumab-carboplatin-paklitaxel (I, A) vagy a nivolumab-ipilimumab plusz kettő ciklus kombinált kemoterápia (I, A) [13] (XI. melléklet 1.4. pont 11. ÁBRA – A IV. stádiumú tüdő adenokarcinóma kezelésének folyamatábrája immunterápia kontraindikációja nélkül, célozható mutáció hiányában).

Ajánlás127

Nem laphámsejtes, nem-kissejtes carcinómában szenvedő betegeknél az elsővonalbeli kemoterápia immunellenőrzőpont-gátló kezelésekként javasolt: a pembrolizumab-pemetrexed-platina/carboplatin (I, A), az atezolizumab-bevacizumab-paklitaxel-carboplatin (I, A), az atezolizumab-carboplatin-nabpaklitaxel (I, A) vagy a nivolumab-ipilimumab plusz kettő ciklus kemoterápia javasolt (I, A) [13] (XI. melléklet 1.4. pont 12. ÁBRA – A IV. stádiumú tüdő adenokarcinóma kezelésének folyamatábrája immunterápia kontraindikációja esetén, célozható mutáció hiányában).

Ajánlás128

A fenntartó immunterápiás kezelések időtartamát a klinikai hatásosságnak és a tolerálhatóságnak megfelelően szükséges beállítani (IV, A). A törzskönyvi vizsgálatok többségében az immunellenőrzőpont-gátlókat két év időtartamra korlátozták (I, B) [13].

Ajánlás129

A toxicitás kockázata miatt a nivolumab-ipilimumab fenntartó kezelést két év után javasolt abbahagyni (I, A) [13].

Ajánlás130

A bevacizumab tartalmú kombinációk és fenntartó kezelés csak nem laphámsejtes NSCLC-ben adhatók. Minden esetben javasolt mérlegelni a bevacizumab mellékhatásait (vérköpés az anamnézisben, nagyrészt közeli centralis tumor, terápiás anticoagulálás szükségessége) a kezelés elkezdése előtt (I, B) [13].

Ajánlás131

A pemetrexed kombinációban és fenntartó kezelésben is csak nem laphámsejtes nem-kissejtes daganatok kezelésére adható (I, A) [13].

Platinaalapú kettős kemoterápia kombinálása a PD-1/PD-L1gátló (pembrolizumab, nivolumab atezolizumab, durvalumab, cemiplimab) és CTLA4 gátlókkal (ipilimumab, tremelimumab) a leggyakrabban alkalmazott kezelés az újonnan diagnosztizált IV. stádiumú NSCLC-ben szenvedő betegeknél. Több kombinációs kezeléssel sikeresen igazolták a teljes túlélés (OS) javulását a platinabázisú kettős kombinációkhoz képest. Ezekben a törzskönyvi vizsgálatokban platinaalapú kemoterápia hatékonyságát hasonlították össze az immunellenőrzőpont-gátló PD-1/PD-L1 CTLA4 gátlókkal kiegészített kombinált kezelésekkal a laphámsejtes és adenokarcinómás NSCLC-s populációban egyaránt. Az atezolizumab és angiogenesis gátló, bevacizumab kombináció hatékonyságát csak a nem laphámsejtes nem-kissejtes tüdőrákos betegpopulációban alkalmazták. Az immunellenőrzőpont-gátló monoterápia

azoknál a betegeknél lehetséges, akiknél a PD-L1 expresszió (TPS) 50% vagy nagyobb. Az alábbiakban az EMA által befogadott és 2023-ban megjelent legújabb ajánlás [209] alapjául szolgáló törzskönyvi klinikai vizsgálatok eredményeit foglaljuk össze. A vizsgálatokba olyan betegeket választottak be, akiknek a performans státusza 0 vagy 1 volt és nem állt fenn az immunellenőrzőpont-gátló kezelés ellenjavallata. Az immunterápiákkal publikált III. fázisú vizsgálatok mindegyikében kizárták a 2-es ECOG státuszú betegeket, így a gyengébb általános állapotú betegekről adatok csak a II. fázisú vizsgálatok alcsoportelemzéseiből, retrospektív esetsorozatokból és bővített hozzáférési programokból származnak. Általánosságban a túlélés alacsonyabb, mint fázis 3 klinikai vizsgálatokban a 0 és 1-es ECOG státuszú betegek esetén. Kemoterápia és immunterápia kombinált alkalmazásával nincsenek 2-es ECOG státuszú betegekről végzett vizsgálati adatok.

A cemiplimab-platina kettős, durvalumab tremelimumab platina kombináció és a nivolumab ipilimumab (csak 1% feletti TPS esetén) egyelőre csak FDA által befogadott ebben a betegkörben.

Pembrolizumab+ kemoterápia adenokarcinómában

A KEYNOTE 189 vizsgálatban [210] a betegek véletlen besorolás alapján pemtrexed platina kombinációt kaptak vagy pembrolizumabbal vagy placebóval, majd pemtrexed-pembrolizumab vagy pemtrexed-placebo fenntartó kezelésben részesültek. A záró elemzés során 31 hónapos medián követési idő mellett az OS szignifikánsan javult pembrolizumab hozzáadásakor (HR: 0,56, 95%-os CI: 0,460,69), a medián OS (mOS) 22,0 hónap, illetve 10,6 hónap volt. A túlélési előny mindegyik PD-L1 alcsoportban szignifikánsan javult a pemtrexed platina kombinációhoz képest. A vizsgálat alapján standard terápiás javaslat a pemtrexed platina pembrolizumab kombináció a metasztatikus nem laphámsejtes nem-kissejtes tüdőrákos betegeknél.

Atezolizumab-bevacizumab-carboplatin-paclitaxel adenokarcinómában

Az IMpower150 vizsgálatban [211] a betegek véletlen besorolás szerint 3 vizsgálati karban paclitaxel, carboplatin plusz bevacizumabot, vagy pedig azonos kemoterápiát plusz atezolizumabot vagy kemoterápiát plusz atezolizumabot és bevacizumabot is kaptak. (a vizsgálatba EGFR és ALK mutáns betegeket is bevontak, ha a célzott terápiás lehetőségek kimerültek). A záró elemzés időpontjában, legalább 32 hónap követés után az atezolizumab és a bevacizumab hozzáadása szignifikánsan javította a teljes túlélést a kemoterápia plusz bevacizumabhoz képest (HR: 0,80, 95%-os CI: 0,670,95), a medián OS 19,5, illetve 14,7 hónap volt a vad típusú populációban. Az OS nem volt szignifikánsan jobb atezolizumab+kemoterápiás karon, mint bevacizumab+kemoterápia esetén (HR: 0,84, 95%-os CI: 0,711,00). Az IMpower 150 vizsgálat eredményei alapján az atezolizumab-bevacizumab-carboplatin-paclitaxel kombináció terápiás opció a metasztatikus nem laphámsejtes NSCLC-s betegeknél.

Nivolumab-ipilimumab rövidített kemoterápiával

A CheckMate-9LA vizsgálatban [212] a betegek 1:1 randomizáció alapján rövidített kemoterápiás kombinációban (két kezelési ciklus) részesültek nem laphámsejtes NSCLC-ben, mellette nivolumab-ipilimumabot vagy önmagában alkalmazott standard kemoterápiát kaptak. 31 hónapos medián követés mellett az immun kombo kezelés hozzáadása javította a teljes túlélést: az mOS 15,8, illetve 11,0 hónap (HR: 0,72, 95%-os CI: 0,610,86). CheckMate-9LA vizsgálat igazolta, hogy az OS javult mind a laphámsejtes, mind az adenokarcinómás alcsoportban. A kombinált immunterápia hozzáadása a kemoterápiához nagyobb mértékű túlélési előnnyel járt a laphámsejtes carcinomás betegeknél (OS HR laphámsejtes carcinómában 0,63, nem laphámsejtes, nem-kissejtes carcinómában 0,78).

Atezolizumab plusz kemoterápia

Az IMpower130 vizsgálatban [213] a betegeket kemoterápiás karra (carboplatin plusz nab-paclitaxel) vagy kemoterápia + atezolizumab karra randomizálták. Az atezolizumabbal történt kombinálás magasabb teljes túlélést: az mOS 18,6 illetve 13,9 hónap (HR: 0,79, 95%-os CI: 0,640,98, P=0,033) eredményezett.

Laphámsejtes NSCLC elsővonalbeli kemo-immunterápiás kombinációs kezelése

Pembrolizumab plusz kemoterápia laphámsejtes carcinómában

A KEYNOTE-407 vizsgálatban [214] a betegek véletlen besorolás alapján carboplatint és (nab)-paklitaxelt plusz pembrolizumabot vagy placebót kaptak, majd a nem progrediáló betegek pembrolizumab vagy placebo fenntartó kezelésben részesültek. 14 hónap medián követés után a kemoterápia kombinálása pembrolizumabbal javította a túlélést, mOS 17,1, illetve 11,6 hónap (HR: 0,71, 95%-os CI: 0,580,88). Az OS előny kimutatható volt a különböző PD-L1 expresszáló alcsoportokban. A KEYNOTE-407 vizsgálat eredményei alapján az EMA a pembrolizumab plusz

carboplatin és (nab)-paklitaxel kombinációt standard választásként jelöli meg a metasztatizáló, laphámsejtes NSCLCs betegeknél.

Immunterápiák elsővonalbeli kezelés PD-L1 \geq 50%-os betegeknél immunterápia ellenjavallat hiányában

Ajánlás132

Az EMA által befogadott vizsgálatok eredményei alapján a pembrolizumab, a cemiplimab és az atezolizumab a még nem kezelt, metasztatizáló NSCLC-ben, ahol a PD-L1 expresszió 50% vagy feletti a tumorsejteken (vagy 10% az immunsejteken az atezolizumabra vonatkozóan) ajánlott, ha nem áll fenn immunterápia kontraindikációja (I, A) [13].

Ajánlás133

Az immunellenőrzőpont-gátló monoterápia nem ajánlott olyan betegeknek, akiknek a daganatában a PD-L1 expresszió mértéke $<$ 50%, vagy akik soha nem dohányoztak (I, D) [13].

Ajánlás134

Két ciklus kemoterápiával adott nivolumab-ipilimumab kezelés az olyan PS: 0–1 nem-kissejtes tüdőrákos betegeknek javasolt PD-L1 expressziótól függetlenül, ahol a tumortömeg gyors csökkentésére van szükség (I, A) [13].

Ajánlás135

A mono immunterápia időtartamát a klinikai hatásosságnak és a tolerálhatóságnak megfelelően javasolt beállítani (IV, A). A pembrolizumab kezelést 2 évig folytatták a fázis 3 klinikai vizsgálatokban [13].

Pembrolizumab

Az önmagában alkalmazott immunterápia a laphámsejtes és nem laphámsejtes NSCLC esetén is standard kezelés a magas PD-L1 expresszáló metasztatikus jó általános állapotú (PS: 0,1) betegeknél. A klinikai vizsgálatokban az 50%-os PD-L1-et expresszáló tumorsejt aránnyal rendelkező betegek véletlen besorolás szerint monoterápia pembrolizumabot, vagy platina alapú kettős kemoterápiát kaptak [215]. A pembrolizumab jobbnak bizonyult az összes elsődleges hatásossági végpont tekintetében: válaszarány (ORR) (46%, illetve 31%), medián PFS (mPFS) 7,7, illetve 5,5 hónap; HR:0,50, 95%-os CI: 0,39–0,65] és OS (mOS 26,3, illetve 13,4 hónap; HR: 0,62, 95%-os CI: 0,48–0,81). Az 5 éves teljes túlélés szignifikánsan kedvezőbb volt a pembrolizumab alkalmazásakor (32% [95%-os CI: 24,5–39,5]), mint kemoterápiával (16% [95%-os CI: 10,6–23,0]).

Cemiplimab monoterápia

A cemiplimab monoterápiára hasonló eredményeket hozott az EMPOWER-Lung 1 [216] vizsgálatban, a PD-L1 \geq 50% expresszáló tumorsejtaránnyal (TPS) rendelkező betegeknél, platinaalapú kettős kemoterápiával összehasonlítva. 10,8 hónapos medián követés mellett az mOS-t a cemiplimab vonatkozásában még nem érték el, míg 14,2 hónap volt kemoterápiára vonatkozóan (HR: 0,57, 95%-os CI: 0,420,77).

Atezolizumab monoterápia

Az iMpower110 vizsgálatban [217] a PD-L1 \geq 1%-ot expresszáló tumorsejt- vagy immunsejtaránnyal rendelkező betegek véletlen besorolás szerint kaptak atezolizumabot, vagy platinaalapú kemoterápiát. A teljes túlélést hierarchikusan tesztelték a PD-L1-expresszió szerinti alcsoportokban. A magas PD-L1 (50% tumorsejteken vagy 10% immunsejteken) expressziójú betegek alcsoportjában a teljes túlélés folyamatos javulását észlelték atezolizumabbal a teljes túlélés feltáró, frissített elemzésében (31 hónapos medián követési idő): a mOS 20,2 hónap volt az atezolizumab karon, míg 14,7 hónap volt kemoterápiás kombinációval (HR: 0,76, 95%-os CI: 0,54–1,09).

Az összes törzskönyvi vizsgálatban az egészséggel összefüggő életminőség (QoL) stagnált vagy javult immunterápiák alkalmazásakor kemoterápiával összehasonlítva.

Elsővonalas kezelés IV. stádium NSCLC PS: 0–1 PD-L1 \geq 50% immunterápia kontraindikációja nem áll fenn.

Második és többedik vonalbeli kezelés PS: 0–2, immunterápia alkalmazásának ellenjavallatai nélkül**Ajánlás136**

Azoknak a IV. stádiumú NSCLC-s betegeknek, akiknek a betegsége elsővonalbeli immunmonoterápia mellett progrediált, a kemoterápiás ajánlásokat szükséges figyelembe venni. Ezek a kemoterápiás lehetőségek azonosak az immunterápia ellenjavallatával rendelkezők első vonalas kezelési lehetőségeivel (I, A) [13].

Ajánlás137

Azoknak a betegeknek, akiknek a betegsége első vonalas kombinált immunkemoterápia mellett rosszabbodott a kemoterápiás ajánlások megegyeznek azzal a javaslattal, amit második vonalbeli kezelésnek javasolunk azoknak, akik számára az immunterápia ellenjavallt volt első vonalban (I, A) [13].

Ajánlás138

A korábban már kezelt, immunterápiát még nem kapott IV. stádiumú ECOG PS: 0,1-es betegek, akiknél nem áll fenn immunterápia ellenjavallata a három anti-PD-(L) 1 hatóanyag bármelyikét kaphatják: nivolumabot és az atezolizumabot a PD-L1 expressziótól függetlenül (I, A), a pembrolizumabot az EMA törzskönyve szerint csak PD-L1 \geq 1% esetben (I, A) [13].

Második és többedik vonalbeli kezelés PS: 0–2, immunterápia alkalmazásának ellenjavallatai nélkül

A második vonalbeli kezelési stratégiát alapvetően az határozza meg, hogy a beteg milyen első vonalas kezelést kapott. A kezelés folytatásakor a multidiszciplináris onkoteamnek ismét értékelni kell a beteg performans státuszát és az első vonalas kezelés mellékhatásait, a toxicitások mértékét ismerve kell meghozni a döntést a lehetséges kezelésekről. Általánosságban a kemoterápiára való alkalmasságot kell megfontolni a PS: 0–2-es ECOG státuszú betegeknek, akik első vonalas kezelésként kombinált immun kemoterápiát vagy mono immunterápiát kaptak. Előfordulnak olyan esetek, amikor a betegek nem jutottak hozzá vagy nem bizonyultak alkalmasnak elsővonalbeli immunterápiára, vagy kombinált kemo-immunterápiára, ezért platinaalapú kettős kemoterápiát kaptak. Amennyiben második vonalban már alkalmassá váltak immunterápiára, javasolt az anti-PD-(L)1 monoterápia.

Harmadik és többedik vonalbeli kezelés**Ajánlás139**

Az első vagy második vonalban immunterápiával kezelt betegek számára harmadik vonalban és azt követően ajánlott terápia megegyezik azzal, amelyet második vonalban és azon túl ajánlunk olyan betegek számára, akiknek az immunterápia ellenjavallt volt első vonalban (I, A) [13].

Elsővonalbeli kezelés metasztatikus NSCLC-s PS: 0–2 betegeknek az immunkezelés ellenjavallata esetén**Ajánlás140**

Platina kettős kombináció javasolt a jelentős komorbiditással nem rendelkező, megfelelő szervfunkciókkal rendelkező PS: 0–2 betegeknek (I, A) [13].

Ajánlás141

Négy platinabázisú kemoterápiás doublet javasolt, utána fenntartó monoterápia a progresszióig vagy nem tolerálható mellékhatás fellépéséig (I, A). Maximum hat ciklus kombinált kemoterápia adható (IV, B) [13].

Ajánlás142

A PS: 0–2 laphámcarcinomas IV. stádiumú betegeknek platina bázisú gemcitabin, taxan, vinorelbine kombináció adható, amennyiben nincs súlyos komorbiditás (I, A) [13].

Ajánlás143

A nem laphámsejtes nem-kissejtes carcinomas betegeknek pemetrexed v. docetaxel bázisú kezelés javasolt (I, A). A pemetrexed fenntartó kezelés a pemetrexed cisplatin 4 ciklus után javasolt progresszióig v. súlyos mellékhatás fellépéséig (I, A) [13].

Ajánlás144

Carboplatin-paclitaxel-bevacizumab kombináció javasolt az adenokarcinóma esetén, ha nem áll fenn bevacizumab kontraindikációja (I, B) [4].

Ajánlás145

A 3,4-es ECOG performansz státuszú betegek számára a legjobb támogató kezelést (BSC) szükséges felajánlani (III, A) [13].

A platinabázisú kemoterápiás kombinációt a szövettani altípus ismeretében a beteg funkcionális státuszának és a kezelés várható toxicitásainak figyelembevételével választjuk ki. Egy Cochrane-adatbázissal végzett elemzésben, amelyben 10 metaanalízisre alkalmas vizsgálatot dolgoztak fel összesen 3973 beteg bevonásával, nem igazoltak különbséget a carboplatin és a ciszplatin alapú kemoterápia között a teljes túlélés tekintetében. Az eltérő toxicitási profilt is számításba vesszük a kemoterápiás döntés meghozatalakor. A ciszplatin gyakrabban okoz hányingert vagy hányást, a carboplatin adásakor pedig több a beavatkozást igénylő thrombocytopenia és a neurotoxicitás, egyéb hematológiai toxicitás tekintetében nem találtak különbséget. Az alopecia és vesetoxicitás előfordulási gyakorisága is azonos volt. A carboplatin-nab-paclitaxel magasabb terápiás választ eredményez, mint az oldószer alapú paclitaxel-carboplatin, a neurotoxicitás mértéke is csekélyebb. Ezen szempontok alapján a carboplatin-nab-paclitaxel kezelés mérlegelendő kemoterápiás kombináció az előrehaladott NSCLC-s betegeknek. A súlyos alapbetegségekkel rendelkező betegeknek, akiknél magasabb a neurotoxicitás kockázata vagy paclitaxellel szembeni túlérzékenység áll fenn, illetve ellenjavallott a standard paclitaxel premedikáció terápiás opció a nab-paclitaxel.

Laphámsejtes carcinoma elsővonalbeli kezelésére platinabázisú kezeléshez hozzáadott harmadik generációs citotoxikus szer (gemcitabin, vinorelbin, taxánok) ajánlott 0–2-es ECOG PS státuszú betegeknek. Magyarországon a vinorelbint a kedvezőtlenebb hematológiai mellékhatások miatt kevésbé preferáljuk (XI. melléklet 1.4. pont 13. ÁBRA – A IV. stádiumú tüdő laphámrák kezelésének folyamatábrája, immunterápia kontraindikációja nélkül).

Nem laphámsejtes, nem-kissejtes carcinoma elsővonalbeli kezelésre bármilyen kettős platina alapú kemoterápia alkalmazható. Preferálandó a harmadik generációs citotoxikus szerek közül a pemetrexed. A pemetrexed kapcsán csekély, de szignifikáns túlélési előny igazolódott a gemcitabin- vagy docetaxel-alapú kombinációkhoz képest, azonban ez a ciszplatinnal való kombinációra korlátozódott, a carboplatinra nem. A carboplatin és a pemetrexed kombinációja opció lehet azoknál a betegeknek, akik számára a ciszplatin ellenjavallt. Terápiás lehetőség még a kemoterápiás kombináció kiegészítése bevacizumabbal, amely javítja a teljes túlélést paclitaxel-carboplatin kezelésekkel kombinálva az adenokarcinómában szenvedő betegeknek. A bevacizumab indikáció esetén mérlegelni kell a beteg kórelőzményében szereplő vérköpést, a centralis tumor lokalizációt, a daganat nagyságát, illetve a terápiás antikoagulálás szükségességét, mint kontraindikációt.

Fenntartó pemetrexed, illetve bevacizumab kezelésről a 4 ciklus kombinált kemoterápia után a terápiás effektus kiértékelése és az elszennvedett toxicitás ismeretében a beteg preferenciáját figyelembe véve dönt az onkológiai bizottság (XI. melléklet 1.4. pont 14. ÁBRA – IV. stádiumú tüdő laphámrák kezelésének folyamatábrája, immunterápia kontraindikációja esetén.)

Második vonalbeli kezelés immunterápia alkalmazásának ellenjavallata esetén**Ajánlás146**

Másodvonalban pemetrexed vagy docetaxel adható, attól függően, hogy milyen kezelést kapott a beteg első vonalban. A pemetrexed csak adenokarcinómás betegeknek, a docetaxel laphámsejtes típusban is alkalmazható. Mindkét szer adható progresszióig vagy nem tolerálható toxicitásig. A docetaxel mellékhatás spektruma kedvezőtlenebb (I, B) [13].

Ajánlás147

A docetaxel-nintedanib kombináció elsővonalbeli progresszió esetén adható adenokarcinómás betegeknek (II, B) [13].

Ajánlás148

A ramucirumab-docetaxel kombináció az első vonalas kemoterápia mellett progresszió NSCLC-s betegeknek adható (I, B) [13].

Ajánlás149

PS: 0–2, laphámsejtes carcinomás kemoterápiára progrediáló ismeretlen EGFR státuszú v. EGFR vad típusú betegeknek terápiai opció lehet az afatinib (I, C) [13].

A szövettani altípus, a szervműködés és az első vonalas kezelésben már alkalmazott kemoterápia ismeretében választunk újabb kemoterápiát. A monoterápiában alkalmazott docetaxel és pemetrexed (csak nem laphámsejtes, nem-kissejtes carcinoma esetén) alkalmazható. A docetaxel BSC – vel és egyéb kemoterápiákkal is összehasonlítva (TAX 320 vizsgálatban vinorebine, ifosphamid) szignifikáns OS előnnyel járt. A pemetrexed hasonló teljes túlélési előnyt biztosít, kiemelkedően jobb mellékhatás profillal (kevesebb alopecia és neutropenia, gastrointestinalis esemény). A pemetrexed összehasonlítva a docetaxellel a nem laphámsejtes NSCLC-ben nagyobb túlélési előnyt biztosít (9 vs 8,3 hónap HR: 0,78). A docetaxel és pemetrexed esetében is a kezelés időtartamát a kontroll képalkotókon lemért terápiai hatás és a kezelés toxicitása határozza meg. A docetaxel-nintedanib (csak adenocarcinóma esetén) kombinált terápiai lehetőség, ha a beteg előző kemo-immunterápia mellett progrediáló és a performans státusza ECOG: 0–2.

Harmadik vonalbeli és későbbi kezelés immunterápia alkalmazásának ellenjavallata esetén

A harmadik vonalbeli és későbbi kezelést számottevően befolyásolják a korábban alkalmazott kezelések. Ilyen esetekben különösen figyelembe kell venni az ECOG performans státuszt és a megelőzően tapasztalt mellékhatásokat. A lehetséges hatóanyagok egyikét sem vizsgálták prospektív vizsgálatban.

13. Az onkogén-addiktív nem-kissejtes tüdőrákok terápiaja IIIB/IV stádiumban

(XI. melléklet 1.4. pont)

18. ÁBRA – IV. stádiumú nem-kissejtes tüdőrák kezelésének folyamatábrája célozható mutáció esetén,
19. ÁBRA – IV. stádiumú nem-kissejtes tüdőrák kezelésének folyamatábrája EGFR-aktiváló mutáció esetén,
20. ÁBRA – IV. stádiumú nem-kissejtes tüdőrák kezelésének folyamatábrája ALK transzlokáció esetén,
21. ÁBRA – IV. stádiumú nem-kissejtes tüdőrák kezelésének folyamatábrája ROS-1 transzlokáció esetén).

Az onkogén-addiktív nem-kissejtes tüdőrákok (NSCLC) esetében a daganatszövetből igazolható genetikai eltérések – leggyakrabban mutációk vagy génfúziók – kimutatása teremti meg a molekuláris célzott terápia adásának lehetőségét. A legfőbb génhibák az EGFR-mutáció és az ALK transzlokáció, de az elmúlt években számos egyéb genetikai eltérés detektálása esetén is lehetővé vált célzott kezelés alkalmazása [12, 218-225]. Míg korábban kizárólag előrehaladott stádiumban lévő betegeknek alkalmaztak ilyen kezelést, addig napjainkra – az ADAURA vizsgálat kiváló túlélési eredményei alapján – már posztoperatív EGFR-gátlás is a terápiai lehetőségek között szerepel klasszikus EGFR-mutáció megléte esetén [219, 220]. Ez utóbbiról a tüdőrákok adjuváns kezeléséről szóló fejezetben olvashatnak. Az onkogén-addiktív NSCLC kezelésében az ESMO-CPG (European Society for Medical Oncology, Clinical Practice Guidelines) ajánlásai az iránymutatók [12].

A molekuláris diagnózis felállításához lehetőség szerint multigén meghatározás szükséges újgenerációs szekvenálás (NGS = next generation sequencing) segítségével (evidenciaszint: III, A) [12].

EGFR-mutáns NSCLC kezelése**Ajánlás150**

Minden szenzitizáló EGFR-mutációval rendelkező betegnek elsővonalbeli EGFR-TKI-t (Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor) javasolt kapnia, függetlenül a klinikai paraméterektől, beleértve a PS-t (Performance Status), a nemet, a dohányexpozíciót és a szövettani altípust (I, A) [219].

Ajánlás151

Az osimertinib az előnyben részesített elsővonalbeli kezelési lehetőség a klasszikus szenzitizáló EGFR-mutációval (exon 19 deléción vagy exon 21 pontmutáció /L858R/), különösen a központi idegrendszeri áttétekkel rendelkező betegek számára (I, A) [219]. Tünetes agyi áttétek esetén lokális ellátás ilyenkor is mérlegelendő.

Ajánlás152

Az erlotinib, a gefitinib, az afatinib és a dakomitinib további elsővonalbeli, monoterápiás kezelési lehetőségek (erlotinib és gefitinib: I, B) [219].

Ajánlás153

Az afatinib vagy az osimertinib a javasolt kezelési lehetőség azoknak a betegeknek, akik daganata ritka (de nem exon 20 inszerció), szenzitizáló EGFR mutációt hordoz (III, B) [219].

Ajánlás154

Azok a betegek, akiknél csak mérsékelt radiológiai progresszió látható és folyamatos a klinikai haszon, folytathatják az EGFR-TKI kezelést (III, A) [219]. Ezen esetekben azonban onkoteam megerősítés javasolható.

Ajánlás155

Az elsővonalbeli első vagy második generációs EGFR-TKI-kel szembeni rezisztencia esetén a betegeknél javasolt elvégezni az EGFR 20 exon T790M mutációjának jelenlétére vonatkozó vizsgálatot plazma cfDNS-ből és/vagy tumor rebiopsziából (I, A) [219].

Ajánlás156

A T790M rezisztencia mutációval rendelkező betegeknek másodvonalbeli terápiaként osimertinib javasolt (I, A), míg a T790M-negatív betegeket platinaalapú kemoterápiával javasolt kezelni (III, A) [219].

Ajánlás157

Az osimertinibre rezisztens beteg számára elérhetővé javasolt tenni az NGS-szel végzett genomiális elemzést (szövet vagy cfDNS, illetve szövet, ha nem található terápiás célpont a cfDNS-sel) (III, C) [219].

Ajánlás158

Osimertinib kezelés mellett fellépő progresszió esetén platinabázisú kemoterápia a standard kezelési mód (III, A) [219].

Ajánlás159

Javasolt klinikai vizsgálatokba való bevonás, különösen, ha egy célzott rezisztenciamechanizmust azonosítottak (III, B) [219].

Ajánlás160

EGFR-TKI hatástalansága esetén az atezolizumab-bevacizumab-paclitaxel-carboplatin kombináció egy lehetséges terápia a PS 0-1-es betegeknél, akiknél nem ellenjavallt az ICI (immune checkpoint inhibitor) kezelés (III, B) [219].

Ajánlás161

ICI monoterápiák csak EGFR-TKI és kemoterápia utáni progresszió esetén jöhetnek szóba kezelési lehetőségként (IV, C) [219].

ALK transzlokált NSCLC kezelése**Ajánlás162**

Az ALK transzlokáció pozitív daganatban szenvedő betegek elsővonalbeli kezelését alectinibbel, brigatinibbel vagy lorlatinibbel javasolt végezni (I, A). Ezek a kezelési lehetőségek előnyösebbek, mint a crizotinib vagy a ceritinib (I, B) [219].

Ajánlás163

Az alectinib olyan betegek számára is javasolt, akik a crizotinib-kezelés mellett progrediáltak vagy akik nem tolerálják azt (I, A) [219].

Ajánlás164

Crizotinib rezisztencia esetén a brigatinib és a ceritinib további kezelési lehetőségeket jelent (brigatinib: III, A; ceritinib: I, A) [219].

Ajánlás165

Azoknál a betegeknél, akik a második generációs ALK-TKI után progrediálnak, az újabb generációs ALK-gátló lorlatinib egy terápiás lehetőség (III, A) [219].

Ajánlás166

A lorlatinib kezelés progresszióját követően platina-pemetrexed alapú kemoterápiás kombináció adása javasolt (III, A) [219].

Ajánlás167

A lorlatinib kezelés progresszióját követően szóba jöhet atezolizumab-bevacizumab-paclitaxel-carboplatin kezelés (III, B) [219].

ROS1 transzlokált NSCLC kezelése**Ajánlás168**

ROS1 génátrendeződést mutató NSCLC esetén elsővonalbeli kezelésként crizotinib vagy entrectinib javasolt (III, A) [219].

Ajánlás169

Agyi áttétben szenvedő betegeknél az entrectinib, ha elérhető, előnyösebb a crizotinibnél (III, A) [219].

BRAF mutáció pozitív NSCLC kezelése**Ajánlás170**

A BRAF-MEK gátlás dabrafenib-trametinib alkalmazásával javasolt (III, A) [219].

Ajánlás171

Ha a betegek elsővonalbeli kezelésként BRAF-MEK gátlásban részesültek, a második vonalban – nemdohányzóknál – platinaalapú kemoterápia ajánlható immunterápiával vagy anélkül (IV, A). Azoknál a betegeknél, akiknek anamnézisében dohányzás szerepel, mérlegelendő a kemoterápiával vagy anélkül alkalmazott immunterápia, hasonlóképpen, mint nem-onkogén-addiktív, áttétes NSCLC-ben (IV, B) [219].

RET fúzió pozitív NSCLC kezelése**Ajánlás172**

RET fúzió-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegek számára elsővonalbeli terápiaként selpercatinib vagy pralsetinib kezelés javasolt (III, A) [219].

Egyéb onkogén addiktív NSCLC-k kezelése**Ajánlás173**

MET amplifikációban, NTRK génfúzióban, HER2 mutációban és EGFR exon 20 mutációban elsővonalbeli terápiaként platinabázisú kemoterápia javasolt ICI-vel, vagy anélkül (IV, B) [219].

Ajánlás174

MET exon 14 skipping mutáció megléte esetén – ha elsővonalban nem áll rendelkezésre MET-TKI – elsővonalbeli kezelésként platinabázisú kemoterápia javasolt ICI-vel, vagy anélkül (elsővonalban platinabázisú kemoterápia javasolt, ICI-vel vagy anélkül, vagy capmatinib adása (ez akár első-, akár többedvonalban adható (IV, B) [219].

Ajánlás175

NTRK génfúzióban szenvedő NSCLC-s betegek számára larotrectinib vagy entrectinib adása javasolt (III, A) [219].

Ajánlás176

KRAS G12C mutáció pozitív NSCLC esetében javasolt a nem-onkogén-addiktív áttétes NSCLC-re vonatkozó, az ESMO CPG-ben szereplő elsővonalbeli kezelési algoritmusok követése (III, A) [219].

Ajánlás177

KRAS G12C mutáció pozitív NSCLC-ben szenvedő és elsõvonalbeli monoterápiás ICI-n progrediáló betegeknek platinabázisú kemoterápia javasolt (III, A) [219].

Ajánlás178

A sotorasib KRAS G12C mutáció pozitív NSCLC kezelésére javasolt korábbi kemoterápia sikertelensége esetén (I, B) [219].

Ajánlás179

Az amivantamab és a mobocertinib EGFR 20-as exon inszerciós mutációjú NSCLC kezelésére javasolt, ha a korábbi terápia sikertelen volt (III, B) [219].

Speciális betegpopulációk**Ajánlás180**

Onkogén driver mutáció esetén a kezelésre alkalmas, de PS ≥ 2 betegeknek TKI-t javasolt adni (III, A) [219].

Ajánlás181

Onkogén driver mutáció esetén idõs betegeknek TKI-t szükséges adni (II, A) [219].

14. A tüdõdaganat kezelése során kialakult leggyakoribb mellékhatások és kezelésük**Kemoterápia során fellépõ mellékhatások [226-228]**

A citotoxikus szerek nemcsak a daganatos, hanem a gyorsan osztódó egészséges sejtekre is hatnak. A legtöbb mellékhatás ezzel hozható összefüggésbe. A mellékhatások fellépése egyénileg igen változó lehet. Az egyéni érzékenység mellett nagyban függ magától a különbözõ citotoxikus szerektõl. Jelenleg már nemcsak a mellékhatások kezelésére van lehetõség, hanem több esetben azok megelõzésére is.

A leggyakoribb kemoterápia okozta mellékhatásokat a 6. TÁBLÁZAT tartalmazza.

6. TÁBLÁZAT – Kemoterápia okozta mellékhatások [saját szerkesztés]

Mellékhatás	Megelõzés, kezelés
hányinger, hányás	po. vagy parenterális szerotonin receptor antagonist (5HT ₃ RA) neurokinin 1 receptor antagonist (NK1 RA) kortikoszteroid metoclopramide phenothiazine
lázás neutropenia kockázat 20% ↑ kockázat 10–20%	granulocita kolónia stimuláló faktor (G-CSF) filrastim, 5 mcg/tskg pegfilgrastim, 6 mg egyéb rizikó tényezõk figyelembevétele: G-CSF mérlegelése
thrombocytopenia	thrombocyta transzfúzió kemoterápia dózisának csökkentése
palliatív kemoterápia indukálta anémia tünettel Hgb: 10 g/dl alatt vashiányos anaemia	erythropoietin stimuláló ágens (ESA) epoetin alfa darbepoetin vvs transzfúzió iv, vagy per os vaspótlás

Mellékhatás	Megelőzés, kezelés
thrombosis, VTE műtét után	LMWH dalteparin enoxaparin
kemoterápiás kezelés nagy thrombosis rizikóval	LMWH dalteparin enoxaparin
másodlagos megelőzés	NOAC rivaroxaban apixaban dabigatran endoxaban
étvágytalanság	megfelelő összetételű és kalóriájú táplálékbevitel
fogyás	tápszerek megestrol
hasmenés	loperamid folyadékbevitel
mucositis	erősen fűszeres, száraz, forró ételek kerülése lokális antiszeptikumok
vese toxicitás leggyakrabban cisplatin	megfelelő hidratálás a kezelés előtt és után nem megfelelő diuresis esetén forszírozott diuresis dóziscsökkentés cisplatin helyett carboplatin alkalmazása
neurotoxicitás	antiepileptikumok antidepresszánsok antioxidánok vitaminok analgetikumok
alopecia	paróka

Sugárkezelés során fellépő mellékhatások [226-228]

A sugárterápia során fellépő mellékhatások kialakulása függ a leadott dózistól és a kezelés frakcionálásától. A legtöbb mellékhatás a kezelés befejezését követő pár hónapon belül rendeződik. Azonban sugár okozta pneumonitis, illetve fibrosis később is jelentkezhet.

A leggyakoribb sugárkezelés okozta mellékhatásokat a 7. TÁBLÁZAT tartalmazza.

7. TÁBLÁZAT – Sugárterápia okozta mellékhatások [saját szerkesztés]

Mellékhatás	Megelőzés, kezelés
nyelőcsőgyulladás, dysphagia	erősen fűszeres, száraz, forró ételek, alkohol kerülése helyi érzéstelenítők Protonpumpa-gátlók (PPI) tápszerek szisztémás fájdalomcsillapítók
köhögés, fulladás	alapbetegség kezelése, tüneti ellátás
bőrreakció száraz bőr, viszketés	napfény kerülése hidratáló krém

Mellékhatás	Megelőzés, kezelés
kardiális toxicitás	kardiovaszkuláris kockázati tényezők kerülése szív sugárterhelésének csökkentése, kardiológiai konzultáció
pneumonitis: 2–6 hónap sugárfibrosis: 6–12 hónap	kortikoszteroidok tüneti szerek

Kemoradoterápia során fellépő mellékhatások [228]

A mellékhatások hasonlóak, mint a kemoterápiánál és a sugárterápiánál, de kifejezettebbek lehetnek.

Célzott kezelés során fellépő mellékhatások [229, 230]

A célzott kezelés általában nem okoz olyan szisztémás mellékhatást, mint a citotoxikus terápia. A mellékhatás függ a kezelés fajtájától. A kezelések egy része csak kevés, enyhe mellékhatással jár, míg mások több és súlyosabb mellékhatást okozhatnak.

A leggyakoribb célzott kezelések okozta mellékhatásokat a 8. TÁBLÁZAT tartalmazza.

8. TÁBLÁZAT – Célzott kezelések okozta mellékhatások [saját szerkesztés]

Mellékhatás	Megelőzés, kezelés
<i>angiogenesis inhibitorok</i>	
magas vérnyomás	rendszeres RR kontroll antihipertenzív kezelés módosítsa
fáradékonyság	közepes intenzitású testmozgás
hasmenés	loperamide folyadékbevitel
vérzés	súlyos esetben a terápia felfüggesztése a kezelés függ a vérzés helyétől
trombosis	terápia felfüggesztése antikoaguláns kezelés
lassú sebgyógyulás	
<i>EGFR TK gátlók</i>	
bőrelváltozások	napfény kerülése lokális készítmények antihisztamin szteroid
hasmenés	loperamid folyadékbevitel
májenzim-emelkedés	májfunkciós értékek kontrollja súlyos esetben befejezés
ILD kialakulása	ritka, terápia befejezése
<i>ALK gátlók</i>	
látászavar	beteg tájékoztatás!
hányinger	antiemetikum
hasmenés	loperamid folyadékbevitel
székrekedés	rostdús táplálkozás hashajtó
oedema	vízajtó
májenzim-emelkedés	májfunkciós értékek kontrollja súlyos esetben befejezés

Mellékhatás	Megelőzés, kezelés
QT megnyúlás enyhe	dóziscsökkentés
súlyos	terápia befejezés
ILD	terápi befejezés
<i>ROS1 gátlók</i>	
mint ALK gátlóknál	
<i>BRAF gátlók</i>	
láz	lázcsillapító
hányinger	antiemetikum
hasmenés	loperamid folyadékbevitel
fáradékonyság	rendszeres testmozgás
bőrelváltozások	lokális készítmények szteroid
oedema	vízajtó

Immunterápia (Immun checkpoint inhibitor – ICI) során fellépő mellékhatások [226, 227, 229, 231, 232]

Az immunterápia a daganatsejtek által kiváltott, az egészséges sejtek védelmére szolgáló immunszuppressziót gátolva, daganatellenes immunaktivációt eredményeznek. Mivel ez nem szelektív, a mellékhatások az egészséges szövetek elleni autoimmun reakciók formájában jelennek meg. Leggyakrabban az első három hónapban alakulnak ki, de később is jelentkezhetnek. Több szervet is érinthetnek. A mellékhatások korai felismerésével, szupportív ellátással, kortikoszteroid, néha egyéb immunszuppresszív kezeléssel, az immunterápia felfüggesztésével, vagy befejezésével legtöbbször reverzibilisek. Célszerű az immunmediálta mellékhatás jelentkezésekor a mellékhatás típusának megfelelő illetékes szakorossal konzultálni. A szteroid terápia leépítéséhez 4–8 hét szükséges.

A leggyakoribb immunterápia okozta mellékhatásokat a 9. TÁBLÁZAT tartalmazza.

9. TÁBLÁZAT – Immunterápia okozta mellékhatások [saját szerkesztés]

Mellékhatás	Megelőzés, kezelés	
infúziós reakciók enyhe	infúzió leállítása a tünetek megszűnéséig	
mérsékelt	+ premedikáció: acetaminophen, famotidin, dyphenhydramine, esetleg szteroid	
súlyos	ICI befejezése	
hypothyreosis	hormonpótlás tünetek esetén ICI felfüggesztés	IV, A
hyperthyreosis	béta-blokkoló, ritkán carbimasol, szteroid	IV, A
hypophysitis mérsékelt tünetek	0,5–1 mg/tskg prednisolone	IV, A
súlyos tünetek	1 mg/tskg prednisolone lassú csökkentés 5 mg-ig ICI felfüggesztés	IV, A

Mellékhatás	Megelőzés, kezelés	
pneumonitis enyhe, mérsékelt Grade 2	ICI felfüggesztés 1 mg/tskg prednisolone	V, A
súlyos, Grade 3–4	ICI befejezés 2–4 mg/tskg prednisolone	IV, A
nem javul	Infliximab 5 mg/tskg vagy mycophenolate mofetil (MMF) hepatotoxicitás esetén	
Colitis, diarrhoea enyhe Grade 1	per os folyadékbevitel, loperamide	V, A
mérsékelt Grade 2	+0,5–1 mg/tskg prednisolone ICI felfüggesztés	V, A
súlyos Grade 3–4	+1–2 mg/tskg prednisolone Infliximab, MMF ICI befejezése	IV, A
Bőrtünetek Grade 1–2	Bőrpuhítók, tartózkodás a napsugárzástól, lokális szteroid, antihisztamin	
Grade 3	+0,5–1 mg/tskg prednisolone ICI felfüggesztés	IV, B
Grade 4	1–2 mg/tskg prednisolone ICI befejezés	IV, B
Májtoxicitás Grade 1	Májfunkció-ellenőrzés	IV, A
Grade 2	1–2 mg/tskg prednisolone ICI felfüggesztés	V, B
Grade 3–4	+ MMF, tacrolimus ICI befejezés	IV, B
Ritka mellékhatások	Megfelelő szakorvossal történő konzultáció	
Vesetoxicitás	Szteroid, vagy egyéb immunszuppresszív szer adása	
Kardiotoxicitás	Súlyosságtól függően ICI-felfüggesztés, vagy -befejezés	
Neurológiai toxicitás		
Athralgia		
Polymyalgia		
Myositis		

15. Palliatív orvosi ajánlások

Hazai helyzet

Európai becslések szerint a daganatos betegségekben szenvedők legalább 20%-ának és a nem daganatos betegek 5%-ának palliatív szakellátásra van szüksége legalább az élete utolsó évében [10]. Magyarországon 2020-ban összesen 141 002-en haltak meg, közülük 31 623 fő daganatos megbetegedésben. Évente átlagosan 70 000–80 000 az új daganatos megbetegedések száma Magyarországon, és évente 31 000–33 000 ember hal meg daganatos megbetegedésben.

A hazánkban működő, 96 hospice szolgáltató (24 fekvőbeteg-ellátó intézmény (386 ágy), 65 otthoni ellátást végző csoport, 3 hospice mobil team – kórházi támogató csoport, 4 palliatív járóbeteg szakellátás) 2020-ban 11 931 beteget látott el, az ellátottak 79,5%-a valamilyen daganatos betegségben szenvedett.

A hospice- és palliatív ellátás az előrehaladott állapotú daganatos betegek komplex ellátását, életminőségének javítását jelenti. Komplexitása miatt sokrétű: orvosi, ápolói, pszichoszociális és spirituális ellátási feladatokat tartalmaz.

Ajánlás 182

A daganatos beteg fájdalmát a lehető legmagasabb szinten indokolt kezelni, amely alatt a következők értendők (II, A) [26]

- **A daganatos beteg fájdalmát minden vizit alkalmával fel kell mérni, és a mért értéket rögzíteni szükséges.**
- **A beteg különböző fájdalmait külön szükséges felmérni és kezelni.**
- **A fájdalom felméréséhez fájdalom felmérő skálát célszerű használni.**
- **Törekedni kell a fájdalom típusának meghatározására.**
- **A fájdalom felmérésénél, annak érzelmi, szociális és spirituális komponenseit is elemezni szükséges.**
- **A daganatos fájdalomra fájdalomcsillapítók rendszeres adása javasolt.**
- **Opioidok adása mellett az adjuváns és nem opioid szerek együttes adása javasolt a meghatározott fájdalomtípus alapján.**
- **Gyenge fájdalom esetén (numerikus skálán <3) nem opioid és adjuváns szerek használata javasolt.**
- **Közepes (numerikus skálán 4–6 közötti) fájdalmakra gyenge opioid, nem opioid és adjuváns szerek használata javasolt.**
- **Erős fájdalmak esetén (numerikus skálán >7) kis dózisú erős opioid felfelé titrálása azonnal megkezdhető.**
- **Erős fájdalmak esetén az elsőként választandó szer lehetőség szerint orális opioid legyen.**
- **Az opioid alkalmazásával együtt laxatívum alkalmazása is szükséges.**
- **Neuropathiás fájdalomra opioidok adása mellett adjuváns szerként triciklikus antidepresszáns vagy antikonvulzív szerek adása javasolt.**
- **Áttörő fájdalmak kezelésére a bázis opioid mellé kiegészítő fájdalomcsillapító adása szükséges.**
- **Amennyiben 24 órán belül 3 fájdalom epizód jelentkezik, a beteg bázis opioid gyógyszerét szükséges emelni.**

Ajánlás183

Anorexia-cachexia szindróma esetén keresni és kezelni szükséges a reverzibilis okokat, amelyek a kórképet súlyosbíthatják. A nem gyógyszeres kezelésekre is nagy hangsúlyt javasolt fektetni, beleértve a család tájékoztatását (II, A) [26].

Ajánlás184

A hányáscsillapítás során antiemetikum rendszeres adása szükséges (II, A) [26].

- A hányingerre, hányásra rá kell kérdezni minden vizit alkalmával.
- Keressük és kezeljük a hányinger, hányás reverzibilis okait.
- A megfelelő szájhygiéniáról való tájékoztatás és betegedukáció elengedhetetlen.
- Törekedjünk a hányás okspecifikus kezelésére.
- Amennyiben a hányás kifejezett, alternatív beviteli módokat válasszunk a gyógyszerek biztonságos beadására (rectalis, subcutan).
- A hányáscsillapítás során – amíg a kiváltó ok fennáll – az antiemetikum rendszeres adása szükséges.

Ajánlás185

Dyspnoe esetén törekedni szükséges a dyspnoe okának felderítésére, amennyiben reverzibilis, annak maximális kezelésére (II, A) [26].

- Az opioidok megfelelő körültekintéssel biztonságosan alkalmazhatók a nehézlégzés csökkentésére.
- Kis dózisú opioid (morphine) opioid-naív betegnek is adható dyspnoe enyhítésére.

Ajánlás186

A zavartság reverzibilis okait keresni és kezelni javasolt (II, A) [26].

- Hypoaktív delírium felismerése és kezelése szükséges.
- A terminális delírium a klinikai kép és a beteg általános állapota alapján kezelendő.
- A zavartság lényegéről a beteg és a hozzátartozó tájékoztatása, valamint pszichés támogatásuk szükséges.

Ajánlás187**Haldokló beteg masszív vérzésekor a beteget szedálni szükséges (II, A) [26].**

A beteg és a hozzátartozó tájékoztatása szükséges a fenyegető vérzés lehetőségéről, annak esetleges fatális kimeneteléről.

Ajánlás188**A terápiarezisztens hányás, aluszékonyság, zavartság esetén szérum kalciumszint meghatározása szükséges (II, A) [26].****Ajánlás189****Az epilepsziás görcsök kezelését a roham etiológiájának megfelelően ajánlott megválasztani (II, A) [26].** Agyi áttétes betegeknél lezajlott convulziót követően indítunk antiepileptikus kezelést.**Ajánlás190****A végső órákban a gyógyszerelést redukálni szükséges, és csak az úgynevezett „utolsó négy” szer adását nem szabad felfüggeszteni (III, A) [26].**

Az utolsó négy gyógyszer:

- A fájdalomcsillapítást mindvégig folytatni kell, míg a beteg él.
- Agitáció esetén midazolam adandó.
- Hányinger-hányás csökkentésére haloperidol vagy levomepromazin adandó.
- A hörgő secretio csökkentésére hioszcin-butilbromid vagy atropin adandó.

Ajánlás191**Amennyiben nem krízishelyzetről van szó, a palliatív szedáció bevezetése a páciens által már korábban kinyilvánított előzetes rendelkezés szerint történjen (II, A) [26].****Ajánlás192****A palliatív ellátásban biztosítani szükséges a fizioterápiás, ellátás lehetőségét (gyógytorna, mobilizálás), amelynek célja javítani a beteg szomatikus funkcióit, önellátását, csökkenteni kiszolgáltatottságát és segíteni az állapotához való alkalmazkodását (II, A) [26].****Ajánlás193****Minden palliatív ellátást igénylő betegnél szükséges a táplálkozási anamnézis felvétele és táplálási terv elkészítése, szükség esetén dietetikus bevonásával (II, A) [26].****Az ellátásba kerülés folyamata és pszichoszociális ajánlások**

(XI. melléklet 1.4. pont 15. ÁBRA – A hospice-ellátásba bekerülés folyamata, 16. ÁBRA – A pszichoszociális ellátás folyamata)

Ajánlás194**A pszichoszociális támogatás során mentálhigiénés szakemberek bevonásával biztosítani javasolt az előrehaladott állapotú beteg és családtagjai számára a következőket (II, A) [26].**

- Kommunikáció fejlesztése a családtagok között, családi kapcsolatok javítása.
- Pszichoszociális életminőség javítása.
- Aktivitás fenntartása.
- Negatív érzelmek normálisként való elfogadása és mérséklése.
- Életmérleg készítése.

Ajánlás195**A pszichoszociális státusz szűrése, különös tekintettel arra, hogy a distressz szintjének mérése és monitorozása kerüljön be a pulzus, légzés, hőmérséklet, vérnyomás és fájdalom mérése mellé a hospice-betegek első vizsgálatába és az utánkövetéses vizsgálatokba is (II, A) [26].**

Ajánlás196

A munkahelynek biztosítania javasolt a palliatív ellátásban dolgozó személyzet számára a fizikai és pszichés regenerálódás lehetőségét, a képzést, továbbképzést (például: esetmegbeszélő csoport, Bálint-csoport, kommunikációs tréning, kiégés elleni tréning, egyéni konzultáció) és a szupervíziót (II, A) [26].

Ajánlás197

Az onkológusoknak integrálniuk szükséges a palliatív ellátást az általános onkológiai ellátásba. Az életminőség és a túlélés javítása érdekében fontolóra javasolt venni a korai konzultációt/együttműködést a palliatív ellátással foglalkozó szakemberrel/hospice-palliatív teammel (II, A) [26].

10. TÁBLÁZAT – A hospice-palliatív ellátás pszichoszociális vonatkozásai [26]

Tünet	Pszichoszociális ajánlás	Kompetencia	A team tagjai
Tünetmentesség (minden betegnél elvégzendő)	szűrés	kérdőív, javasolt: distresshőmérő, problémalista	koordinátor, ápoló, orvos, pszichoszociális szakember
	monitorozás	önálló	összes teamtag, aki a beteggel és családjával foglalkozik
	korábbi pszichológiai, pszichiátriai anamnézis, pszichoszociális rizikófaktorok szűrése	önálló	koordinátor, ápolók, orvos, pszichoszociális szakember
Distressz	felismerés, teamen belüli informálás, dokumentálás	önálló	összes teamtag, aki a beteggel és családjával foglalkozik
	verbális megnyugtató, támogató kommunikáció	önálló, függő	orvos, szakellátók, szociális munkás, önkéntes
	rizikófaktorok monitorozása, pszichés vezetés	önálló	pszichoszociális szakember, orvos
	folyamatos monitorozás, teamen belüli informálás, dokumentáció	önálló	összes teamtag, aki a beteggel és családjával foglalkozik
Enyhe pszichés tünetek, például: szorongás, depresszív tünetek, alkalmazkodási zavarok	felismerés, teamen belüli informálás, dokumentálás	önálló	összes teamtag, aki a beteggel és családjával foglalkozik
	támogató kommunikáció, általános érzelmi támogatás	önálló, függő	szakellátás, önkéntes
	rizikófaktorok monitorozása, általános érzelmi támogatás, hatékony tájékoztatás, szakemberhez irányítás	önálló	orvos
	rizikófaktorok monitorozása, pszichés vezetés, kezelés	önálló	pszichoszociális szakember
	folyamatos monitorozás, teamen belüli informálás, dokumentáció	önálló	összes teamtag, aki a beteggel és családjával foglalkozik

Tünet	Pszichoszociális ajánlás	Kompetencia	A team tagjai
Közepes, súlyos pszichés tünetek, például: szorongás, depresszív tünetek, alkalmazkodási zavarok	felismerés, teamen belüli informálás, dokumentálás	önálló	összes teamtag, aki a beteggel és családjával foglalkozik
	támogató kommunikáció, általános érzelmi támogatás	önálló, függő	szakellátás, önkéntes
	rizikófaktorok monitorozása, általános érzelmi támogatás, hatékony tájékoztatás, szakemberhez irányítás, gyógyszeres terápia	önálló függő	orvos
	rizikófaktorok monitorozása, pszichés vezetés, kezelés, gyógyszeres terápia	önálló	pszichoszociális szakember, pszichiáter!
	folyamatos monitorozás, teamen belüli informálás, dokumentáció	önálló	összes teamtag, aki a beteggel és családjával foglalkozik
Gyász	felismerés, teamen belüli informálás, dokumentálás, támogató kommunikáció, általános érzelmi támogatás, kapcsolat lezárása	önálló	összes teamtag, aki a beteg családjával foglalkozik
Normális gyász	gyásztámogatás	önálló	gyásztanácsadó, pszichoszociális szakember
Komplikált gyász	pszichés vezetés, kezelés, gyógyszeres terápia	önálló	pszichoszociális szakember, pszichiáter

16. Bronchológiai palliáció

Előrehaladott NSCLC centrális terjedése fulladást okozó nagylégúti szűkületet vagy elzáródást, retenciós gyulladást, illetve vérköpést okozhat. A légúti szűkület felosztható intraluminális (a tumor elsősorban a hörgőlumenen belül helyezkedik el), extraluminális (a tumor a hörgőkön kívül van, és a szűkületet külső kompresszió okozza) és vegyes típusra, ami a fenti két forma kombinációja.

A választandó endobronchiális beavatkozás a beteg performance státuszától és a szűkület típusától függően lehet mechanikus tumoreltávolítás, elektrokauter kezelés, cryoabláció, argon plazma koaguláció, fotodinámiai kezelés, intrabronchiális brachyterápia, stentbeültetés. [233]

Tüdőtumor okozta nagy volumenű légúti vérzés esetén a légútbiztosítás endotracheális tubus behelyezésével történhet. Ezt követően, illetve enyhébb vérzés esetén elsődlegesen bronchosopia ajánlott a vérzésforrás azonosítására, majd lehetőség szerint endoscopos vérzéscsillapításra (argon plazma coaguláció elektrokauter kezelés stb.).

Amennyiben ez sikertelen akkor, a bronchiális artériák embolizációja megfontolandó.

Tüneteket okozó vena cava superior kompresszió esetén intravasculáris stent behelyezése hasznos lehet.

Ajánlás198

Tüneteket okozó nagylégúti obstrukció, vagy obstrukció mögötti infekció esetén az endoszkópos mechanikus tumorkisebbités, elektrokauter kezelés, cryoabláció, vagy stentbehelyezés hasznos lehet (III, C) [13].

Ajánlás199

A vérköpés diagnosztikájában és kezelésében az endoscopos módszerek alkalmazása szükséges lehet (III, C) [13].

Ajánlás200

Vena cava superior kompresszió esetén intravasculáris stent behelyezése hasznos lehet (III, B) [13].

17. A tüdőrákos betegek követése, betegutak, folyamatábrák [12, 13, 234]

A nem-kissejtes tüdőrák követése IA–IIIA stádiumban, kuratív intencióval történt kezelés után

Ajánlás201

3 évig 6 havonta történő stádium meghatározó vizsgálatsorozat javasolt, amely a következőket tartalmazza: kórtörténet, fizikális vizsgálat, kontrasztanyaggal elvégzett mellkasi és hasi CT-vizsgálat, szükség esetén FDG PET-CT vizsgálat (III, B). Ezt követően a kontrollvizsgálatok száma személyre szabottan határozható meg (V, B) [10].

Ajánlás202

FDG-PET CT 6 havonta mérlegelhető, amennyiben a kuratív ellátás sztereotaktikus ablatív radioterápiával történt (SABR) (III, B) [10].

A nem-kissejtes tüdőrákon (NSCLC) átesett, radikális kuratív kezelést kapott betegek követése az alábbiakat tartalmazza: a kezelés szövődményeinek aktív kutatása, továbbá a korábbi tüdődaganat relapszusának vagy második tüdődaganat megjelenésének detektálása. A betegek rendszeres multidiszciplináris onkoteam általi vizsgálata javasolt. Minden dohányzó NSCLC-ben szenvedő beteg számára javasolt a dohányzásról való leszokás támogatás felajánlása.

A nem-kissejtes tüdőrák követése IIIB–IV stádiumban, továbbá IIIA stádiumban immunterápia után

Ajánlás203

6–12 hetente történő követés javasolt, amennyiben van a beteg számára hatékony következő vonalbeli terápiás lehetőség (IV, B).

A követő vizsgálatsorozat a következőket tartalmazza: kórtörténet, fizikális vizsgálat, kontrasztanyaggal elvégzett mellkasi és hasi CT-vizsgálat, szükség esetén FDG PET-CT vizsgálat [13].

Ajánlás204

Az immunterápiát tervezetten befejező betegek esetében a követő vizsgálatsorozat 3 havonta történjék meg. Ez az időtartam 5 év után személyre szabottan növelhető (IV, B) [13].

Ebben a betegcsoportban a betegek profitálnak a pszichológiai segítség felajánlásából, továbbá minden dohányzó NSCLC-ben szenvedő beteg számára javasolt a dohányzásról való leszokás támogatás felajánlása.

11. TÁBLÁZAT – A nem-kissejtes tüdőrák diagnosztikájában használatos módszerek [12, 13, 234].

Paraméter/Vizsgálat/ Diagnosztikus eszköz	Feltétlenül szükséges/Kötelező	Lehetőség
Általános	Anamnézis* Fizikális vizsgálat* Komorbiditások felmérése Performansz státusz	
Képkeltő vizsgálat	Mellkas röntgen Mellkas CT*	Csont szcintigráfia Kontrasztos koponya CT Mellkas PET-CT* Agykoponya MR†

Paraméter/Vizsgálat/ Diagnosztikus eszköz	Feltétlenül szükséges/Kötelező	Lehetőség
Laboratóriumi vizsgálat	Vérkép Vesefunkció Májenzimek	
Kardiorespiratorikus funkció	FVC, FEV ₁ , DLCO EKG Ha indikált: CPET	Ejekciós frakció, CAG (coronarographia)
Szövetteni mintavétel	Bronchosopia±,§ vagy Transtoracalis képvezérelt biopszia	TBNA/EBUS/EUS mediastinalis terimből* Mediastinoscopia

* Klinikai stádium meghatározásához szükséges vizsgálatok.

† Agyi metasztázisok kiszűrése céljából MR-vizsgálat megfontolandó olyan betegeknél, ahol kuratív terápia felmerül.

‡ A tumor helyzetétől és méretétől függően biopszia/aspiráció/kefecitológia/öblítés.

§ Bronchosopia általában elégséges az NSCLC diagnózishoz, azonban nem mindig teszi lehetővé a további klasszifikációt.

Ajánlások összefoglalása a nem-kissejtes tüdőrák IA–IIIA stádiuma esetén [12]

Ajánlás205

III klinikai stádiumban kezelés előtti szövettani diagnózis javasolt bármely kuratív kezelést megelőzően [10].

Ajánlás206

PET-CT pozitív SPN szövettan nélkül műthető (I, B) [10].

Ajánlás207

Bronchosopia a javasolt vizsgálat a centrálisan lokalizált, I–III stádiumú tumorok patológiai diagnózisához (III, A) [10]

Ajánlás208

A NOS patológiai klasszifikációt csak olyan esetekben javasolt használni, amelyekben nincs lehetőség elégséges szövettani minta nyérésére a további klasszifikációhoz (V, A) [10].

Ajánlás209

A WHO által meghatározott adenokarcinóma szubtypusok klasszifikációját javasolt használni (III, A) [10].

Ajánlás210

A nem-kalcifikált pulmonalis nodulusok diagnosztikus megközelítése a meglévő standard irányelveket szükséges alapul venni (III, A) [10].

18. Tüdőrák-rehabilitáció a tüdőrák szakmai ajánláshoz

Ajánlás211

FEV₁ és a DL_{CO} >80ref% értéknél nincs funkcionális limitáció, amennyiben 25ref%<FEV₁, DL_{CO}<75ref% kardiopulmonális tesztet (CPET) indokolt végezni és ha a VO₂/kg<10 ml/kg/min. a maximális terhelési szint mellett a műtét kontraindikált vagy preoperatív rehabilitációt javasolt ajánlani (III, A) [10, 131].

A tüdőrák gyakran szövődik krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)-vel vagy restriktív légzőszavarokkal (leggyakrabban intersticiális tüdőbetegség), így a műthetőséget a funkcionális limitáció korlátozza. Az Európai Tüdőgyógyász Társaság (ERS)/Európai Mellkasebészek Társasága (ESTS) és az Orvosi Onkológia Európai Társasága (ESMO) onkológiai irányelv alapján is a műthetőség megítélése szempontjából a FEV₁ és a D_{lco} értéket vegyük figyelembe [10, 131]. FEV₁ és a DL_{CO} >80ref% értéknél nincs funkcionális limitáció, amennyiben 25ref%<FEV₁, DL_{CO}<75ref% maximális kardiopulmonális tesztet (CPET) kell végezni folyamatosan, egyenletesen emelkedő teljesítmény (ramp) formájában és a maximális terhelés mellett mért specifikus aerob kapacitás (VO₂/kg) értékét kell

figyelembe venni. Ha $VO_2/kg < 10$ ml/kg/min. a maximális terhelési szint mellett akkor a műtét kontraindikált vagy preoperatív rehabilitációt kell ajánlani a betegnek. [10, 131].

Nem ajánlás szintű megállapítások, amelyeket egyre több klinikai adat bizonyít:

A praeeoperatív, a posztoperatív és a perioperatív (műtét előtti és utáni) rehabilitáció egyaránt javítja a légzésmechanikát, mellkasi kinematikát, a légzőizom és perifériás izmok anyagcseréjét, állóképességét és erőkifejtő képességét, kedvező szív- és érrendszeri választ eredményez. Összességében növeli a fizikai teljesítőképességet, csökkenti a nehézlégzést és javítja az életminőséget [235, 236]. A kemoterápiás kezelés közben meg kell találni a légzésrehabilitáció kedvező időzítését, amely a nadír időszakot nem szabad, hogy magában foglalja. A légzésrehabilitációs programnak magában kell foglalnia a légzőtornát, kontrollált légzési technikák megtanulását, mellkasmobilizációt és egyénre szabott tréningprogramokat. A mellkasi fizioterápiás eszközök közül az expectoratiót elősegítő eszközök (például Shaker deluxe flutter) és a légzőizom-erősítő eszköz (például Powerbreathe) kedvező élettani hatást tud kiváltani. A tüdőrák aktív onkológiai kezelése mellett alkalmazott légzésrehabilitációs kezelés csökkenti a nehézlégzést, javítja az életminőséget és felmerül túlélést növelő hatása is [237].

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

Tüdőbetegség gyanúja esetén a háziorvos kivizsgálásra a tüdőbeteg-gondozó intézetbe utalja a páciens. Tüdődaganatra utaló diagnosztikai eredmények birtokában a tüdőbeteg-gondozó intézet további kivizsgálást kezdeményez tüdőgyógyászati szakintézményben. A tüdődaganatos beteg ellátása és innovatív gyógyszeres kezelése tüdődaganatok kezelésére szakosodott centrumokban történik. A terápiás döntéshozatal előtt kötelező az onkoteam bemutatás.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

Tüdődaganatos beteg ellátásának feltétele, hogy adottak vagy hozzáférhetőek legyenek a komplex tüdődaganat-kezelés feltételei.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

A beteget tájékoztatni kell a betegsége természetéről, a kezelés várható hatásairól és mellékhatásairól, valamint a kezelés elmaradásának következményeiről, a beteg szocioökonómiai, illetve edukációs státuszának megfelelően. A beteg által kijelölt személyeknek a fentiekről tájékoztatás adható. Kívánatos a betegek kezelésébe klinikai, vagy egészség szakpszichológus bevonása.

1.4. Egyéb feltételek

Nincsenek.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

A tünetekről és kockázati tényezőkről szóló betegedukációs anyag:

A tünetekről és kockázati tényezőkről szóló betegedukációs anyag: <https://leleketegyeselet.hu/vizsgaltasd-ki-magad/>

A szűrésről, a diagnosztikus vizsgálatokról, a stageing értelmezéséről, illetve az új innovatív terápiákhoz kapcsolódó biomarker tesztelésről szóló kiadványok: <https://leleketegyeselet.hu/tudorak/#szures>

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

1. Molekuláris patológiai vizsgálatkérő lap [238, 239]

2.3. Táblázatok

1. TÁBLÁZAT – A nem-kissejtes tüdődaganatok típusai

2. TÁBLÁZAT – Tüdő nem-kissejtes carcinomák FDA által jóváhagyott célzott terápiás gyógyszereinek prediktív markerei

3. TÁBLÁZAT – A génfúziók vizsgálatára alkalmas vizsgálatok legfontosabb jellemzői

4. TÁBLÁZAT – A TNM kategóriák

5. TÁBLÁZAT – A TNM beosztás (Az International Association for the Study of Lung Cancer 2015 nyomán)

6. TÁBLÁZAT – Kemoterápia okozta mellékhatások

7. TÁBLÁZAT – Sugárterápia okozta mellékhatások
8. TÁBLÁZAT – Célzott kezelések okozta mellékhatások
9. TÁBLÁZAT – Immunterápia okozta mellékhatások
10. TÁBLÁZAT – A hospice-palliatív ellátás pszichoszociális vonatkozásai
11. TÁBLÁZAT – A nem-kissejtes tüdőrák diagnosztikájában használatos módszerek

2.4. Algoritmusok (ábrák)

1. ÁBRA – HeLP3 adatok – 2011 és 2016 között diagnosztizált új tüdőrákos betegek száma és a 2009-től tüdőrákos betegként diagnosztizált populáció éves halálózása
2. ÁBRA – A tüdődaganat nemek szerint számolt korstandardizált incidenciája [standard: ESP 2013] Magyarországon 2011 és 2016 között
3. ÁBRA – Ferlay 2012-es publikációjában közölt európai országok tüdőrák incidenciáratája férfiak [A] és nők [B] esetében feltüntetve Ferlay által kalkulált magyar eredményeket és a NEAK adatbázisa alapján mért valós előfordulási rátákat
4. ÁBRA – ACCP SPN algoritmus
5. ÁBRA – Locoregionális nodalis staging algoritmus
6. ÁBRA – Lokoregionális nyirokcsomó stádium meghatározás nem metasztatikus NSCLC esetén
7. ÁBRA – Kezelési ajánlások lokoregionális NSCLC-vel diagnosztizált betegek számára, képalkotó vizsgálatok és invazív nyirokcsomó stádium meghatározás, valamint multidiszciplináris szemlélet alapján
8. ÁBRA – Preoperatív légzésfunkcióbéli értékelés folyamatábrája
9. ÁBRA – I-es stádiumú tüdőrákos betegek esetén, akiknél emfizéma miatt csökken légzésfunkciót tapasztalunk
10. ÁBRA – A korai tüdőrák kezelése
11. ÁBRA – A IV. stádiumú tüdő adenokarcinóma kezelésének folyamatábrája immunterápia kontraindikációja nélkül, célozható mutáció hiányában
12. ÁBRA – A IV. stádiumú tüdő adenokarcinóma kezelésének folyamatábrája immunterápia kontraindikációja esetén, célozható mutáció hiányában
13. ÁBRA – A IV. stádiumú tüdő laphámrák kezelésének folyamatábrája, immunterápia kontraindikációja nélkül
14. ÁBRA – IV. stádiumú tüdő laphámrák kezelésének folyamatábrája, immunterápia kontraindikációja esetén
15. ÁBRA – A hospice-ellátásba bekerülés folyamata
16. ÁBRA – A pszichoszociális ellátás folyamata
17. ÁBRA – A nem-kissejtes tüdőrák diagnosztikus folyamatábrája
18. ÁBRA – IV. stádiumú nem-kissejtes tüdőrák kezelésének folyamatábrája célozható mutáció esetén
19. ÁBRA – IV. stádiumú nem-kissejtes tüdőrák kezelésének folyamatábrája EGFR aktiváló mutáció esetén
20. ÁBRA – IV. stádiumú nem-kissejtes tüdőrák kezelésének folyamatábrája ALK transzlokáció esetén
21. ÁBRA – IV. stádiumú nem-kissejtes tüdőrák kezelésének folyamatábrája ROS-1 transzlokáció esetén
22. ÁBRA – IV. stádiumú nem-kissejtes tüdőrák kezelésének folyamatábrája BRAF-V600 mutáció esetén

2.5. Egyéb dokumentum

Nem készült.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

Külső indikátor:

Ajánlás4

Egyéb módszerek (mellkasröntgen, sputumcytológia, biomarkerek) szűrésre nem javasoltak (I, C) [10].

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: Szervezett rizikócsoporthoz LDCT szűrésben kiemelt új betegek aránya az összes újonnan a diagnosztizált NSCLC-s beteghez viszonyítva.

Ajánlás10

Nem-kissejtes metasztatizáló tüdődaganatok driver mutációval kivizsgálása során [12]:

- **A májat és a mellékveséket is magában foglaló kontrasztanyag CT-vizsgálat szükséges a mellkas-felhási régióról (IV, A).**
- **A központi idegrendszer képalkotása neurológiai tünetek esetén szükséges (IV, A), de a staging kiegészíthető koponya MR-, esetleg CT-vizsgálattal – amennyiben elérhető kontrasztos koponya MR javasolt minden betegnek (IV, B).**

- Csontmetasztázisok esetén az alapvizsgálatok egészüljenek ki csontszcintigráfiával (IV, B), vagy PET/CT-vel (III, B).
- Oligometasztázist adó betegség gyanúja esetén történjen koponyavizsgálat és PET/CT (IV, A), oligometasztázis esetén javasolt annak citológiai vagy szövettani igazolása (IV, A).
- A staging a TNM. 8. kiadása alapján történjen (IV, A).
- A terápia első 8–12 hete után, lehetőség szerint a léziók kimutatásához használt képalkotót alkalmazzuk kontrollként (IV, B). Ugyanakkor PET/CT kontroll a módszer relatíve alacsonyabb specificitása miatt nem javasolt (IV, C). A terápiás effektus hosszútávú radiológiai követése még nem tisztázott, 8–12 hetenként képalkotó vizsgálat a klinikum függvényében megfontolandó (IV, C). A terápia hatásosságának megítélésére a RECIST 1.1 rendszer javasolt (IV, A). A RECIST klinikai relevanciája ugyanakkor kérdéses, hiszen a betegek RECIST 1.1 szerinti progresszió után is TKI váltás nélkül is terápiás előnyt élvezhetnek (III, A).

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: Kuratív terápia lehetősége esetén a staging jelleggel készített PET/CT + koponya MR használatának aránya a kontrasztos staging 4 régiós vizsgálatához viszonyítva.

Ajánlás27

Az endobronchiális ultrahang (EBUS) és/vagy endoszkópos ultrahang (EUS) vezérelte transzbronchiális biopszia mind diagnosztikus célból, mind a pontos stagingmeghatározás céljából alkalmas a mediastinalis nyirokcsomókból való mintavételre (IV, A) [13].

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: az egyes bronchológiai vizsgálóhelyeken az összes vizsgálat hány százalékában történik konvencionális és ultrahang vezérelt transzbronchiális nyirokcsomóbiopszia (cTBNA, illetve EBUSTBNA).

Ajánlás33

Az NSCLC stádiumbeosztásának és regisztrációjának alapja a TNM rendszer 9. kiadása (I, A) [125].

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: valamennyi, a multiszciplináris teamen bemutatott beteg stagingje a TNM 9 alapján történjen meg.

Ajánlás38

Azon betegek esetében, akiknél a CT- vagy PET CT-felvételeken gyanítható mediasztinalis nyirokcsomó-metasztázis ábrázolódik, a nyirokcsomók pathológiai verifikációja javasolt (I, A) [132, 133].

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: CT- vagy PET CT-felvételeken gyanítható mediasztinalis nyirokcsomó-metasztázisok esetén hány százalékban történik szövettani verifikáció.

Ajánlás39

A CT-, PET C -felvételen ábrázolódó áttét gyanús nyirokcsomók szövettani kivizsgálása során lehetőség szerint az elsődleges választandó mintavételi módszer a TBNA, az EBUS. Az EBUS és/vagy EUS alatt végzett túaspiráció részesítendő előnyben a patológiai megerősítéshez (I, A) [133, 134].

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: Az elvégzett mintavételek (TBNA, EBUS, EUS) amennyiben negatív eredményt adnak, és műtét történik, a műtétet követően hány százalékban igazolódik áttét.

Ajánlás57

A kezelés megkezdése előtti hat héten belül (ideális esetben négy héten belül) erősen ajánlott FDG-PET-CT vizsgálat elvégzése minden olyan betegnél, aki kuratív célú sugárterápiában részesült. Hat héten túl a vizsgálat ismétlése megfontolandó. (II, A) [131, 148].

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: Definitív dóziszú, 6–7 hetes sugárkezelés vagy radiokemoterápia előtt 6 héten belül elvégzett FDG-PET-CT aránya.

Ajánlás11

A funkcionális, illetve hibrid képalkotás (SPECT/CT, PET/CT, PET/MR) a radiológiai módszerek (röntgen, CT, UH és MR) mellett a nem-kissejtes tüdőtumorkok diagnosztikájának integrált részét képezik. A funkcionális vizsgáló módszerek a nagy fajlagosságuk és érzékenységük miatt növelik a klinikai diagnosztika pontosságát. A funkcionális módszerek kérdéses diagnózisok esetén differenciáldiagnosztikai segítséget nyújthatnak, megerősítve vagy kizárva egyes kórképeket. Ugyanakkor a különböző funkcionális vizsgálatok nem egyenlő

diagnosztikai hatékonyságúak, ezért csak meghatározott indikáció alapján alkalmazhatók (IV, B) [10, 11, 46-49].

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: elvégzett FDG PET/CT vizsgálatok száma rezekciós műtetre kerülő daganatos betegek körében.

Ajánlás71

A tüdő SABRT indikációját mindig olyan multidiszciplináris team keretében kell megvitatni, ahol az onkológiai műtétekben megfelelően jártas mellkassebész is részt vesz. A betegnek javasolt lehetőséget biztosítani, hogy mind a műtét, mind a sugárterápia előnyeit és hátrányait teljes mértékben megértse, és informált döntést tudjon hozni (V, A) [159-161].

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: Tüdő SABRT kezelést megelőző onkoteam döntések aránya

Ajánlás74

A jó állapotú (ECOG 0-1), inoperábilis III. stádiumú NSCLC-s betegek esetében a párhuzamos kemoradioterápia alkalmazása javasolt, mint standard kezelés (I, A) [164].

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: Konkomitáns radiokemoterápiás és szekvenciális kemoterápiás-radioterápiás kezelések aránya a definitív ellátásban.

Ajánlás94

1-4 agyi áttét esetén, amennyiben az áttétek mérete lehetővé teszi, sztereotaxiás sugársebészet, vagy frakcionált sztereotaxiás sugárkezelés javasolt (II, A) [177-185].

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: NSCLC agyi áttétek esetén az agyi sztereotaxiás sugársebészet vagy frakcionált sztereotaxiás sugárkezelés kontra teljes agyi besugárzás (WBRT) aránya (sztereotaxia finanszírozással rendelkező központokban).

Ajánlás122

A metasztatikus NSCLC- s betegek onkológiai kezeléséről multidiszciplináris onkoteam dönt (IV, A) [13].

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: A metasztatikus NSCLC-s betegek onkológiai kezeléséről hány százalékban döntött multidiszciplináris onkoteam.

Ajánlás109

Adjuváns citotoxikus kemoterápia a 8-as TNM rendszer szerint II-IIIa stádiumban ajánlott (I, A) [202].

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: Adjuváns kemoterápia arányának meghatározása az ablasztikusan megoperált betegek esetén.

Ajánlás121

A durvalumab monoterápiában olyan, lokálisan előrehaladott, nem reszekálható, nem-kissejtes tüdőcarcinómában (NSCLC – non-small cell lung cancer) szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akiknek a daganatában a tumorsejtek $\geq 1\%$ -a PD-L1 -expressziót mutat és akiknek a betegsége a platina-alapú kemo-irradiáció után nem progrediált (I, A) [203].

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: A durvalumab konszolidációs kezelés aránya a lokálisan előrehaladott nem operábilis NSCLC esetén.

Ajánlás155

Az elsővonalbeli első- vagy második generációs EGFR-TKI-kel szembeni rezisztencia esetén a betegeknél javasolt elvégezni az EGFR 20 exon T790M mutációjának jelenlétére vonatkozó vizsgálatot plazma cfDNA-ból és/vagy tumor rebiopsziából (I, A) [219].

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium (1): Azon betegek aránya, akiknél elsővonalbeli EGFR-TKI kezelés mellett fellépő progresszió során (1) plazma cfDNA-ból / (2) tumor rebiopsziából T790M rezisztencia mutáció meghatározás történt.

Ajánlás158

Osimertinib kezelés mellett fellépő progresszió esetén platinabázisú kemoterápia a standard kezelési mód (III, A) [219].

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: Azon betegek aránya, akiknél osimertinib kezelés mellett fellépő progresszió során tumor rebiopszia történt esetleges tumor transzformáció megítélése céljából.

Ajánlás162

Az ALK transzlokáció pozitív daganatban szenvedő betegek elsővonalbeli kezelését alectinibbel, brigatinibbel vagy lorlatinibbel javasolt végezni [I, A]. Ezek a kezelési lehetőségek előnyösebbek, mint a crizotinib vagy a ceritinib (I, B) [219].

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: Azon betegek aránya, akiknél elsővonalbeli ALK-gátló kezelés mellett fellépő progresszió során a tumorszövetből rebiopszia történik a másodvonalas ALK-gátló típusának meghatározása érdekében.

Ajánlás197

Az onkológusoknak integrálniuk szükséges a palliatív ellátást az általános onkológiai ellátásba. Az életminőség – és a túlélés javítása érdekében fontolóra javasolt venni a korai konzultációt/együttműködést a palliatív ellátással foglalkozó szakemberrel/hospice – palliatív teammel (II, A) [26].

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: A beteg és a hozzátartozó életminőség javulásának mérhetősége (betegelégedettség és hozzátartozók elégedettsége (Likert-skála), az életvégi ellátás (és a halál) kívánt és valós helyszíne, fájdalomszint, nehézlégzési index).

Ajánlás198

Tüneteket okozó nagylégúti obstrukció, vagy obstrukció mögötti infekció esetén az endoszkópos mechanikus tumorkisebbités, elektrokauter kezelés, cryoabláció, vagy stentbehelyezés hasznos lehet (III, C) [13].

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: Az összes vizsgálat hány százalékában történik tumorkisebbités bármilyen technika alkalmazásával.

Ajánlás201

3 évig 6 havonta történő stádium meghatározó vizsgálatsorozat javasolt, amely a következőket tartalmazza: kórtörténet, fizikális vizsgálat, kontrasztanyaggal elvégzett mellkasi és hasi CT-vizsgálat, szükség esetén FDG PET-CT vizsgálat (III, B). Ezt követően a kontroll vizsgálatok száma személyre szabottan határozható meg (V, B) [10].

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: A vizsgált I–III. klinikai stádiumú, kuratíván kezelt betegek esetén hány százalékban történt stádiummeghatározó vizsgálatsorozat félévente 3 éven át.

Ajánlás204

Az immunterápiát tervezetten befejező betegek esetében a követő vizsgálatsorozat 3 havonta történjék meg. Ez az időtartam 5 év után személyre szabottan növelhető (IV, B) [13].

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: Immunterápia tervezett komplettálása után a betegek hány százaléka esetében történt a progresszióig vagy 5 évig 3 havonta mellkas CT-vizsgálat.

Ajánlás205

III klinikai stádiumban kezelés előtti szövettani diagnózis javasolt bármely kuratív kezelést megelőzően [10].

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: A pontos szövettani diagnózis meglétének aránya III. stádiumú NSCLC esetén, a kuratív kezelés bevezetése előtt.

Ajánlás207

Bronchoscopy a javasolt vizsgálat a centrálisan lokalizált, I–III stádiumú tumorok patológiai diagnózisához (III, A) [10]

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: Bronchoscopy elvégzésének aránya a lokalizált, I–III stádiumú tumorok kezelése előtt.

Ajánlás211

FEV₁ és a DL_{co} >80ref% értéknél nincs funkcionális limitáció, amennyiben 25ref%<FEV₁, DL_{co}<75ref% kardiopulmonális tesztet (CPET) indokolt végezni és ha a VO₂/kg<10 ml/kg/min. a maximális terhelési szint mellett a műtét kontraindikált vagy preoperatív rehabilitációt javasolt ajánlani (III, A) [10, 131].

Gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: FEV₁, DL_{CO} légzésfunkciós vizsgálatoknak az aránya a mellkasi műtetre kerülő NSCLC betegek esetén.

Belső indikátor:

- A betegség felfedezésekor az onkológiai stádiumok megoszlása,
- 5 éves túlélési adatok,
- Reszekciós ráta,
- Onkoteamek működésének minőségbiztosítása, kontrollja,
- Innovatív terápiákhoz való hozzáférés lehetőségei.

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata 3 évenként történik. A felülvizsgálat folyamata az érvényesség lejárta előtt fél évvel kezdődik el. Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Tüdőgyógyászat, valamint Onkológia és sugárterápia Tagozatok elnökei kijelölik a tartalomfejlesztő felelőst, aki meghatározza a fejlesztő munkacsoport tagjait, illetve befogadja a társtagozatok által delegált szakértőket. Az aktuális egészségügyi szakmai irányelv kidolgozásában részt vevő fejlesztőcsoport-tagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő publikációkat, szakkönyveket, irányelveket, illetve a hazai ellátókörnyezetben bekövetkező változásokat. Amennyiben a tudományos bizonyítékokban vagy az ellátókörnyezetben releváns és szignifikáns változás következik be, a fejlesztőcsoport kezdeményezheti az irányelv idő előtti felülvizsgálatát.

IX. IRODALOM

- [1.] A patológiai összefoglaló és a tumorok osztályozása 1. táblázat a WHO 2021-ben online kiadott mellkasi tumorok klasszifikációján alapul. (Ming Sound Tsao, Ariana Znaor, William D. Travis, Yasushi Yataba, Alain C Borczuk, Keith M Kerr, Snanja Dacic, Paul E.Y. Van Schil, Giorgio V. Scagliotti, Hsiao Asamura, Susan S. Devesa, Heber MacMahon, Jonathan M. Samet, Valerie Williams Rusch. Thoracic tumours: Tumours of lung. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 5). <https://publications.iarc.fr/595>.)
- [2.] Fu JB, Kau TY, Severson RK. Lung cancer in women: analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Chest*. 2005 Mar; 127 (3):768-77.
- [3.] Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T.: does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol*. 2015 Apr; 26 (4):779-786.
- [4.] Bogos K, Kiss Z, Gálffy G, et al. Revising Incidence and Mortality of Lung Cancer in Central Europe: An Epidemiology Review From Hungary. *Front Oncol*. 2019;9:1051
- [5.] McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Adv Nutr*. 2016;7(2):418-419.
- [6.] Jemal A, Thun MJ, Ries LA. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(23):1672-1694.
- [7.] Rivera MP. Lung cancer in women: differences in epidemiology, biology, histology, and treatment outcomes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013 Dec; 34 (6):792-801.
- [8.] Tombor I, Paksi B, Urbán B. Demetrovics. Epidemiology of Smoking in the Hungarian Population, Based on National Representative Data. *Epidemiological Studies* 2010. Vol 4. p 1-11.
- [9.] Cselkó Z, Kovács G. Smoking habits in Hungary: analysis based on surveys of the past decade. *Hungarian. Orv Hetil*. 2013 Sep 15; 154 (37):1454-1468.
- [10.] Postmus PE, Kerr KE, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters D./ESMO irányelv bizottság: Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*. 2017;28, iv1-iv21. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>, <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>
- [11.] Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S./ESMO irányelv bizottság Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for

- diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4): iv192–iv237 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285222/>, [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31710-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31710-7/fulltext)
- [12.] Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M./ESMO irányelv bizottság Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol.* 2023;34(4):339-357. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-lung-and-chest-tumours/oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>
- [13.] Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M./ESMO irányelv bizottság Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol.* 2023;34(4):358-376. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-lung-and-chest-tumours/clinical-practice-guideline-non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>
- [14.] Gondi V, Bauman G, Bradfield L, Burri SH, Cabrera AR, Cunningham DA, Eaton BR, Hattangadi-Gluth JA, Kim MM, Kotecha R, Kraemer L, Li J, Nagpal S, Rusthoven CG, Suh JH, Tomé WA, Wang TJC, Zimmer AS, Ziu M, Brown PD. Radiation Therapy for Brain Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2022 Jul-Aug;12(4):265-282. doi: 10.1016/j.prro.2022.02.003. Epub 2022 May 6. PMID: 35534352 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35534352/>
- [15.] Radiotherapy for lung cancer RCR consensus statements 2020 https://www.rcr.ac.uk/media/i5spmyvx/rcr-publications_radiotherapy-for-lung-cancer-rcr-consensus-statements_june-2020.pdf
- [16.] Laurie SA, Banerji S, Blais N, Brule S, Cheema PK, Cheung P, Daaboul N, Hao D, Hirsh V, Juergens R, Laskin J, Leigh N, MacRae R, Nicholas G, Roberge D, Rothenstein J, Stewart DJ, Tsao MS. Canadian consensus: oligoprogressive, pseudoprogressive, and oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol.* 2019 Feb; 26 (1):e81-e93. doi: 10.3747/co.26.4116. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30853813; PMCID: PMC6380642. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30853813/>
- [17.] Oldenburger E, Brown S, Willmann J, van der Velden JM, Spalek M, van der Linden YM, Kazmierska J, Menten J, Andratschke N, Hoskin P. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with complicated bone metastases. *Radiother Oncol.* 2022 Aug; 173:240-253. doi: 10.1016/j.radonc.2022.06.002. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35688398 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35688398/>
- [18.] van der Velden J, Willmann J, Spalek M, Oldenburger E, Brown S, Kazmierska J, Andratschke N, Menten J, van der Linden Y, Hoskin P. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with uncomplicated bone metastases. *Radiother Oncol.* 2022 Aug; 173:197-206. doi: 10.1016/j.radonc.2022.05.024. Epub 2022 May 31. PMID: 35661676 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35661676/>
- [19.] Kroeze SGC, Pavic M, Stellamans K, Lievens Y, Becherini C, Scorsetti M, Alongi F, Ricardi U, Jerezek-Fossa BA, Westhoff P, But-Hadzic J, Widder J, Geets X, Bral S, Lambrecht M, Billiet C, Sirak I, Ramella S, Giovanni Battista I, Benavente S, Zapatero A, Romero F, Zilli T, Khanfir K, Hemmatazad H, de Bari B, Klass DN, Adnan S, Peulen H, Salinas Ramos J, Strijbos M, Popat S, Ost P, Guckenberger M. Metastases-directed stereotactic body radiotherapy in combination with targeted therapy or immunotherapy: systematic review and consensus recommendations by the EORTC-ESTRO OligoCare consortium. *Lancet Oncol.* 2023 Mar; 24(3):e121-e132. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00752-5. PMID: 36858728 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36858728/>
- [20.] Iyengar P, All S, Berry MF, Boike TP, Bradfield L, Dingemans AC, Feldman J, Gomez DR, Hesketh PJ, Jabbour SK, Jeter M, Josipovic M, Lievens Y, McDonald F, Perez BA, Ricardi U, Ruffini E, De Ruyscher D, Saeed H, Schneider BJ, Senan S, Widder J, Guckenberger M. Treatment of Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: An ASTRO/ESTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2023 Apr 25: S1879-8500(23)00111-X. doi: 10.1016/j.prro.2023.04.004. Epub ahead of print. PMID: 37294262. [https://www.practicalradonc.org/article/S1879-8500\(23\)00111-X/fulltext](https://www.practicalradonc.org/article/S1879-8500(23)00111-X/fulltext)
- [21.] Rodríguez De Dios N, Navarro-Martin A, Cigarral C, Chicas-Sett R, García R, Garcia V, Gonzalez JA, Gonzalo S, Murcia-Mejía M, Robaina R, Sotoca A, Vallejo C, Valtueña G, Couñago F. GOECP/SEOR radiotherapy guidelines for non-small-cell lung cancer. *World J Clin Oncol.* 2022 Apr 24;13 (4):237-266. doi: 10.5306/wjco.v13.i4.237. PMID: 35582651; PMCID: PMC9052073 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35582651/>
- [22.] Nestle U, De Ruyscher D, Ricardi U, Geets X, Belderbos J, Pöttgen C, Dziaduszeko R, Peeters S, Lievens Y, Hurkmans C, Slotman B, Ramella S, Faivre-Finn C, McDonald F, Manapov F, Putora PM, LePéchoux C, Van Houtte P. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2018 Apr;127(1):1-5. doi: 10.1016/j.radonc.2018.02.023. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29605476 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29605476/>

- [23.] Vaz SC, Adam JA, Delgado Bolton RC, Vera P, van Elmpt W, Herrmann K, Hicks RJ, Lievens Y, Santos A, Schöder H, Dubray B, Visvikis D, Troost EGC, de Geus-Oei LF. Perspective paper about the joint EANM/SNMMI/ESTRO practice recommendations for the use of 2-[18F] FDG-PET/CT external beam radiation treatment planning in lung cancer. *Radiother Oncol.* 2022 Mar; 168:37-39. doi: 10.1016/j.radonc.2021.12.048. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35066001; PMCID: PMC9277551. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35066001/>
- [24.] Moeller B, Balagamwala EH, Chen A, Creach KM, Giaccone G, Koshy M, Zaky S, Rodrigues G. 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 Jul-Aug;8(4):245-250. doi: 10.1016/j.prro.2018.02.009. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29625898 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29625898/>
- [25.] 002218 A Belügyminisztérium Egészségügyért Felelős Államtitkárságának egészségügyi szakmai irányelve a dohányzásról való leszokás támogatásáról, *Egészségügyi Közlöny*, 2024, 1., <https://kollegium.okfo.gov.hu/iranyelvek>
- [26.] 002175 A Belügyminisztérium Egészségügyért Felelős Államtitkárságának egészségügyi szakmai irányelve a daganatos felnőtt betegek teljes körű hospice és palliatív ellátásáról, *Egészségügyi Közlöny*, 2023, 4., <https://kollegium.okfo.gov.hu/iranyelvek>
- [27.] Institute for Health Metrics and Evaluation. Hungary profile. University of Washington, IHME, Seattle, WA, 2021. <https://www.healthdata.org/hungary>
- [28.] U.S. Department of Health and Human Services. Smoking Cessation. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2020.
- [29.] U.S. Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: 50 years of progress. A report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta, GA, 2014.
- [30.] World Health Organization. WHO Report on the global tobacco epidemic. World Health Organization, Geneva, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240032095>
- [31.] Banks E, Yazidjoglou A, Brown S, et al. Electronic cigarettes and health outcomes: systematic review of global evidence. Report for the Australian Department of Health. National Centre for Epidemiology and Population Health, Canberra, 2022. https://openresearch-repository.anu.edu.au/bitstream/1885/262914/1/Electronic%20cigarettes%20health%20outcomes%20review_2022_WCAG.pdf
- [32.] Ganguly K, Upadhyay S, Rahman M, et al. Expert opinion on heated tobacco products. Unit of Integrative Toxicology, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. 2022.
- [33.] Glantz SA. PMI's own in vivo clinical data on biomarkers of potential harm in Americans show that IQOS is not detectably different from conventional cigarettes. *Tob Control.* 2018; 27: s9-s12.
- [34.] Bozier J, Chivers EK, Chapman DG, et al. The evolving landscape of e-cigarettes: a systematic review of recent evidence. *Chest.* 2020; 157(5): 1362-1390.
- [35.] European Network for Smoking and Tobacco Prevention (ENSP). 2020 Guidelines for Treating Tobacco Dependence. http://ensp.network/wp-content/uploads/2020/10/guidelines_2020_english_forprint.pdf
- [36.] Greenhalgh EM, Jenkins S, Stillman S, et al. Cessation interventions for people with serious health conditions. In Greenhalgh, EM, Scollo, MM and Winstanley, MH [szerk]. *Tobacco in Australia: Facts and issues.* Cancer Council Victoria, Melbourne, 2018. <http://www.tobaccoinaustralia.org.au/chapter-7-cessation/7-12-cessation-interventions-for-people-with-serious-health-conditions>
- [37.] <https://www.europarl.europa.eu/legislative-train/theme-promoting-our-european-way-of-life/file-cancer-screening> (letöltve 2023. május 15)
- [38.] Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, Libby DM, Pasmantier MW, Koizumi J, Altorki NK, Smith JP. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet.* 1999 Jul 10;354(9173):99-105. doi: 10.1016/S0140-6736(99)06093-6. PMID: 10408484.
- [39.] National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011 Aug 4;365(5):395-409. doi: 10.1056/NEJMoa1102873. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21714641; PMCID: PMC4356534.
- [40.] Oudkerk M, Heuvelmans M. Screening for lung cancer by imaging: the NELSON study. *JBR-BTR.* 2013;96(3):163-6. DOI: <http://doi.org/10.5334/jbr-btr.240>

- [41.] Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M, Nackaerts K, Peled N, Prokop M, Remy-Jardin M, von Stackelberg O, Sculier JP; European Society of Radiology (ESR); European Respiratory Society (ERS). ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Radiol.* 2015 Sep;25(9):2519-31. doi: 10.1007/s00330-015-3697-0. Epub 2015 May 1. PMID: 25929939; PMCID: PMC4529446.
- [42.] Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, Henzler T, Prosch H, Heussel CP, Bastarrika G, Sverzellati N, Mascalchi M, Delorme S, Baldwin DR, Callister ME, Becker N, Heuvelmans MA, Rzyman W, Infante MV, Pastorino U, Pedersen JH, Paci E, Duffy SW, de Koning H, Field JK. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol.* 2017 Dec;18(12):e754-e766. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30861-6. PMID: 29208441.
- [43.] Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ED: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5 Suppl): e211S–50. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.12-2355>
- [44.] Beer L, Jajodia A, and Prosch H. Pearls and pitfalls in lung cancer staging. *BJR Open* 2020; 2: 20200019
- [45.] Barajas, R. F., & Cha, S. (2016). Metastasis in Adult Brain Tumors. *Neuroimaging Clinics of North America*, 26(4), 601–620. doi:10.1016/j.nic.2016.06.008
- [46.] Nakamura H, Saji H, Marushima H, Kimura H, Tagaya R, Kurimoto N, Hoshikawa M, Takagi M. Standardized Uptake Values in the Primary Lesions of Non-Small-Cell Lung Cancer in FDG-PET/CT Can Predict Regional Lymph Node Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2015 Dec;22 Suppl 3:S1388-93. doi: 10.1245/s10434-015-4564-6
- [47.] Wu Y, Li P, Zhang H, et al: Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 2013;132:E37-E47
- [48.] Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 10.1016/j.athoracsur.2004.06.041
- [49.] van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 10.1016/s0140-6736(02)08352-6
- [50.] Ruilong Z, Daohai X, Li G, Xiaohong W, Chunjie W, Lei T. Diagnostic value of 18F-FDG-PET/CT for the evaluation of solitary pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2017 Jan;38(1):67-75.
- [51.] Grootjans W, de Geus-Oei LF, Troost EG et al. PET in the management of locally advanced and metastatic NSCLC. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 395–407.
- [52.] Amin MB, Edge S, Greene F et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition. New York: Springer International Publishing 2017
- [53.] Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Union for International Cancer Control. *TNM Classification of Malignant Tumours* 8th edition, 1–241
- [54.] Wu Q, Luo W, Zhao Y, Xu F, Zhou Q. The utility of 18F-FDG PET/CT for the diagnosis of adrenal metastasis in lung cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2017;38(12):1117-1124.
- [55.] Farjah F, Monsell SE, Smith-Bindman R, Gould MK, Banegas MP, Ramaprasan A, Schoen K, Buist DSM, Greenlee R. Fleischner Society Guideline Recommendations for Incidentally Detected Pulmonary Nodules and the Probability of Lung Cancer. *J Am Coll Radiol.* 2022;19(11):1226-1235. doi: 10.1016/j.jacr.2022.06.018.
- [56.] Chang MC, Chen JH, Liang JA et al. Meta-analysis: comparison of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastasis in patients with lung cancer. *Acad Radiol* 2012; 19: 349–357.
- [57.] Sharma R, Tripathi M, D'Souza M, Jaimini A, Saw SK, Singh D, Mishra A, Mondal A. The importance of 18F-FDG PET/CT, CT and X-rays in detecting primary stage III A lung cancer and the incidence of extra thoracic metastases. *Hell J Nucl Med.* 2009 Jan-Apr;12(1):22-5. PMID: 19330177.
- [58.] Diaz ME, Debowski M, Hukins C, et al: Non-small cell lung cancer brain metastasis screening in the era of positron emission tomography-CT staging: Current practice and outcomes. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2018;62:383-388
- [59.] Hendriks LE, Bootsma GP, de Ruyscher DK, et al: Screening for brain metastases in patients with stage III non-small cell lung cancer: Is there additive value of magnetic resonance imaging above a contrast-enhanced computed tomography of the brain? *Lung Cancer* 2013;80:293-297
- [60.] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(5):497-530

- [61.] Chen Y, Zhang D, Fan K. Diagnostic Accuracy of F18-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-computed Tomography for the Detection of Non-small Cell Lung Cancer Recurrence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Med Imaging*. 2022;19(5):476-485
- [62.] Veenstra CM, Vachani A, Ciunci CA et al. Trends in the use of 18F-fluorodeoxyglucose PET imaging in surveillance of non-small-cell lung and colorectal cancer. *J Am Coll Radiol* 2016; 13:491–496
- [63.] Kennedy WR, Samson PP, Gabani P, Nikitas J, Bradley JD, Roach MC, Robinson CG. Impact of invasive nodal staging on regional and distant recurrence rates after SBRT for inoperable stage I NSCLC. *Radiother Oncol*. 2020 Sep;150:206-210. doi: 10.1016/j.radonc.2020.06.043.
- [64.] Higashi K, Ueda Y, Arisaka Y, et al. 18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*. 2002;43:39–45
- [65.] Silva SB, Wanderley CWS, Gomes Marin JF, de Macedo MP, do Nascimento ECT, Antonacio FF, Figueiredo CS, Trinconi Cunha M, Cunha FQ, de Castro Junior G. Tumor glycolytic profiling through 18F-FDG PET/CT predicts immune checkpoint inhibitor efficacy in advanced NSCLC. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221138386. doi: 10.1177/17588359221138386
- [66.] Ling T, Zhang L, Peng R, Yue C, Huang L. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2022;13:1014063. doi: 10.3389/fimmu.2022.1014063
- [67.] Søgaard R, Fischer BM, Mortensen J, Højgaard L, Lassen U. Preoperative staging of lung cancer with PET/CT: cost-effectiveness evaluation alongside a randomized controlled trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(5):802-9. doi: 10.1007/s00259-010-1703-y.
- [68.] Liu J, Dong M, Sun X, Li W, Xing L, Yu J. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146195. doi: 10.1371/journal.pone.0146195.
- [69.] Na F, Wang J, Li C, Deng L, Xue J, Lu Y. Primary tumor standardized uptake value measured on F18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small-cell lung cancer receiving radiotherapy: meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2014; 10.1097/jto.0000000000000185
- [70.] Usmanij EA, Geus-Oei L-Fd, Troost EGC, Peters-Bax L, van der Heijden EHF, Kaanders JHAM, et al. 18F-FDG PET early response evaluation of locally advanced non-small cell lung cancer treated with concomitant chemoradiotherapy. *J Nucl Med* 2013; 10.2967/jnumed.112.116921.
- [71.] Mac Manus MP, Everitt S, Bayne M, Ball D, Plumridge N, Binns D, Herschtal A, Cruickshank D, Bressel M, Hicks RJ. The use of fused PET/CT images for patient selection and radical radiotherapy target volume definition in patients with non-small cell lung cancer: results of a prospective study with mature survival data. *Radiother Oncol*. 2013;106(3):292-8. doi: 10.1016/j.radonc.2012.12.018.
- [72.] Le Pechoux C, Faivre-Finn C, Ramella S, McDonald F, Manapov F, Putora PM, Slotman B, De Ruysscher D, Ricardi U, Geets X, Belderbos J, Pöttgen C, Dziaduszkowski R, Peeters S, Lievens Y, Hurkmans C, Van Houtte P, Nestle U. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the thoracic radiation treatment of small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2020;152:89-95. doi: 10.1016/j.radonc.2020.07.012.
- [73.] Lavrenkov K, Partridge M, Cook G, Brada M. Positron emission tomography for target volume definition in the treatment of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2005; 10.1016/j.radonc.2005.09.016
- [74.] Greco C, Rosenzweig K, Cascini GL, Tamburrini O. Current status of PET/CT for tumour volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2007; 10.1016/j.lungcan.2007.03.020
- [75.] Bradley J, Bae K, Choi N, Forster K, Siegel BA, Brunetti J, et al. A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0515. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 10.1016/j.ijrobp.2010.09.033
- [76.] Hallqvist A, Alverbratt C, Strandell A, Samuelsson O, Björkander E, Liljegren A, et al. Positron emission tomography and computed tomographic imaging (PET/CT) for dose planning purposes of thoracic radiation with curative intent in lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2017; 10.1016/j.radonc.2017.02.011
- [77.] Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, De Wever W, Verbeke EK, et al. The impact of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000; 10.1016/s0167-8140(00)00138-9

- [78.] Videtic GM, Rice TW, Murthy S, Suh JH, Saxton JP, Adelstein DJ, et al. Utility of positron emission tomography compared with mediastinoscopy for delineating involved lymph nodes in stage III lung cancer: insights for radiotherapy planning from a surgical cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 10.1016/j.ijrobp.2008.01.045
- [79.] Peeters ST, Dooms C, Van Baardwijk A, Dingemans AM, Martinussen H, Vansteenkiste J, et al. Selective mediastinal node irradiation in non-small cell lung cancer in the IMRT/VMAT era: How to use E(B)US-NA information in addition to PET-CT for delineation? *Radiother Oncol* 2016; 10.1016/j.radonc.2016.05.023
- [80.] Steinfurt DP, Siva S, Leong TL, Rose M, Herath D, Antippa P, et al. Systematic endobronchial ultrasound-guided mediastinal staging versus positron emission tomography for comprehensive mediastinal staging in NSCLC before radical radiotherapy of non-small cell lung cancer: a pilot study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 10.1097/md.0000000000002488
- [81.] Nestle U, Rischke HC, Eschmann SM, Holl G, Tosch M, Miederer M, et al. Improved inter-observer agreement of an expert review panel in an oncology treatment trial—Insights from a structured interventional process. *Eur J Cancer* 2015; 10.1016/j.ejca.2015.07.036
- [82.] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, Bruno DS, Chang JY, Chirieac LR, D'Amico TA, Dilling TJ, Dowell J, Gettinger S, Gubens MA, Hegde A, Hennon M, Lackner RP, Lanuti M, Leal TA, Lin J, Loo BW Jr, Lovly CM, Martins RG, Massarelli E, Morgensztern D, Ng T, Otterson GA, Patel SP, Riely GJ, Schild SE, Shapiro TA, Singh AP, Stevenson J, Tam A, Yanagawa J, Yang SC, Gregory KM, Hughes M. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(3):254-266. doi: 10.6004/jncn.2021.0013.
- [83.] Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, Hoogeman MS, Hoyer M, Hurkmans C, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2017; 10.1016/j.radonc.2017.05.012.
- [84.] Huang K, Dahele M, Senan S, Guckenberger M, Rodrigues GB, Ward A, et al. Radiographic changes after lung stereotactic ablative radiotherapy (SABR)—can we distinguish recurrence from fibrosis? A systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 2012; 10.1016/j.radonc.2011.12.018
- [85.] Nakajima N, Sugawara Y, Kataoka M, Hamamoto Y, Ochi T, Sakai S, et al. Differentiation of tumor recurrence from radiation-induced pulmonary fibrosis after stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer: characterization of 18F-FDG PET/CT findings. *Ann Nucl Med* 2013; 10.1007/s12149-012-0682-4
- [86.] Hoopes DJ, Tann M, Fletcher JW, Forquer JA, Lin PF, Lo SS, et al. FDG-PET and stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 10.1016/j.lungcan.2006.12.009
- [87.] Matsuo Y, Nakamoto Y, Nagata Y, Shibuya K, Takayama K, Norihisa Y, Narabayashi M, Mizowaki T, Saga T, Higashi T, Togashi K, Hiraoka M. Characterization of FDG-PET images after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *Radiother Oncol.* 2010;97(2):200-4. doi: 10.1016/j.radonc.2010.04.011.
- [88.] Larici AR, del Ciello A, Maggi F, Santoro SI, Meduri B, Valentini V, et al. Lung abnormalities at multimodality imaging after radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiographics* 2011; 10.1148/rg.313105096
- [89.] Takeda A, Kunieda E, Fujii H, Yokosuka N, Aoki Y, Oooka Y, Oku Y, Ohashi T, Sanuki N, Mizuno T, Ozawa Y. Evaluation for local failure by 18F-FDG PET/CT in comparison with CT findings after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for localized non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2013;79(3):248-53. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.11.008
- [90.] Mac Manus MP, Ding Z, Hogg A, Herschtal A, Binns D, Ball DL, Hicks RJ. Association between pulmonary uptake of fluorodeoxyglucose detected by positron emission tomography scanning after radiation therapy for non-small-cell lung cancer and radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(5):1365-71. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.021.
- [91.] Iravani A, Turgeon GA, Akhurst T, Callahan JW, Bressel M, Everitt SJ, Siva S, Hofman MS, Hicks RJ, Ball DL, Mac Manus MP. PET-detected pneumonitis following curative-intent chemoradiation in non-small cell lung cancer (NSCLC): recognizing patterns and assessing the impact on the predictive ability of FDG-PET/CT response assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(9):1869-1877. doi: 10.1007/s00259-019-04388-3.
- [92.] Yuan ST, Brown RK, Zhao L, ten Haken RK, Gross M, Cease KB, Schipper M, Stanton P, Yu J, Kong FM. Timing and intensity of changes in FDG uptake with symptomatic esophagitis during radiotherapy or chemo-radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2014;9(1):37. doi: 10.1186/1748-717X-9-37.
- [93.] Kandathil A, Sibley RC III, Subramaniam RM. Lung Cancer Recurrence: 18F-FDG PET/CT in Clinical Practice. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213(5):1136-1144. doi: 10.2214/AJR.19.21227.
- [94.] Sheikhabaei S, Mena E, Yanamadala A, Reddy S, Solnes LB, Wachsmann J, Subramaniam RM. The Value of FDG PET/CT in Treatment Response Assessment, Follow-Up, and Surveillance of Lung Cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(2):420-433. doi: 10.2214/AJR.16.16532.

- [95.] Kitajima K, Doi H, Kanda T, Yamane T, Tsujikawa T, Kaida H, Tamaki Y, Kuribayashi K. Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of lung cancer. *Jpn J Radiol.* 2016;34(6):387-99. doi: 10.1007/s11604-016-0546-2.
- [96.] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* 2009;50 Suppl 1(Suppl 1):122S-50S. doi: 10.2967/jnumed.108.057307.
- [97.] Sheikhbahaei S, Mena E, Marcus C, Wray R, Taghipour M, Subramaniam RM. 18F-FDG PET/CT: Therapy Response Assessment Interpretation (Hopkins Criteria) and Survival Outcomes in Lung Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2016;57(6):855-60. doi: 10.2967/jnumed.115.165480.
- [98.] Wang J, Wong KK, Piert M, Stanton P, Frey KA, Kong FS. Metabolic response assessment with 18F-FDG PET/CT: inter for patients with non-small cell lung cancer. *J Radiat Oncol.* 2015;4(3):249-256. doi: 10.1007/s13566-015-0184-9.
- [99.] Clarke K, Taremi M, Dahele M, Freeman M, Fung S, Franks K, Bezjak A, Brade A, Cho J, Hope A, Sun A. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for non-small cell lung cancer (NSCLC): is FDG-PET a predictor of outcome? *Radiother Oncol.* 2012;104(1):62-6. doi: 10.1016/j.radonc.2012.04.019.
- [100.] Freeman RK, Van Woerkom JM, Vyverberg A et al. The effect of a multidisciplinary thoracic malignancy conference on the treatment of patients with lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38(1):1-5.
- [101.] Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS et al. An evaluation of the impact of a multidisciplinary team, in a single centre, on treatment and survival in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2005;93(9):977-978.
- [102.] Schmidt HM, Roberts JM, Bodnar AM et al. Thoracic multidisciplinary tumor board routinely impacts therapeutic plans in patients with lung and esophageal cancer: a prospective cohort study. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(5):1719-1724.
- [103.] Ost DE, Ernst A, Lei X et al. Diagnostic Yield and Complications of Bronchoscopy for Peripheral Lung Lesions. Results of the AQUIRE Registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(1):68-77. 51
- [104.] Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e142S-e165S.
- [105.] van der Drift MA, van der Wilt GJ, Thunnissen FB et al. A prospective study of the timing and cost-effectiveness of bronchial washing during bronchoscopy for pulmonary malignant tumors. *Chest.* 2005;128(1):394-400.
- [106.] Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest.* 2004;125(1):322-325.
- [107.] Paone G, Nicastrì E, Lucantoni G et al. Endobronchial ultrasound-driven biopsy in the diagnosis of peripheral lung lesions. *Chest.* 2005;128(5):3551-3557
- [108.] Choi SH, Chae EJ, Kim JE et al. Percutaneous CT-guided aspiration and core biopsy of pulmonary nodules smaller than 1 cm: analysis of outcomes of 305 procedures from a tertiary referral center. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(5):964-970.
- [109.] Fontaine-Delaruëlle C, Souquet PJ, Gamondes D et al. Negative Predictive Value of Transthoracic Core-Needle Biopsy: A Multicenter Study. *Chest.* 2015;148(2):472-480.
- [110.] Lee SM, Park CM, Lee KH et al. C-arm cone-beam CT-guided percutaneous transthoracic needle biopsy of lung nodules: clinical experience in 1108 patients. *Radiology.* 2014;271(1):291-300.
- [111.] Takeshita J, Masago K, Kato R et al. CT-guided fine-needle aspiration and core needle biopsies of pulmonary lesions: a single-center experience with 750 biopsies in Japan. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204(1):29-34.
- [112.] Tan AC, Lai GGY, Tan GS, et al. Utility of incorporating next generation sequencing (NGS) in an Asian non-small cell lung cancer (NSCLC) population: incremental yield of actionable alterations and cost effectiveness analysis. *Lung Cancer* 139:207-215, 2020j
- [113.] Martin NA, Tepper JE, Giri VN, et al. Adopting consensus terms for testing in precision medicine. *JCO Precis Oncol.* 2021;5:PO.21.00027. doi:10.1200/PO.21.00027.
- [114.] Canberk S, Engels M. Cytology samples and molecular biomarker testing in lung cancer—advantages and challenges. *Virchows Archiv* 478:45–57, 2021
- [115.] Dalurzo ML, Aviles-Salas A, Soares FA, et al. Testing for EGFR mutations and ALK rearrangements in advanced non-small-cell lung cancer: considerations for countries in emerging markets. *Onco Targets Ther.* 2021;14:4671-4692.
- [116.] Smeltzer MP, Wynes MW, Lantuejoul S, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Global Survey on Molecular Testing in Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;15:1434-1448.

- [117.] Roy-Chowdhuri S, Dacic S, Ghofrani M, et al. Collection and handling of thoracic small biopsy and cytology specimens for ancillary studies: guideline from the College of American Pathologists in Collaboration with the American College of Chest Physicians, Association for Molecular Pathology, American Society of Cytopathology, American Thoracic Society, Pulmonary Pathology Society, Papanicolaou Society of Cytopathology, Society of Interventional Radiology, and Society of Thoracic Radiology. *Arch Pathol Lab Med*. 2020. doi:10.5858/arpa.2020-0119-CP
- [118.] Gilbert CR, Wahidi MM, Yarmus LB, Roy-Chowdhuri S, Pastis NJ 2nd. Key highlights for the College of American Pathology statement on collection and handling of thoracic small biopsy and cytology specimens for ancillary studies. *Chest*. 2020;158(6):2282-2284.
- [119.] Roy-Chowdhuri S, Dacic S, Ghofrani M, et al. Collection and Handling of Thoracic Small Biopsy and Cytology Specimens for Ancillary Studies. *Arch Pathol Lab Med*. 144:933–958, 2020
- [120.] Edited by: Yasushi Yatabe, MD, PhD et al. IASLC Atlas of Diagnostic Immunohistochemistry. IASLC 2020
- [121.] Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 1;30(9):1417-1427, 2019
- [122.] Udall M, Rizzo M, Kenny J, et al. PD-L1 diagnostic tests: a systematic literature review of scoring algorithms and test-validation metrics. *Diagnostic Pathology* 13:12, 2018
- [123.] Westover D, Zugazagoitia J, Cho BC, et al. Mechanism of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 1): i10–i19, 2018
- [124.] Rolfo C, Mack P, Scagliotti GV, et al. Liquid biopsy for advanced NSCLC: a consensus statement from the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2021;16(10):1647-1662.
- [125.] <https://www.iaslc.org/research-education/publications-resources-guidelines>
- [126.] Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groups in the forthcoming (ninth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2024; 19(7):1007-1027
- [127.] Huang J, Osarogiagbon RU, Giroux DJ, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer staging project for lung cancer: Proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming ninth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2024; 19(5):766-785
- [128.] Fong KM, Rosenthal A, Giroux DJ, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer staging project for lung cancer: Proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming ninth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2024; 19(5):786-802
- [129.] R. S. Wiener, L. M. Schwartz, S. Woloshin, and H. G. Welch, "Population-Based Risk for Complications After Transthoracic Needle Lung Biopsy of a Pulmonary Nodule: An Analysis of Discharge Records," *Ann Intern Med*, vol. 155, no. 3, p. 137, Aug. 2011, doi: 10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00003.
- [130.] E. Lim et al., "Guidelines on the radical management of patients with lung cancer," *Thorax*, vol. 65, no. Suppl 3, pp. iii1–iii27, Oct. 2010, doi: 10.1136/thx.2010.145938.
- [131.] Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, Licker M, Ferguson MK, Faivre-Finn C, Huber RM, Clini EM, Win T, De Ruyscher D, Goldman L; 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
- [132.] R. J. van Klaveren et al., "Management of Lung Nodules Detected by Volume CT Scanning," *New England Journal of Medicine*, vol. 361, no. 23, pp. 2221–2229, Dec. 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0906085.
- [133.] L. M. M. Crombag et al., "Systematic and combined endosonographic staging of lung cancer (SCORE study)," *European Respiratory Journal*, vol. 53, no. 2, p. 1800800, Feb. 2019, doi: 10.1183/13993003.00800-2018.
- [134.] J. Kim et al., "Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Re-biopsy in Previously Treated Lung Cancer," *Cancer Res Treat*, vol. 51, no. 4, pp. 1488–1499, Oct. 2019, doi: 10.4143/crt.2019.031.
- [135.] A. R. Medford, J. A. Bennett, C. M. Free, and S. Agrawal, "Mediastinal staging procedures in lung cancer: EBUS, TBNA and mediastinoscopy," *Curr Opin Pulm Med*, vol. 15, no. 4, pp. 334–342, Jul. 2009, doi: 10.1097/MCP.0b013e32832b8a45.
- [136.] V. K. Patel et al., "A Practical Algorithmic Approach to the Diagnosis and Management of Solitary Pulmonary Nodules," *Chest*, vol. 143, no. 3, pp. 840–846, Mar. 2013, doi: 10.1378/chest.12-1487.
- [137.] A. Brunelli et al., "External Validation of the Recalibrated Thoracic Revised Cardiac Risk Index for Predicting the Risk of Major Cardiac Complications After Lung Resection," *Ann Thorac Surg*, 2011 Aug;92(2):445-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.03.095. Epub 2011 Jun 24

- [138.] S. Tsim, C. A. O'Dowd, R. Milroy, and S. Davidson, "Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): A review," *Respir Med*, vol. 104, no. 12, pp. 1767–1774, Dec. 2010, doi: 10.1016/j.rmed.2010.08.005.
- [139.] D. J. Heineman, J. M. Daniels, and W. H. Schreurs, "Clinical staging of NSCLC: current evidence and implications for adjuvant chemotherapy," *Ther Adv Med Oncol*, vol. 9, no. 9, pp. 599–609, Sep. 2017, doi: 10.1177/1758834017722746.
- [140.] L. Voltolini et al., "Surgical treatment of synchronous multiple lung cancer located in a different lobe or lung: high survival in node-negative subgroup," *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, vol. 37, no. 5, pp. 1198–1204, May 2010, doi: 10.1016/j.ejcts.2009.11.025.
- [141.] C. K. Choong et al., "Lung cancer resection combined with lung volume reduction in patients with severe emphysema," *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 127, no. 5, pp. 1323–1331, May 2004, doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.11.046.
- [142.] L. A. Gorenstein and J. R. Sonett, "The Surgical Management of Stage I and Stage II Lung Cancer," *Surg Oncol Clin N Am*, vol. 20, no. 4, pp. 701–720, Oct. 2011, doi: 10.1016/j.soc.2011.07.009.
- [143.] P. E. Van Schil et al., "Surgical implications of the new IASLC/ATS/ERS adenocarcinoma classification," *European Respiratory Journal*, vol. 39, no. 2, pp. 478–486, Feb. 2012, doi: 10.1183/09031936.00027511.
- [144.] R. Rami-Porta and M. Tsuboi, "Sublobar resection for lung cancer," *European Respiratory Journal*, vol. 33, no. 2, pp. 426–435, Sep. 2008, doi: 10.1183/09031936.00099808.
- [145.] W. D. Travis et al., "Paradigm shifts in lung cancer as defined in the new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification," *European Respiratory Journal*, vol. 38, no. 2, pp. 239–243, Aug. 2011, doi: 10.1183/09031936.00026711.
- [146.] C. Cao, C. Manganas, S. C. Ang, S. Peeceeyen, and T. D. Yan, "Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients," *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, vol. 16, no. 3, pp. 244–249, Mar. 2013, doi: 10.1093/icvts/ivs472.
- [147.] J. Bradley, "New Territory: Surgical Salvage for Stereotactic Body Radiation Therapy Failures in Lung Cancer," *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 5, no. 12, pp. 1879–1880, Dec. 2010, doi: 10.1097/JTO.0b013e318200dea6.
- [148.] Konert T, Vogel W, MacManus MP et al. PET/CT imaging for target volume delineation in curative intent radiotherapy of non-small cell lung cancer: IAEA consensus report 2014. *Radiother Oncol* 2015; 116(1): 27–34.
- [149.] Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 1623-1640
- [150.] Rami-Porta R, Call S, Doooms C, Obiols C, Sánchez M, Travis WD, Vollmer I. Lung cancer staging: a concise update. *Eur Respir J* 2018; 51-58
- [151.] Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature* 2018; 553:446-454
- [152.] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I; WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1243-1260
- [153.] Higgins J, Bezjak A, Hope A et al. Effect of image-guidance frequency on geometric accuracy and setup margins in radiotherapy for locally advanced lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(5): 1330–1337.
- [154.] Johnson-Hart C, Price GJ, Faivre-Finn C, Aznar MC, van Herk M. Residual setup errors towards the heart after image guidance linked with poorer survival in lung cancer patients: do we need stricter IGRT protocols? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102(2): 434–442.
- [155.] De Ruyscher D et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2017;124:1–10.
- [156.] Ball D, Mai GT, Vinod S et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 494–503
- [157.] Lindberg K, Bergstrom P, Brustugun OT et al. OA24.05 The Nordic HILUS-Trial - first report of a phase II trial of SABR of centrally located lung tumors. *J Thorac Oncol* 2017; 12(1): S340.
- [158.] Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a populationbased time-trend analysis. *J Clin Oncol* 2010; 28(35): 5,153–5,159.

- [159.] Phillips I, Sandhu S, Lichtenborg M, Harden S. Stereotactic ablative body radiotherapy versus radical radiotherapy: comparing real-world outcomes in stage I lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2019; 31(10): 681–687.
- [160.] Singh AK, Gomez-Suescun JA, Stephans KL, Bogart JA, Hermann GM, Tian L, Groman A, Videtic GM. One Versus Three Fractions of Stereotactic Body Radiation Therapy for Peripheral Stage I to II Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized, Multi-Institution, Phase 2 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019 Nov 15;105(4):752-759.
- [161.] Videtic GM, Paulus R, Singh AK, Chang JY, Parker W, Olivier KR, Timmerman RD, Komaki RR, Urbanic JJ, Stephans KL, Yom SS, Robinson CG, Belani CP, Iyengar P, Ajlouni MI, Gopaul DD, Gomez Suescun JB, McGarry RC, Choy H, Bradley JD. Long-term Follow-up on NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019 Apr 1;103(5):1077-1084.
- [162.] Yan M, Louie AV, Kotecha R, Ashfaq Ahmed M, Zhang Z, Guckenberger M, Kim MS, Lo SS, Scorsetti M, Tree AC, Sahgal A, Slotman BJ. Stereotactic body radiotherapy for Ultra-Central lung Tumors: A systematic review and Meta-Analysis and International Stereotactic Radiosurgery Society practice guidelines. *Lung Cancer.* 2023 Aug;182:107281.
- [163.] Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, Groen HJ, McRae SE, Widder J, Feng L, van den Borne BE, Munsell MF, Hurkmans C, Berry DA, van Werkhoven E, Kresl JJ, Dingemans AM, Dawood O, Haasbeek CJ, Carpenter LS, De Jaeger K, Komaki R, Slotman BJ, Smit EF, Roth JA. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* 2015 Jun;16(6):630-7.
- [164.] Adizie JB, Khakwani A, Beckett P et al. Stage III non-small cell lung cancer management in England. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2019; 31(10): 688–696. Simone CB 2nd, Bradley J, Chen AB, Daly ME, Louie AV, Robinson CG, Videtic GMM, Rodrigues G. ASTRO Radiation Therapy Summary of the ASCO Guideline on Management of Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2023 May-Jun;13(3):195-202.
- [165.] Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-smallcell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(13): 2,181–2,190.
- [166.] Bradley JD, Paulus R, Komaki R et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(2): 187–199.
- [167.] Maguire J, Khan I, McMenemin R et al. SOCCAR: A randomised phase II trial comparing sequential versus concurrent chemotherapy and radical hypofractionated radiotherapy in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer and good performance status. *Eur J Cancer* 2014; 50(17): 2,939–2,949
- [168.] Albain KS, Swann RS, Rusch VW et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9687): 379–386.
- [169.] Kwong KF, Edelman MJ, Suntharalingam M, Cooper LB, Gamliel Z, Burrows W, Hausner P, Doyle LA, Krasna MJ. High-dose radiotherapy in trimodality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and excellent long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Jun;129(6):1250-7.
- [170.] Le Pechoux C, Poureil N, Barlesi F, Lerouge D, Antoni D, Lamezec B, Nestle U, Boisselier P, Dansin E, Paumier A, Peignaux K, Thillays F, Zalcman G, Madelaine J, Pichon E, Larrouy A, Lavole A, Argo-Leignel D, Derollez M, Faivre-Finn C, Hatton MQ, Riesterer O, Bouvier-Morel E, Dunant A, Edwards JG, Thomas PA, Mercier O, Bardet A. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Jan;23(1):104-114.
- [171.] Chen Y, Peng X, Zhou Y, Xia K, Zhuang W. Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2018 Jan 16;16(1):8.
- [172.] Burdett S, Rydzewska L, Tierney J, Fisher D, Parmar MK, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C; PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Oct 11;10(10):CD002142.
- [173.] Hui Z, Men Y, Hu C, Kang J, Sun X, Bi N, Zhou Z, Liang J, Lv J, Feng Q, Xiao Z, Chen D, Wang Y, Li J, Wang J, Gao S, Wang L, He J. Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021 Aug 1;7(8):1178-1185.

- [174.] Shimoyama R, Nakagawa K, Ishikura S, Wakabayashi M, Sasaki T, Yoshioka H, Hashimoto T, Kataoka T, Fukuda H, Watanabe SI. A multi-institutional randomized phase III trial comparing postoperative radiotherapy to observation after adjuvant chemotherapy in patients with pathological N2 Stage III non-small cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1916 (J-PORT study). *Jpn J Clin Oncol*. 2021 May 28;51(6):999-1003.
- [175.] Stevens R, Macbeth F, Toy E, Coles B, Lester JF. Palliative radiotherapy regimens for patients with thoracic symptoms from non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 14(1): CD002143.
- [176.] Chow R, Hoskin P, Hollenberg D, Lam M, Dennis K, Lutz S, et al. Efficacy of single fraction conventional radiation therapy for painful uncomplicated bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2017;6:125–42.
- [177.] Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: Results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011;29:134-141.
- [178.] El Gantery MM, Abd El Baky HM, El Hossieny HA, Mahmoud M, Youssef O. Management of brain metastases with stereotactic radiosurgery alone versus whole brain irradiation alone versus both. *Radiat Oncol (London)*. 2014;9:116
- [179.] Aoyama H, Tago M, Shirato H. Stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastases: Secondary analysis of the JROSG 99-1 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2015;1:457-464.
- [180.] Churilla TM, Ballman KV, Brown PD, et al. Stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for limited brain metastases: A secondary analysis of the North Central Cancer Treatment Group N0574 (Alliance) randomized controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99:1173-1178
- [181.] Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004;363:1665-1672.
- [182.] Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: A report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39:571-574.
- [183.] Tsao MN, Xu W, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1: Cd003869.
- [184.] Trifiletti DM, Ballman KV, Brown PD, et al. Optimizing whole brain radiation therapy dose and fractionation: Results from a prospective phase 3 trial (NCCTG N107C [Alliance]/CEC.3). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;106:255-260
- [185.] Mulvenna P, Nankivell M, Barton R et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2016; 388(10055): 2,004–2014
- [186.] Aung EY, Khan M, Williams N, Raja U, Hamady M. Endovascular Stenting in Superior Vena Cava Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022 Sep;45(9):1236-1254.
- [187.] Wong HCY, Chan AW, David E, Marta GN, Pan NY, Koller M, Lim F, Yeung R, Chow E, Simone CB 2nd. Should endovascular stenting be used routinely as first-line treatment for malignant superior vena cava syndrome?-A critical review in the context of recent advances in oncological treatments. *Ann Palliat Med*. 2023 Apr 10:apm-22-1293.
- [188.] Guhlich M, Maag TE, Dröge LH, El Shafie RA, Hille A, Donath S, Schirmer MA, Knaus O, Nauck F, Overbeck TR, Hinterthaler M, Körber W, Andreas S, Rittmeyer A, Leu M, Rieken S. Symptom relief, prognostic factors, and outcome in patients receiving urgent radiation therapy for superior vena cava syndrome: A single-center retrospective analysis of 21 years' practice. *Strahlenther Onkol*. 2022 Dec;198(12):1072-1081.
- [189.] Chow R, Hoskin P, Schild SE, Raman S, Im J, Zhang D, et al. Single vs multiple fraction palliative radiation therapy for bone metastases: cumulative metaanalysis. *Radiother Oncol* 2019;141:56–61.
- [190.] WangXS, BaiYF, VermaV, et al. Randomized trial of first-line tyrosine kinase inhibitor with or without radiotherapy for synchronous oligometastatic EGFR-mutated NSCLC. *Natl Cancer Inst*. 2022:djac015. <https://doi.org/10.1093/jnci/djac015>
- [191.] IyengarP, WardakZ, GerberDE, et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:e173501.

- [192.] GomezDR, TangC, ZhangJ, etal. Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: Long-term results of a multi-institutional, phaseII, randomized study.JClinOncol.2019;37:1558-1565.
- [193.] Palma A, Olson R, Harrow S, etal. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: Long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. J ClinOncol. 2020;38:2830-2838.
- [194.] Gomez DR, Blumenschein Jr GR, LeeJ J,etal. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: A multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. LancetOncol.2016;17:1672-1682.
- [195.] Collen C, Christian N, Schallier D, etal. Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic non small cell lung cancer patients. AnnOncol. 2014;25:1954-1959.
- [196.] De Ruyscher D, Wanders R, Hendriks LE, etal. Progression-free survival and overall survival beyond 5 years of NSCLC patients with synchronous oligometastases treated in a prospective phase II trial (NCT01282450). J Thorac Oncol. 2018;13:1958-1961.
- [197.] Spaggiari L, Bertolaccini L, Facciolo F, etal. A risk stratification scheme for synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer developed by a multicentre analysis. LungCancer.2021;154:29-35
- [198.] Bertolaccini L, Casiraghi M, Sedda G, de Marinis F, Spaggiari L. Clinical prognostic factors in surgically treated oligometastatic non-small cell lung cancer: A systematic review. Transl Lung Cancer Res. 2021;10:3401-3408.41.
- [199.] Petty WJ, Urbanic JJ, Ahmed T, etal. Long-term outcomes of a phase 2 trial of chemotherapy with consolidative radiationtherapy for oligometastatic non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;102:527-535.
- [200.] Bauml JM, Mick R, Ciunci C, etal. Pembrolizumab after completion of locally ablative therapy for oligometastatic non-small cell lung cancer: A phase 2 trial. JAMA Oncol. 2019;5:1283-1290.
- [201.] Arrieta O, BarronF, Maldonado F, etal. Radical consolidative treatment provides a clinical benefit and long-term survival in patients with synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer: A phase II study. LungCancer.2019;130:67-75.
- [202.] Artal Corte's A, Calera Urquizu L, Hernando Cubero J. Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: state-of-the-art. Transl. Lung Cancer Res 2015; 4: 191–197.
- [203.] J. Remon, J-C. Soria and S. Peters, on behalf of the ESMO Guidelines Committee: Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging and systemic and local therapy. Up Date Ann. Oncol. 2021.
- [204.] Herbst RS, Tsuboi M, John T, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage IB-IIIA EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. J Clin Oncol. 2020;38(suppl 18):LBA5.
- [205.] Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as neoadjuvant treatment (tx) for resectable (IB-IIIA) non-small cell lung cancer (NSCLC) in the phase 3 CheckMate 816 trial [abstract]. Proceedings of the 112th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. 2021 April 10-15. Philadelphia (PA): AACR; 2021. Abstract nr CT003
- [206.] Felip E, Altorki N, Zhou C et al.:IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Sep 17;S0140-6736(21)02098-5. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02098-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02098-5/abstract).
- [207.] L. Paz-Arez, O'Brien, Mauer; M et al.: R.A et al.: Pembrolizumab (pembro) versus placebo for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) following complete resection and adjuvant chemotherapy (chemo) when indicated: Randomized, triple-blind, phase III EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 study DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.02.224>
- [208.] Antonia S.J, Villegas A, Davey D et al.:D Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III. NSCLC N Engl J Med 2018; 379:2342-2350 DOI: 10.1056/NEJMoa1809697
- [209.] HendricksLE, Kerr KM, Menis J, Mok TS et al on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Non-oncogene addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis,treatment and follow-up. Annals of Oncology (2023), do:https://doi.org/10.1016/.annonc. 2022.12.013.
- [210.] Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med.2018; 378(22):2078-2092.
- [211.] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N Engl J Med.2018; 378(24):2288-2301.

- [212.] 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.
- [213.] 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
- [214.] 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.
- [215.] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously 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.
- [216.] Sezer A, Kilickap S, Gumus 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.
- [217.] Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, et al. Updated overall survival analysis from IMpower110: atezolizumab versus platinum-based chemotherapy in treatment-naïve programmed death-ligand 1-selected NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;16(11):1872-1882.
- [218.] Attili I, Passaro A, Corvaja C, Trillo Aliaga P, Del Signore E, Spitaleri G, de Marinis F. Immune checkpoint inhibitors in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2023 Sep;119:102602. doi: 10.1016/j.ctrv.2023.102602. Epub 2023 Jul 19. PMID: 37481836
- [219.] Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, Wang J, Goldman JW, Lu S, Su WC, de Marinis F, Shepherd FA, Lee KH, Le NT, Dechaphunkul A, Kowalski D, Poole L, Bolanos A, Rukazekov Y, Wu YL; ADAURA Investigators Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med.* 2023 Jul 13;389(2):137-147. doi: 10.1056/NEJMoa2304594. Epub 2023 Jun 4.
- [220.] Zhang SL, Yi XF, Huang LT, Sun L, Ma JT, Han CB. Rational application of EGFR-TKI adjuvant therapy in patients with completely resected stage IB-IIIa EGFR-mutant NSCLC: a systematic review and meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *BMC Cancer.* 2023 Aug 1;23(1):719. doi: 10.1186/s12885-023-11194-6.
- [221.] Gil M, Knetki-Wróblewska M, Niziński P, Strzemiński M, Krawczyk P. Effectiveness of ALK inhibitors in treatment of CNS metastases in NSCLC patients. *Ann Med.* 2023 Dec;55(1):1018-1028. doi: 10.1080/07853890.2023.2187077.
- [222.] Rathod LS, Dabhade PS, Mokale SN. Recent progress in targeting KRAS mutant cancers with covalent G12C-specific inhibitors. *Drug Discov Today.* 2023 May;28(5):103557. doi: 10.1016/j.drudis.2023.103557. Epub 2023 Mar 18.
- [223.] Rohilla S, Singh M, Alzarea SI, Almalki WH, Al-Abbasi FA, Kazmi I, Afzal O, Altamimi ASA, Singh SK, Chellappan DK, Dua K, Gupta G. Recent Developments and Challenges in Molecular-Targeted Therapy of Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2023;42(1):27-50. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2022042983.
- [224.] Brea E, Rotow J. Targeted Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: First Line and Beyond. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2023 Jun;37(3):575-594. doi: 10.1016/j.hoc.2023.02.009. Epub 2023 Apr 4.
- [225.] Grodzka A, Knopik-Skrocka A, Kowalska K, Kurzawa P, Krzyżaniak M, Stencel K, Bryl M. Molecular alterations of driver genes in non-small cell lung cancer: from diagnostics to targeted therapy. *EXCLI J.* 2023 May 11;22:415-432. doi: 10.17179/excli2023-6122. eCollection 2023.
- [226.] NCCN Practice Guidelines for Supportive Care, 2023.
- [227.] ESMO Guidelines, Supportive care, 2023.
- [228.] D. De Ruyscher, C. Faivre-Finn, K. Nackaerts et al. „Recommendation for supportive care in patients receiving concurrent chemotherapy and radiotherapy for lung cancer. *Annals of Oncology* 2020, Volume 31 Issues1
- [229.] ASCO Guidelines, Supportive Care and Treatment Related Issues, 2019-2023.
- [230.] Gyógyszer alkalmazási előírások
- [231.] Bogos Krisztina, Gálffy Gabriella, Agócs László, et al. Magyar Tüdőgyógyász Társaság Onkolpulmonológiai Szekciójának javaslata: A lokálisan kiterjedt, III. stádiumú, inoperábilis, nem kissejtes tüdőrákos betegek diagnosztikai és kezelési stratégiája, betegmenedzsmentje; 2020.
- [232.] JHaanen, M.Obeid, L. Spain, et al, Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 2022.
- [233.] Charles B. Simone et al, „Palliative care for patients with locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer,” *Annals of Palliative Medicine*, 2013.

- [234.] Tamási Lilla, Müller Veronika, Losonczy György. Az előrehaladott tüdőrák gyógyszeres és sugárkezelése, Medicina Könyvkiadó Zrt., 2021.
- [235.] Vagvolgyi A, Rozgonyi Z, Kerti M, Vadasz P, Varga JJ Effectiveness of perioperative pulmonary rehabilitation in thoracic surgery. J Thorac Dis. 2017;9(6):1584-1591. doi: 10.21037/jtd.2017.05.49.
- [236.] Vagvolgyi A, Rozgonyi Z, Kerti M, Agathou G, Vadasz P, Varga J. Effectiveness of pulmonary rehabilitation and correlations in between functional parameters, extent of thoracic surgery and severity of post-operative complications: randomized clinical trial. J Thorac Dis. 2018;10(6):3519-3531. doi: 10.21037/jtd.2018.05.202.
- [237.] Abidi Y, Fekete M, Farkas Á, Horváth A, Varga JT. Effectiveness and quality of life in lung cancer, pre-, post- and perioperative rehabilitation - A review. Physiol Int. 2023;110(2):89-107. doi: 10.1556/2060.2023.00237.
- [238.] Cree IA, Deans Z, Ligtenberg M, Normanno N, Edsjö A, Rouleau E, Solé F, Thunnissen E, Timens W, Schuurin E, Dequeker E, Murray S, Dietel M, Groenen P, Han Van Krieken J, European Society of Pathology Task Force on Quality Assurance in Molecular Pathology; Royal College of Pathologists: Guidance for laboratories performing molecular pathology for cancer patients, J Clin Pathol, 2014 Nov;67(11):923-31. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202404. Epub 2014 Jul 10.
- [239.] Dufraing K, Van Casteren K, Breyne J, D'Haene N, Van Campenhout C, Vander Borght S, Zwaenepoel K, Rouleau E, Schuurin E, von der Thüsen J & Dequeker E: Molecular pathology testing for non-small cell lung cancer: an observational study of elements currently present in request forms and result reports and the opinion of different stakeholders, BMC Cancer (2022) 22:736 <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09798-5>
- [240.] Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody W, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm H, ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
- [241.] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. (2013) 49:1374–403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027
- [242.] Groheux D, Quere G, Blanc E, Lemarignier C, Vercellino L, de Margerie-Mellon C, Merlet P, Querellou S. FDG PET-CT for solitary pulmonary nodule and lung cancer: Literature review. Diagn Interv Imaging. 2016 Oct;97(10):1003-1017. doi: 10.1016/j.diii.2016.06.020
- [243.] Egészségügyért Felelős Államtitkárság, 002185 azonosító számú egészségügyi szakmai irányelv a daganatos betegek onkológiai ellátásához szükséges molekuláris patológiai vizsgálatok eljárásrendjének meghatározása Egészségügyi Közlöny, 2024, 9. szám, <https://www.kozlonyok.hu/kozlonyok/Kozlonyok/6/PDF/2024/9.pdf>
- [244.] A Belügyminisztérium Egészségügyért Felelős Államtitkárság, 002138 azonosítószámú egészségügyi szakmai irányelv, a praxisközösségekben végzett, felnőtteket érintő prevenciós rendelésről Egészségügyi Közlöny, 2023, 5. szám <https://www.kozlonyok.hu/kozlonyok/Kozlonyok/6/PDF/2023/5.pdf>

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Tüdőgyógyászat, valamint Onkológia és sugárterápia Tagozatok elnökei kijelölték az irányelvfejlesztő csoport tagjait és felelősét. A fejlesztőcsoport tagjai meghatározták a feladatokat, a prioritásokat, a konzultációs időpontokat és a fejlesztés pontos menetét. Ennek megfelelően a tagok egyéni munka során, de egymással rendszeresen konzultálva alkották meg a magyar viszonyokra adaptált, nemzetközi irányelveken alapuló a témakörben a hazai egészségügyi szakmai irányelvet.

2. Irodalomkeresés, szelekció

A fejlesztőcsoport az V.2. fejezetben feltüntetett külföldi és hazai irányelvek ajánlásait dolgozta fel az irányelv fejlesztés folyamata során.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

Az irányelv ajánlásai különböző erejű bizonyítékokon alapulnak, amelyeket az ajánlás, megállapítás végén zárójelben „I”, „II”, „III”, „IV”, „V” római számokkal jelölünk. A jelölések magyarázatát alább részletezzük.

A bizonyítékok szintjének meghatározásához a fejlesztőcsoport az ESMO klinikai gyakorlat irányelvének besorolási rendszerét alkalmazta, amely a felhasznált tanulmányok típusa, minősége és esetszáma alapján sorolja be a bizonyítékokat öt kategóriába [1]. Ha egy adaptált ajánlás az ESMO klinikai gyakorlati irányelvtől eltérő bizonyíték besorolási rendszerben készült, akkor a forrás minősége alapján módosítottuk az ajánlást.

A bizonyítékok besorolása, megbízhatóságuk csökkenő sorrendjében:

I – Legalább egy nagy esetszámú, randomizált, kontrollált, jó minőségű módszertannal bíró (alacsony torzítási lehetőség) vizsgálatból, vagy több, jól megtervezett randomizált vizsgálat metaanalíziséből származó bizonyítékok, amelyek egységes megállapításokat eredményeztek.

II – Kis esetszámú randomizált vizsgálatból, nagy esetszámú randomizált, de alacsonyabb minőségű módszertannal bíró (torzítás gyanúja) vizsgálatból, ezen vizsgálatok metaanalíziséből, vagy nem egységes megállapításokat eredményező vizsgálatokból származó bizonyítékok.

III – Prospektív kohorsz vizsgálatokból származó bizonyítékok.

IV – Retrospektív kohorsz vizsgálatokból, vagy esetkontroll vizsgálatokból származó bizonyítékok.

V – Kontrollcsoport nélküli vizsgálatokból, esettanulmányokból, vagy szakértői véleményekből származó bizonyítékok.

4. Ajánlások kialakításának módszere

Az irányelv ajánlásai gyakorlati alkalmazásának fontosságát az ajánlás rangsorolása jelzi, amelyet az ajánlás, megállapítás végén zárójelben „A”, „B”, „C”, „D”, „E” betűkkel jelölünk. A jelölések magyarázatát alább részletezzük.

Az ajánlások rangsorolásához a fejlesztőcsoport az ESMO klinikai gyakorlat irányelvének öt kategória szerinti rangsorolását alkalmazta [1]. Ha egy adaptált ajánlás az ESMO klinikai gyakorlati irányelvtől eltérő rangsorolási rendszerben készült, akkor az ajánlás szóhasználata alapján módosítottuk az ajánlást.

Az ajánlások rangsorolása, az alkalmazás fontosságának csökkenő sorrendjében:

A – Erős bizonyíték van a hatásosságra, az ajánlás alkalmazása jelentős klinikai haszonnal jár: erősen ajánlott.

B – Erős vagy mérsékelt bizonyíték van a hatásosságra, de az ajánlás alkalmazása korlátozott klinikai haszonnal jár: ajánlott.

C – Elégtelen a hatásosságra vonatkozó bizonyíték, vagy az ajánlás alkalmazásának előnyei nem haladják meg a kockázatot vagy a hátrányokat (nemkívánatos események előfordulása, költségek stb.): választható.

D – Mérsékelt bizonyíték van a hatástalanságra vagy a kedvezőtlen kimenetelre: ellenzett.

E – Erős bizonyíték van a hatástalanságra vagy a kedvezőtlen kimenetelre: erősen ellenzett.

5. Véleményezés módszere

Az egészségügyi szakmai irányelv megküldésre került az egészségügyi ellátási folyamatban érintett Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatoknak véleményezésre. A Magyar Tüdőgyógyász Társaság és a Magyar Onkológiai Társaság tanácskozási joggal vett részt az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztésben.

A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került az adott ajánlás, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával. Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltak megfelelnek a véleményezőkkel kialakított konszenzusnak.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Nem került bevonásra.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

A tünetekről és kockázati tényezőkről szóló betegedukációs anyag: <https://leleketegyesulet.hu/vizsgaltasd-ki-magad/>

A szűrésről, a diagnosztikus vizsgálatokról, a stageing értelmezéséről, illetve az új innovatív terápiákhoz kapcsolódó biomarker tesztelésről szóló kiadványok: <https://leleketegyesulet.hu/tudorak/#szures>

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok**1. Molekuláris patológiai vizsgálatkérő lap [238, 239]**

Betegadatok

Vizsgálatkérő intézmény:

Vizsgálatkérő orvos neve, pecsétszáma:

Vizsgálatkérő orvos e-mail-címe, telefonszáma:

Vizsgálendő mintát küldő patológiai osztály:

Vizsgálatot végző molekuláris patológiai laboratórium:

Beküldött minta típusa:

Citológiai kenet

Sejtblokk

Metszet

Biopszia

Reszekátum

DNS izolátum

Perifériás vér (EDTA, stabilizáló cső)

Beküldött minta száma:

Szövettani diagnózis:

Korábban történt-e molekuláris patológiai vizsgálat:

Igen, előző molekuláris patológiai vizsgálat eredménye:

Nem

Klinikai stádium:

Megelőző terápia történt:

Igen, típusa:

Nem

Jelenleg kezelés alatt áll a beteg:

Igen, típusa:

Nem

Kért molekuláris vizsgálat:

Immunterápiához

PD-L1 immunhisztokémia

Monogén vizsgálat célzott terápiához:

Tüdő nem-kissejtes carcinoma:

EGFR, KRAS, BRAF mutáció

ALK, ROS1 immunhisztokémia és/vagy FISH

Multigén vizsgálat célzott terápiához

NGS alapú vizsgálat, 50–200 génes panel célzott terápiákhoz

Molekuláris patológiai lelet tartalmi követelményei

Vizsgálatot végző molekuláris patológiai laboratórium

Betegadatok

Vizsgálatkérő intézmény

Vizsgálatkérő orvos neve, pecsétszáma, e-mail-címe, telefonszáma

Vizsgálendő mintát küldő patológiai osztály

Beküldött minta száma

Szövettani diagnózis

Korábban történt-e molekuláris patológiai vizsgálat, annak eredménye

Klinikai stádium

Megelőző kemoterápia, kezelés

Beküldött minta típusa:

Citológiai kenet

Sejtblokk

Metszet
 Biopszia
 Reszekátum
 DNS-izolátum
 Perifériás vér (EDTA, stabilizáló cső)

A minta tumorsejt tartalma

DNS-, RNS-izolálás módszere

Izolált DNS, RNS mennyisége, minősége

Alkalmazott referencia szekvenciák

Molekuláris vizsgálat módszere, a módszer érzékenysége, specificitása

Immúnhisztokémiai vizsgálat, antitest típusa, kontrollreakciók

FISH-vizsgálat, próba típusa

Eredmény (az azonosított variánsokat az AMP/ACMG érvényben lévő útmutatásai alapján szükséges annotálni) [240]

Az eredmények klinikai jelentőségének értelmezése

A molekuláris vizsgálat főbb minőségi paraméterei

1.3. Táblázatok

1. TÁBLÁZAT – A nem-kissejtes tüdődaganatok típusai [1]

Prekurzor mirigyes léziók
<i>Atípusos adenomatoid hiperplázia</i>
<i>Adenokarcinóma in situ /mucinózus és nem-mucinózus/</i>
Adenokarcinómák
<i>Minimálisan invazív adenokarcinóma (MIA) /mucinózus és nem-mucinózus/</i>
<i>Invazív nem-mucinózus adenokarcinóma /lepidikus, acináris, papilláris, mikropapilláris, szolid, komplex mirigyes/</i>
<i>Invazív mucinózus adenokarcinóma /kevert mucinózus és nem-mucinózus/</i>
<i>Kolloid adenokarcinóma</i>
<i>Foetalis adenokarcinóma</i>
<i>Enterális típusú adenokarcinóma</i>
Prekurzor laphám léziók
<i>Laphám diszplázia /enyhe, közepes, súlyos/</i>
<i>Karcinóma in situ</i>
Laphámkarcinómák
<i>Laphámkarcinóma /elszarusodó, el nem szarusodó, bazaloid/</i>
<i>Limfoepiteliális karcinóma</i>
Nagysejtes karcinóma
Adenoszkvamosus karcinóma
Szarkomatoid karcinómák
<i>Pleomorf karcinóma /óriássejtes, orsósejtes/</i>
<i>Pulmonális blasztóma</i>
<i>Karcinoszarkóma</i>

2. TÁBLÁZAT – Tüdő nem-kissejtes carcinomák FDA által jóváhagyott célzott terápiás gyógyszereinek prediktív markerei [114, 115].

Biomarker	Módszerek	Gyakoriság	Célzott terápiás szer
EGFR mutáció	PCR, NGS	11,3% adca	Gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib
KRAS mutáció	PCR, NGS	32,2% adca	Sotorasib (G12C), Adagrasib (G12C), MEK inhibitor
BRAF mutáció	PCR, NGS	2,1% adca	Dabrafenib, trametinib
ALK fúzió	IHC, FISH, DNS vagy RNS alapú NGS	3,8% adca	Crizotinib, ceritinib, alectinib, lorlatinib, brigatinib
ROS1 fúzió	IHC, FISH, DNS vagy RNS alapú NGS	2,6% adca	Crizotinib, ceritinib, entrectinib, lorlatinib
PD-L1 fehérje expresszió	Immunhisztokémia		Pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab
MET mutáció exon 14 skipping	DNS vagy RNS alapú NGS	4,3% adca	Crizotinib, cabozantinib, capmatinib
RET fúzió	FISH, DNS vagy RNS alapú NGS	1,7% adca	Selpercatinib, pralsetinib, cabozantinib, vandetanib, selpercatinib
NTRK1–3 fúzió	IHC, FISH, DNS vagy RNS alapú NGS	0,5% adca	Entrectinib, larotrectinib
NRG1 fúzió	DNA vagy RNS alapú NGS	7% (Mucinosus adca)	-
HER2 mutáció	NGS	1,7% adca	Trastuzumab, afatinib
HER2 amplifikáció	FISH, NGS	1,4% adca	Trastuzumab, afatinib
MET amplifikáció	FISH, NGS	2% adca	Crizotinib
FGFR1/3 fúzió	FISH, NGS	1% (NSCLC)	FGFR gátló

3. TÁBLÁZAT – A génfúziók vizsgálatára alkalmas vizsgálatok legfontosabb jellemzői [116-121]

	IHC	FISH	PCR	NGS célzott max 50 génes panelek
Mutáció/fúzió azonosítása	Fúzió	Fúzió	Ismert mutáció vagy fúzió	Minden típus
FFPE metszet (db) igény 20%-os tumorsejttartalom esetén	1 (4um)	1 (4um)	4–5 (7um)	5–10 (7um)
Sejtszám/ DNS/ RNS igény	<50 sejt	50–100 sejt	~5ng DNS	5–10ng DNS/ RNS

4. TÁBLÁZAT – A TNM kategóriák [International Association for the Study of Lung Cancer, 2023 nyomán] [125]

T – primer tumor	
Tx	Primer tumor nem megítélhető vagy sputumból /BAL-ból igazolt malignus sejtek, kimutatható tumor nélkül
T0	Nincs kimutatható primer tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤3 cm (legnagyobb átmérő), tüdőszövet/visceralis pleura veszi körül, a br. lobarist nem haladja meg proximálisan, vagy bármekkora felületi terjedésű tumor a centrális légutakban (trachea, főhörgők, hörgők)
– T1a(mi)	Minimálisan invazív adenokarcinóma
– T1a	Tumor legnagyobb átmérője ≤1 cm
– T1b	Tumor legnagyobb átmérője >1 cm, de ≤2 cm
– T1c	Tumor legnagyobb átmérője >2 cm, de ≤3 cm
T2	Tumor >3 cm, de ≤5 cm, vagy infiltrálja a visceralis pleurát, vagy a főbronchusban van, de nem éri el a tracheacarinát, vagy részleges/teljes atelectasiát/obstruktív pneumonitist okoz
– T2a	Tumor legnagyobb átmérője >3 cm, de ≤4 cm-nél
– T2b	Tumor legnagyobb átmérője >4 cm, de ≤5 cm-nél
T3	Tumor >5 cm, de ≤7 cm, vagy infiltrálja a parietalis pleurát, mellkasfalat (Pancoast tumor), a N. phrenicust, parietalis pericardiumot, vagy primer tumorra azonos tüdőlebenyben tumorgóc(ok) van(nak)
T4	Tumor legnagyobb átmérője >7 cm, vagy infiltrálja az alábbiakat: rekesz, mediastinum, szív, nagyerek, trachea, n. laryngeus recurrens, nyelőcső, csigolyatest, trachearina, vagy a tumorra azonos oldalon, de eltérő lebenyben tumorgóc(ok)kal társul
N – nyirokcsomók	
Nx	A regionális nyirokcsomók nem megítélhetők
N0	Nincs regionális nyirokcsomó metasztázis
N1	Metasztázis az azonos oldali peribronchialis és/vagy azonos oldali hilusi nyirokcsomókban, illetve az intrapulmonalis nyirokcsomókban, ideértve a direkt terjedést is
N2	Metasztázis az azonos oldali mediastinalis és/vagy subcarinalis nyirokcsomókban
– N2a	egyetlen nyirokcsomó az N2 régióban
– N2b	multiplex nyirokcsomók az N2 régióban
N3	Metasztázis ellenoldali mediastinalis, ellenoldali hilaris, azonos vagy ellenoldali scaleneus vagy supraclavicularis nyirokcsomókban
M – távoli metasztázisok	
M0	Nincs távoli metasztázis
M1	Távoli metasztázis
– M1a	Különálló tumorgóc(ok) az ellenoldali tüdőben, pleurális, vagy pericardiális tumoros góc(ok), vagy malignus pericardialis, pleuralis folyadék
– M1b	Egyetlen extrathorakális metasztázis egyetlen szervben
– M1c1	Multiplex extrathorakális metasztázis egy szervben
– M1c2	Multiplex extrathorakális metasztázis több szervben

5. TÁBLÁZAT – A TNM beosztás [Az International Association for the Study of Lung Cancer 2023 nyomán] [125]

T/M	Kategóriák és deskriptorok	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T1	T1a ≤1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b >1 to ≤2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c >2 to ≤3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a Visceralis pleura / centrális invázió	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	2a >3 to ≤4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b >4 to ≤5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	T3 >5 to ≤7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 invazív	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 primer tumoral azonos tüdőlebenyben tumorgóc(ok) van(nak)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 >7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 invazív	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 a tumoral oldalon, de eltérő lebenyben tumorgóc(ok)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a Különálló tumorgóc(ok) az ellenoldali tüdőben	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a pleurális, vagy pericardiális tumoros góc(ok), vagy malignus pericardialis, pleuralis folyadék	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Egyetlen extrathorakális metasztázis egyetlen szervben	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1 Multiplex extrathorakális metasztázis egy szervben	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2 Multiplex extrathorakális metasztázis több szervben	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

6. TÁBLÁZAT – Kemoterápia okozta mellékhatások [saját szerkesztés]

Mellékhatás	Megelőzés, kezelés
hányinger, hányás	po. vagy parenterális szerotonin receptor antagonist (5HT ₃ RA) neurokinin 1 receptor antagonist (NK1 RA) kortikoszteroid metoclopramide phenothiazine
lázás neutropenia kockázat 20% ↑ kockázat 10–20%	granulocita kolónia stimuláló faktor (G-CSF) filrastim, 5 mcg/tskg pegfilgrastim, 6 mg egyéb rizikó tényezők figyelembevétele: G-CSF mérlegelése
thrombocytopenia	thrombocyta transfúzió kemoterápia dózisének csökkentése
palliatív kemoterápia indukálta anémia tünettel Hgb: 10 g/dl alatt vashiányos anaemia	erythropoietin stimuláló ágens (ESA) epoetin alfa darbepoetin vvs transfúzió iv, vagy per os vaspótlás
thrombosis, VTE műtét után kemoterápiás kezelés nagy thrombosis rizikóval másodlagos megelőzés	LMWH dalteparin enoxaparin LMWH dalteparin enoxaparin NOAC rivaroxaban apixaban dabigatran endoxaban
étvágytalanság fogyás	megfelelő összetételű és kalóriájú táplálékbevitel tápszerek megestrol
hasmenés	loperamid folyadékbevitel
mucositis	erősen fűszeres, száraz, forró ételek kerülése lokális antiszeptikumok
vese toxicitás leggyakrabban cisplatin	megfelelő hidratálás a kezelés előtt és után nem megfelelő diuresis esetén forszírozott diuresis dóziscsökkentés cisplatin helyett carboplatin alkalmazása

Mellékhatás	Megelőzés, kezelés
neurotoxicitás	antiepileptikumok antidepresszánsok antioxidánok vitaminok analgetikumok
alopecia	paróka

7. TÁBLÁZAT – Sugárterápia okozta mellékhatások [saját szerkesztés]

Mellékhatás	Megelőzés, kezelés
nyelőcsőgyulladás, dysphagia	erősen fűszeres, száraz, forró ételek, alkohol kerülése helyi érzéstelenítők Protonpumpa-gátlók (PPI) tápszerek szisztémás fájdalomcsillapítók
köhögés, fulladás	alapbetegség kezelése, tüneti ellátás
bőrreakció száraz bőr, viszketés	napfény kerülése hidratáló krém
kardiális toxicitás	kardiovaszkuláris kockázati tényezők kerülése szív sugárterhelésének csökkentése, kardiológiai konzultáció
pneumonitis: 2–6 hónap sugárfibrosis: 6–12 hónap	kortikoszteroidok tüneti szerek

8. TÁBLÁZAT – Célzott kezelések okozta mellékhatások [saját szerkesztés]

Mellékhatás	Megelőzés, kezelés
<i>angiogenezis inhibitorok</i>	
magas vérnyomás	rendszeres RR kontroll antihipertenzív kezelés módosítsa
fáradékonyság	közepes intenzitású testmozgás
hasmenés	loperamide folyadékbevitel
vérzés	súlyos esetben a terápia felfüggesztése a kezelés függ a vérzés helyétől
trombosis	terápia felfüggesztése antikoaguláns kezelés
lassú sebgyógyulás	
<i>EGFR TK gátlók</i>	
bőrelváltozások	napfény kerülése lokális készítmények antihisztamin szteroid
hasmenés	loperamid folyadékbevitel
májenzim-emelkedés	májfunkciós értékek kontrollja súlyos esetben befejezés
ILD kialakulása	ritka, terápia befejezése
<i>ALK gátlók</i>	

Mellékhatás	Megelőzés, kezelés
látászavar	betegtájékoztató!
hányinger	antiemetikum
hasmenés	loperamid folyadékbevitel
székrekedés	rostdús táplálkozás hashajtó
oedema	vízajtó
májenzim-emelkedés	májfunkciós értékek kontrollja súlyos esetben befejezés
QT megnyúlás enyhe	dóziscsökkentés
súlyos	terápia befejezés
ILD	terápi befejezés
<i>ROS1 gátlók</i>	
mint ALK gátlóknál	
<i>BRAF gátlók</i>	
láz	lázcsillapító
hányinger	antiemetikum
hasmenés	loperamid folyadékbevitel
fáradékonyság	rendszeres testmozgás
bőrelváltozások	lokális készítmények szteroid
oedema	vízajtó

9. TÁBLÁZAT – Immunterápia okozta mellékhatások [saját szerkesztés]

Mellékhatás	Megelőzés, kezelés	
infúziós reakciók enyhe	infúzió leállítás a tünetek megszűnéséig	
mérsékelt	+ premedikáció: acetaminophen, famotidin, dyphenhydramine, esetleg szteroid	
súlyos	ICI befejezése	
hypothyreosis	hormonpótlás tünetek esetén ICI felfüggesztés	IV, A
hyperthyreosis	béta-blokkoló, ritkán carbimasol, szteroid	IV, A
hypophysitis mérsékelt tünetek	0,5–1 mg/tskg prednisolone	IV, A
súlyos tünetek	1 mg/tskg prednisolone lassú csökkentés 5 mg-ig ICI felfüggesztés	IV, A

Mellékhatás	Megelőzés, kezelés
pneumonitis enyhe, mérsékelt Grade2	ICI felfüggesztés 1 mg/tskg prednisolone V, A
súlyos, Grade 3–4	ICI befejezés 2–4 mg/tskg prednisolone IV, A
nem javul	Infliximab 5 mg/tskg vagy mycophenolate mofetil (MMF) hepatotoxicitás esetén
Colitis, diarrhoea enyhe Grade 1	per os folyadékbevitel, loperamide V, A
mérsékelt Grade 2	+0,5–1 mg/tskg prednisolone ICI felfüggesztés V, A
súlyos Grade 3–4	+1–2 mg/tskg prednisolone Infliximab, MMF ICI befejezése IV, A
Bőrtünetek Grade 1–2	Bőrpuhítók, tartózkodás a napsugárzástól, lokális szteroid, antihisztamin
Grade 3	+0,5–1 mg/tskg prednisolone ICI felfüggesztés IV, B
Grade 4	1–2 mg/tskg prednisolone ICI befejezés IV, B
Májtoxicitás Grade 1	Májfunkció-ellenőrzés IV, A
Grade 2	1–2 mg/tskg prednisolone ICI felfüggesztés V, B
Grade 3–4	+ MMF, tacrolimus ICI befejezés IV, B
Ritka mellékhatások	Megfelelő szakorvossal történő konzultáció
Vesetoxicitás	Szteroid, vagy egyéb immunsuppresszív szer adása
Kardiotoxicitás	Súlyosságtól függően ICI-felfüggesztés, vagy -befejezés
Neurológiai toxicitás	
Athralgia	
Polymyalgia	
Myositis	

10. TÁBLÁZAT – A hospice-palliatív ellátás pszichoszociális vonatkozásai [26]

Tünet	Pszichoszociális ajánlás	Kompetencia	A team tagjai
Tünetmentesség (minden betegnél elvégzendő)	szűrés	kérdőív, javasolt: distresszhőmérő, problémalista	koordinátor, ápoló, orvos, pszichoszociális szakember
	monitorozás	önálló	összes teamtag, aki a beteggel és családjával foglalkozik
	korábbi pszichológiai, pszichiátriai anamnézis, pszichoszociális rizikófaktorok szűrése	önálló	koordinátor, ápolók, orvos, pszichoszociális szakember
Distressz	felismerés, teamen belüli informálás, dokumentálás	önálló	összes teamtag, aki a beteggel és családjával foglalkozik
	verbális megnyugtató, támogató kommunikáció	önálló, függő	orvos, szakellátók, szociális munkás, önkéntes
	rizikófaktorok monitorozása, pszichés vezetés	önálló	pszichoszociális szakember, orvos
	folyamatos monitorozás, teamen belüli informálás, dokumentáció	önálló	összes teamtag, aki a beteggel és családjával foglalkozik
Enyhe pszichés tünetek, például: szorongás, depresszív tünetek, alkalmazkodási zavarok	felismerés, teamen belüli informálás, dokumentálás	önálló	összes teamtag, aki a beteggel és családjával foglalkozik
	támogató kommunikáció, általános érzelmi támogatás	önálló, függő	szakellátás, önkéntes
	rizikófaktorok monitorozása, általános érzelmi támogatás, hatékony tájékoztatás, szakemberhez irányítás	önálló	orvos
	rizikófaktorok monitorozása, pszichés vezetés, kezelés	önálló	pszichoszociális szakember
	folyamatos monitorozás, teamen belüli informálás, dokumentáció	önálló	összes teamtag, aki a beteggel és családjával foglalkozik

Tünet	Pszichoszociális ajánlás	Kompetencia	A team tagjai
Közepes, súlyos pszichés tünetek, például: szorongás, depresszív tünetek, alkalmazkodási zavarok	felismerés, teamen belüli informálás, dokumentálás	önálló	összes teamtag, aki a beteggel és családjával foglalkozik
	támogató kommunikáció, általános érzelmi támogatás	önálló, függő	szakellátás, önkéntes
	rizikófaktorok monitorozása, általános érzelmi támogatás, hatékony tájékoztatás, szakemberhez irányítás, gyógyszeres terápia	önálló függő	orvos
	rizikófaktorok monitorozása, pszichés vezetés, kezelés, gyógyszeres terápia	önálló	pszichoszociális szakember, pszichiáter!
	folyamatos monitorozás, teamen belüli informálás, dokumentáció	önálló	összes teamtag, aki a beteggel és családjával foglalkozik
Gyász	felismerés, teamen belüli informálás, dokumentálás, támogató kommunikáció, általános érzelmi támogatás, kapcsolat lezárása	önálló	összes teamtag, aki a beteg családjával foglalkozik
Normális gyász	gyásztámogatás	önálló	gyásztanácsadó, pszichoszociális szakember
Komplikált gyász	pszichés vezetés, kezelés, gyógyszeres terápia	önálló	pszichoszociális szakember, pszichiáter

11. TÁBLÁZAT – A nem-kissejtes tüdőrák diagnosztikájában használatos módszerek [12, 13, 234]

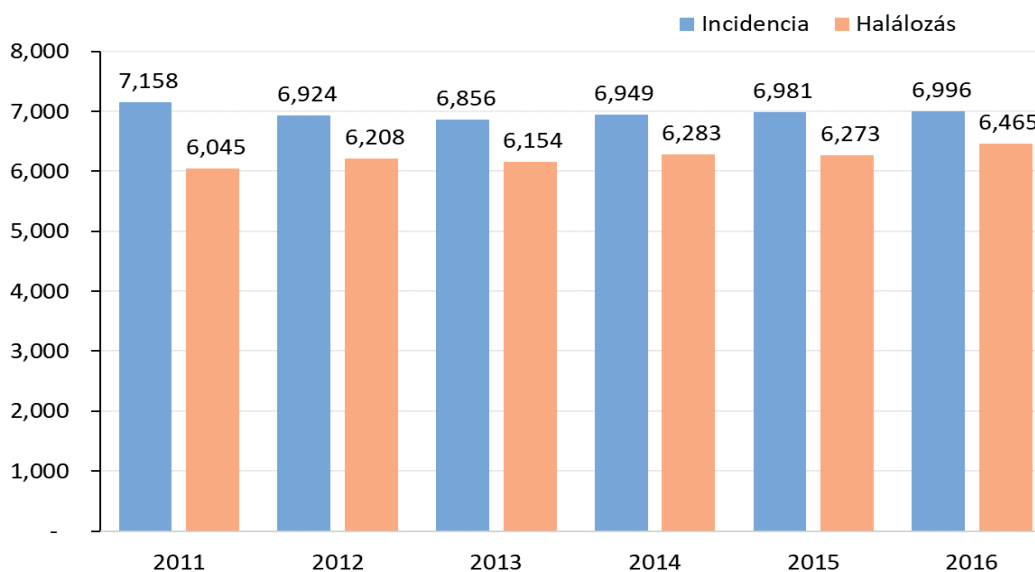
Paraméter/Vizsgálat/ Diagnosztikus eszköz	Feltétlenül szükséges/Kötelező	Lehetőség
Általános	Anamnézis* Fizikális vizsgálat* Komorbiditások felmérése Performansz státusz	
Képkalkotó vizsgálat	Mellkas röntgen Mellkas CT*	Csont szcintigráfia Kontrasztos koponya CT Mellkas PET-CT* Agykoponya MR†
Laboratóriumi vizsgálat	Vérkép Vesefunkció Májenzimek	
Kardiorespiratorikus funkció	FVC, FEV1, DLCO EKG Ha indikált: CPET	Ejekciós frakció, CAG (coronarographia)
Szövetteni mintavétel	Bronchosopia±,§ vagy Transthoracalis képvezérelt biopszia	TBNA/EBUS/EUS mediastinalis terimékből* Mediastinoscopia

* Klinikai stádiummeghatározáshoz szükséges vizsgálatok.

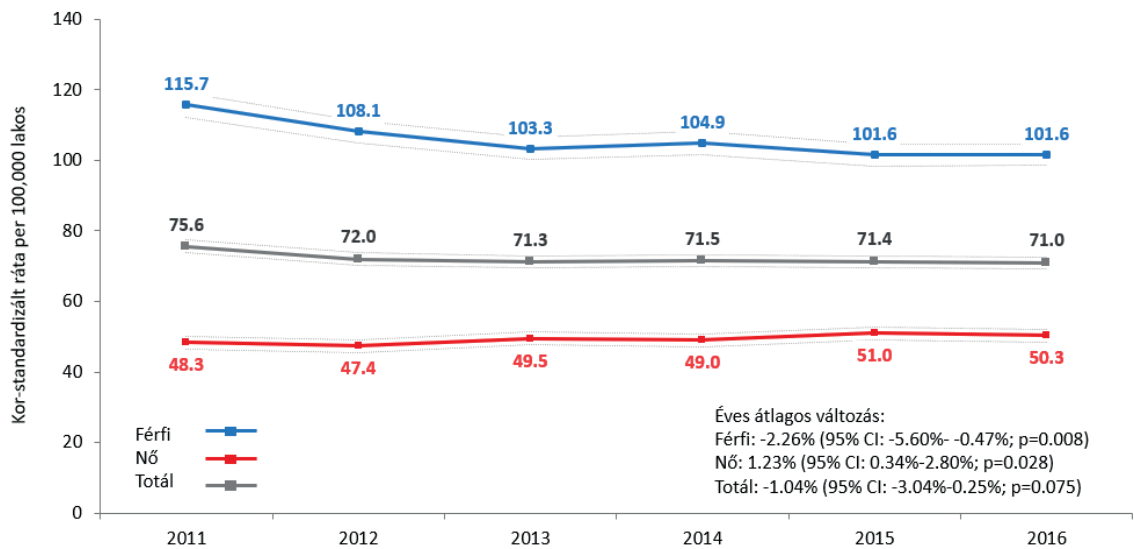
† Agyi metasztázisok kiszűrése céljából MR-vizsgálat megfontolandó olyan betegeknél, ahol kuratív terápia felmerül.

± A tumor helyzetétől és méretétől függően biopszia/aspiráció/kefecitológia/öblítés.

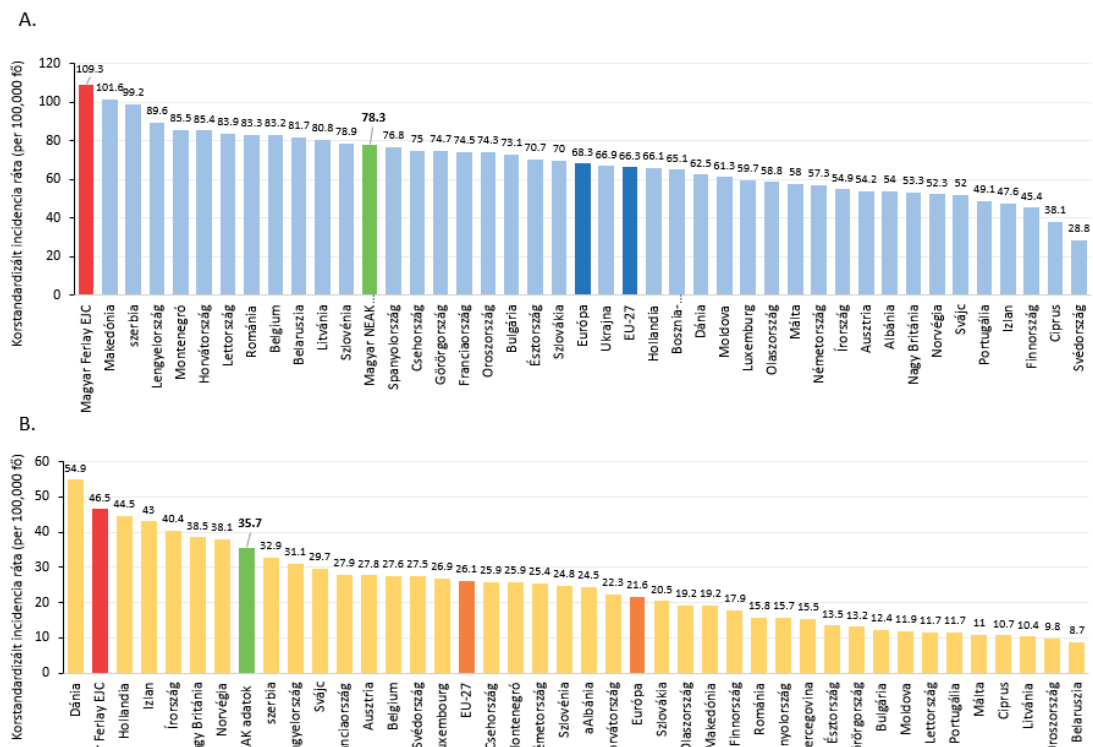
§ Bronchosopia általában elégséges az NSCLC diagnózishoz, azonban nem mindig teszi lehetővé a további klasszifikációt.

1.4. Algoritmusok, ábrák**1. ÁBRA – HeLP3 adatok – 2011 és 2016 között diagnosztizált új tüdőrákos betegek száma és a 2009-től tüdőrákos betegként diagnosztizált populáció éves halálozása [4]**

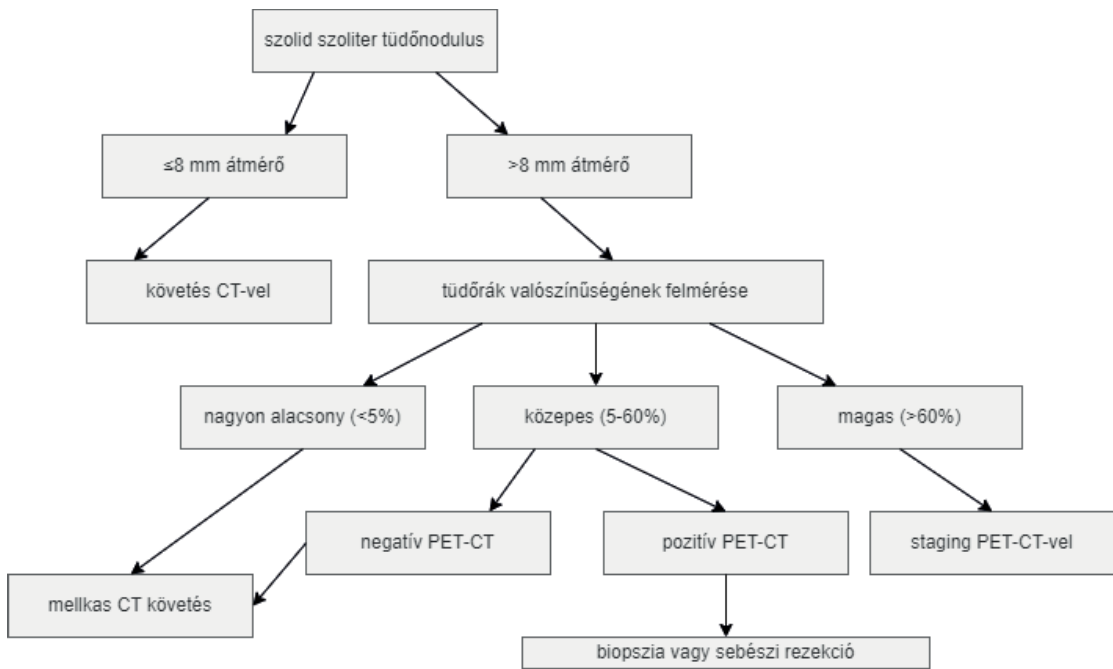
2. ÁBRA – A tüdődaganat nemek szerint számolt korstandardizált incidenciája [standard: ESP 2013] Magyarországon 2011 és 2016 között [per 100 000 életév; szaggatott vonal 95% CI]. [CI: konfidencia intervallum [4]



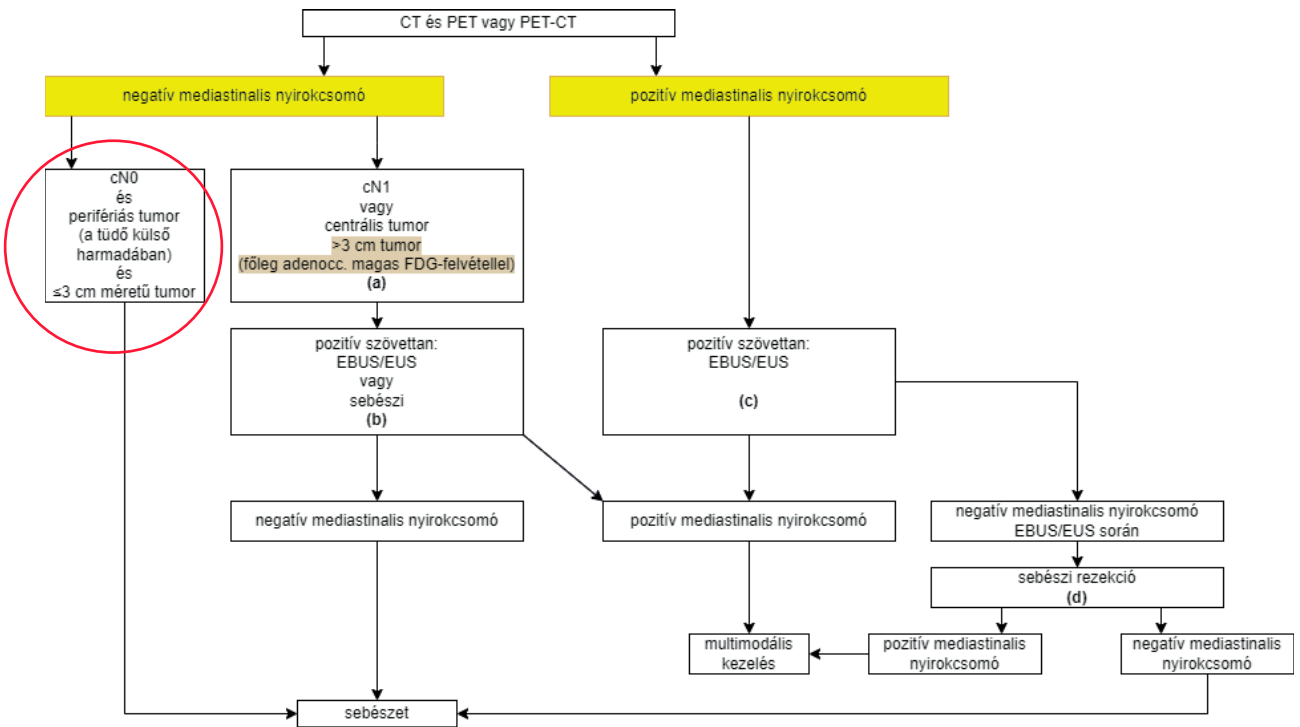
3. ÁBRA – Ferlay 2012-es publikációjában közölt európai országok tüdőrák incidenciá rátája férfiak [A] és nők [B] esetében feltüntetve Ferlay által kalkulált magyar eredményeket és a NEAK adatbázisa alapján mért való előfordulási rátákat [241]



4. ÁBRA – ACCP SPN algoritmus [242]



5. ÁBRA – Locoregionalis nodalis staging algoritmus [10].

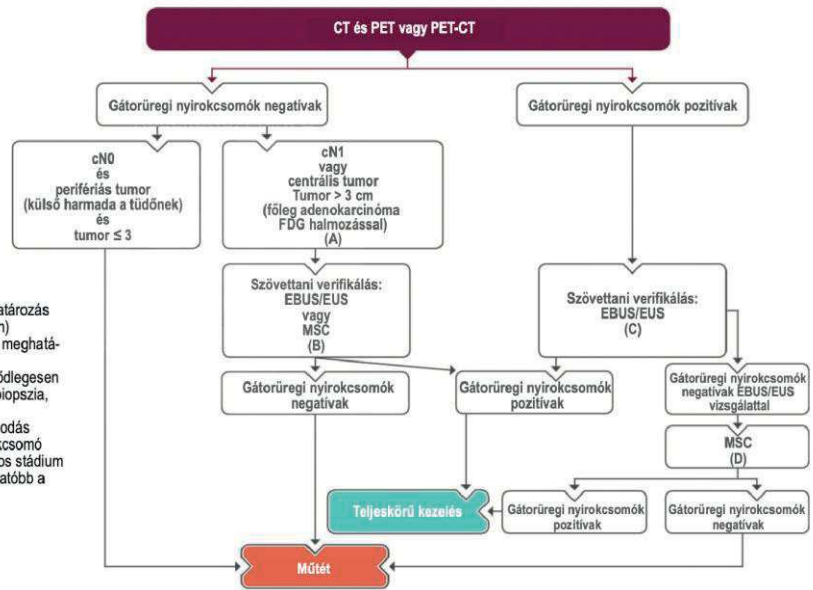


6. ÁBRA – Lokoregionális nyirokcsomó stádium meghatározás nem metasztatikus NSCLC esetén [10]

Stádium meghatározás és kockázatbecslés

Lokoregionális nyirokcsomó stádium meghatározás nem metasztatikus NSCLC esetén

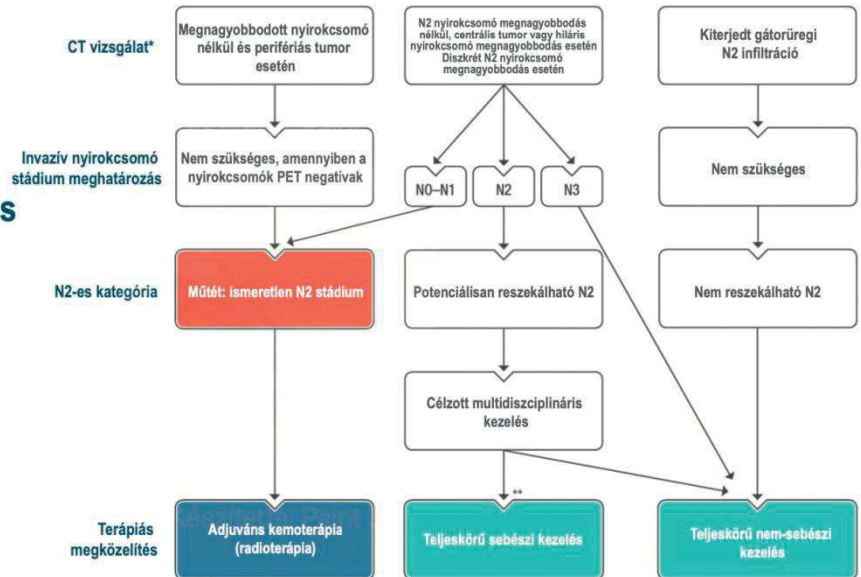
- (A) 3 cm-nél nagyobb tumor esetén invazív stádium meghatározás mérlegelendő (főleg FDG halmozó adenokarcinóma esetén)
- (B) Az adott helyi szakvélemény hozzáigazítása a stádium meghatározás minimumkövetelményeihez
- (C) Az endoszkópos technikák minimálinvazívak és az elsődlegesen választandó módszer az EBUS/EUS vékonytű aspirációs biopszia, amennyiben elérhető
- (D) PET pozitív vagy gátörüregi nyirokcsomó megnagyobbodás esetén a magas negatív prediktív értéke miatt MSC (nyirokcsomó disszekcióval) vagy biopszia szükséges, ha az endoszkópos stádium meghatározás negatív. A nyirokcsomó disszekció megbízhatóbb a biopsziánál.



7. ÁBRA – Kezelési ajánlások lokoregionális NSCLC-vel diagnosztizált betegek számára, képalkotó vizsgálatok és invazív nyirokcsomó stádium meghatározás, valamint multidiszciplináris szemlélet alapján [10]

Stádium meghatározás és kockázatbecslés

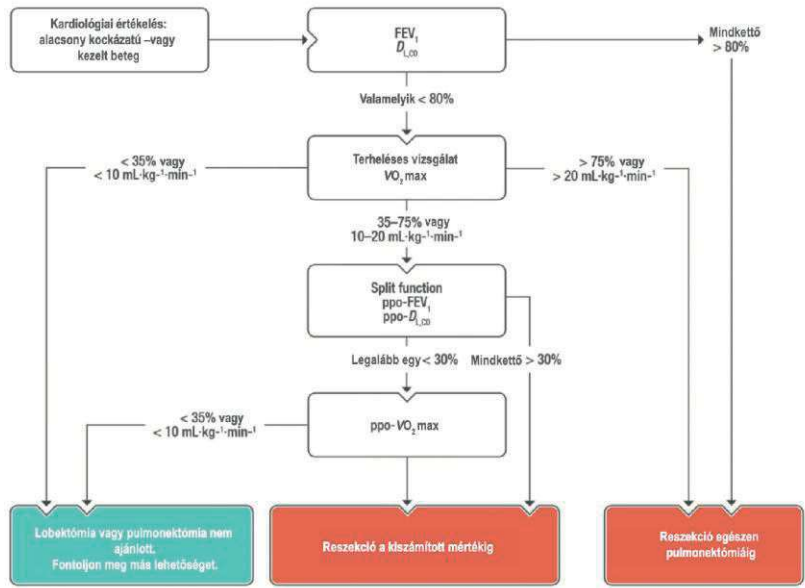
Kezelési ajánlások lokoregionális NSCLC-vel diagnosztizált betegek számára, képalkotó vizsgálatok és invazív nyirokcsomó stádium meghatározás, valamint multidiszciplináris szemlélet alapján



8. ÁBRA – Preoperatív légzésfunkcióbeli értékelés folyamatábrája [10]

Stádium meghatározás és kockázatbecslés

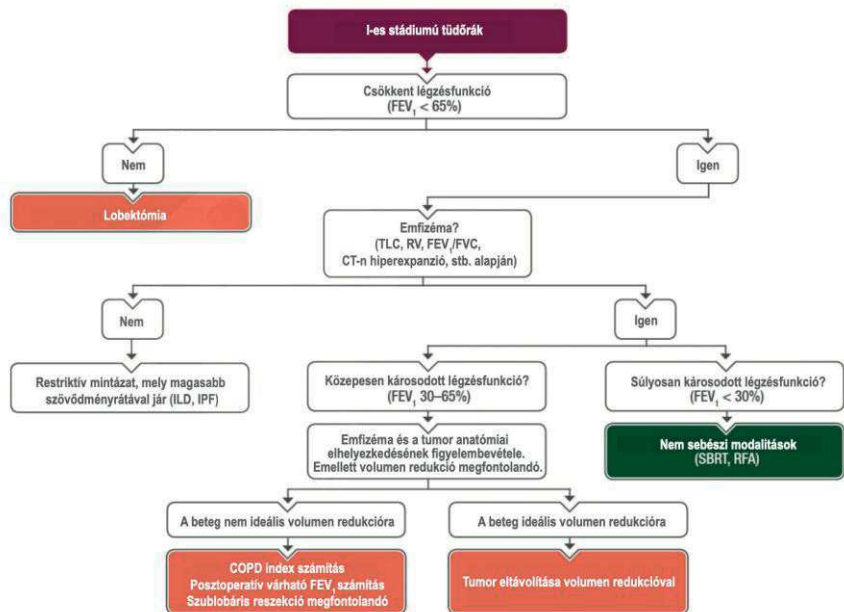
Preoperatív légzésfunkcióbeli értékelés



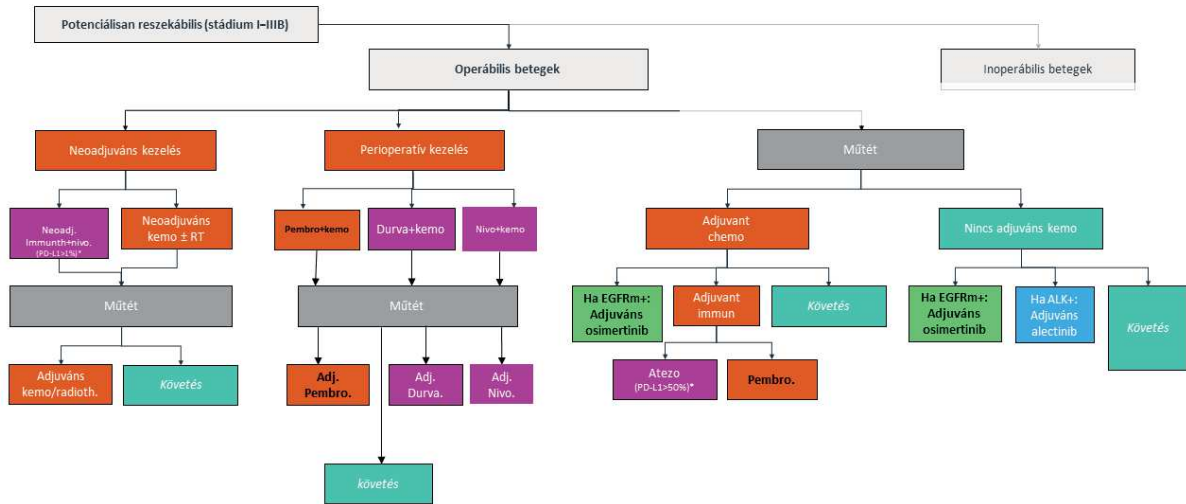
9. ÁBRA – I-es stádiumú tüdőrákos betegek esetén, akiknél emfizéma miatt csökkent légzésfunkciót tapasztalunk [10]

Stádium meghatározás és kockázatbecslés

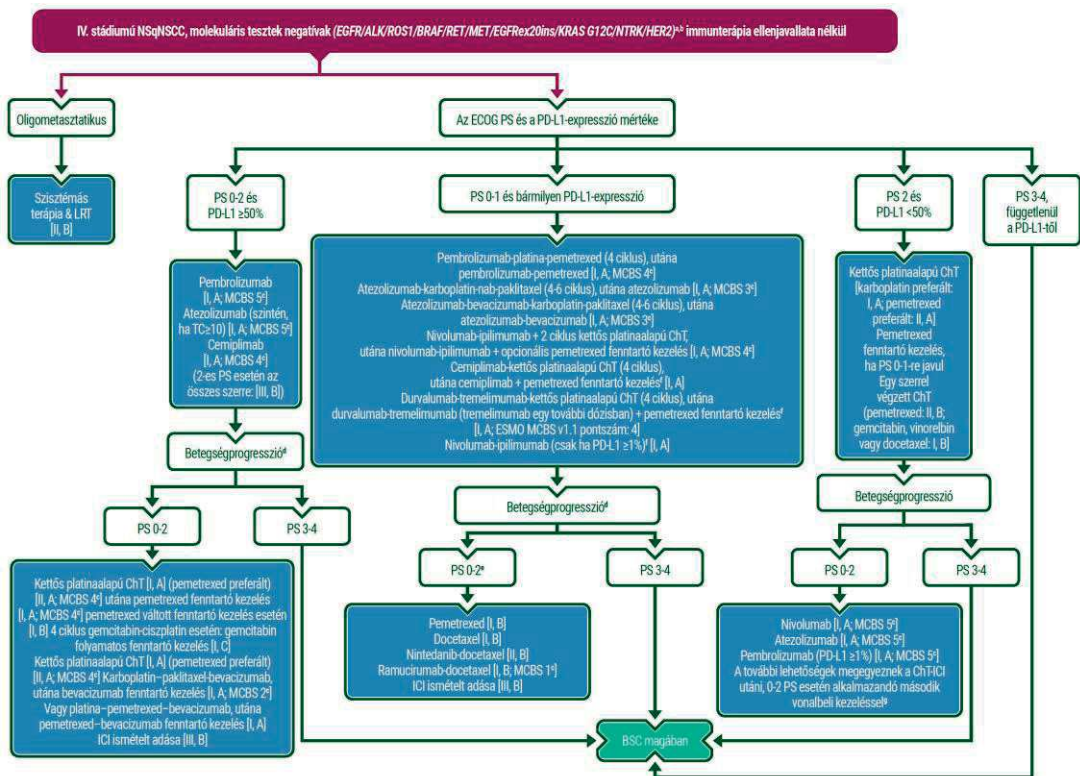
I-es stádiumú tüdőrákos betegek esetén, akiknél emfizéma miatt csökkent légzésfunkciót tapasztalunk



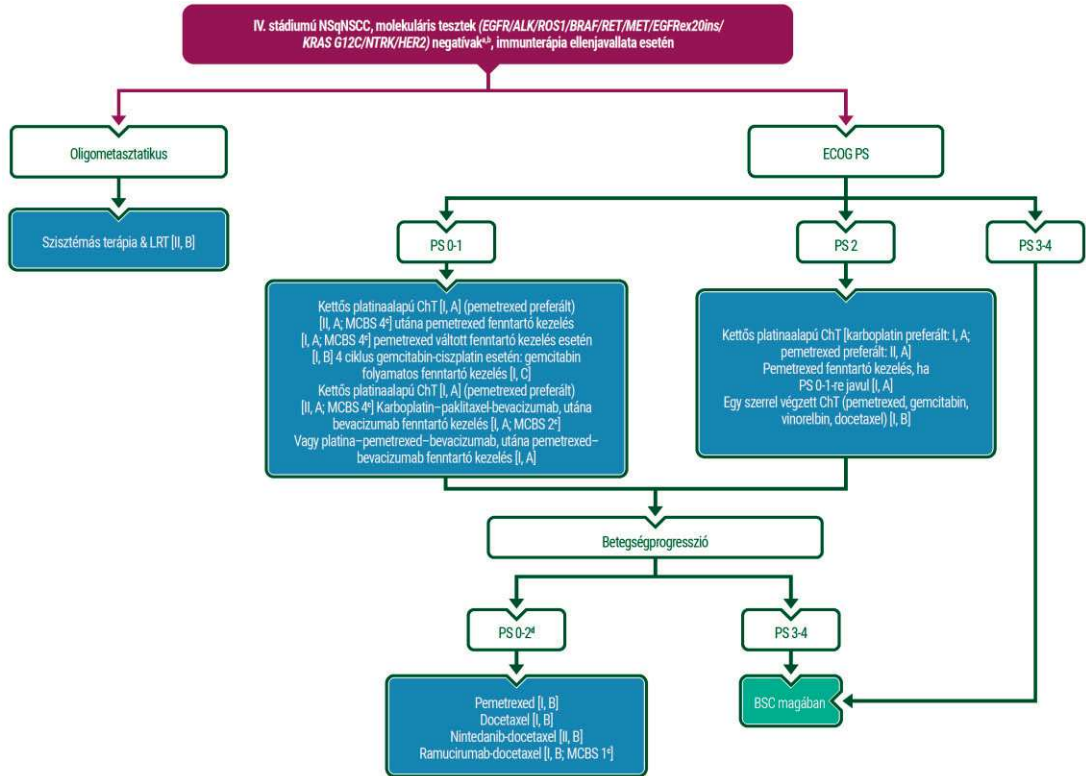
10. ÁBRA – A korai tüdőrák kezelése [saját szerkesztés]



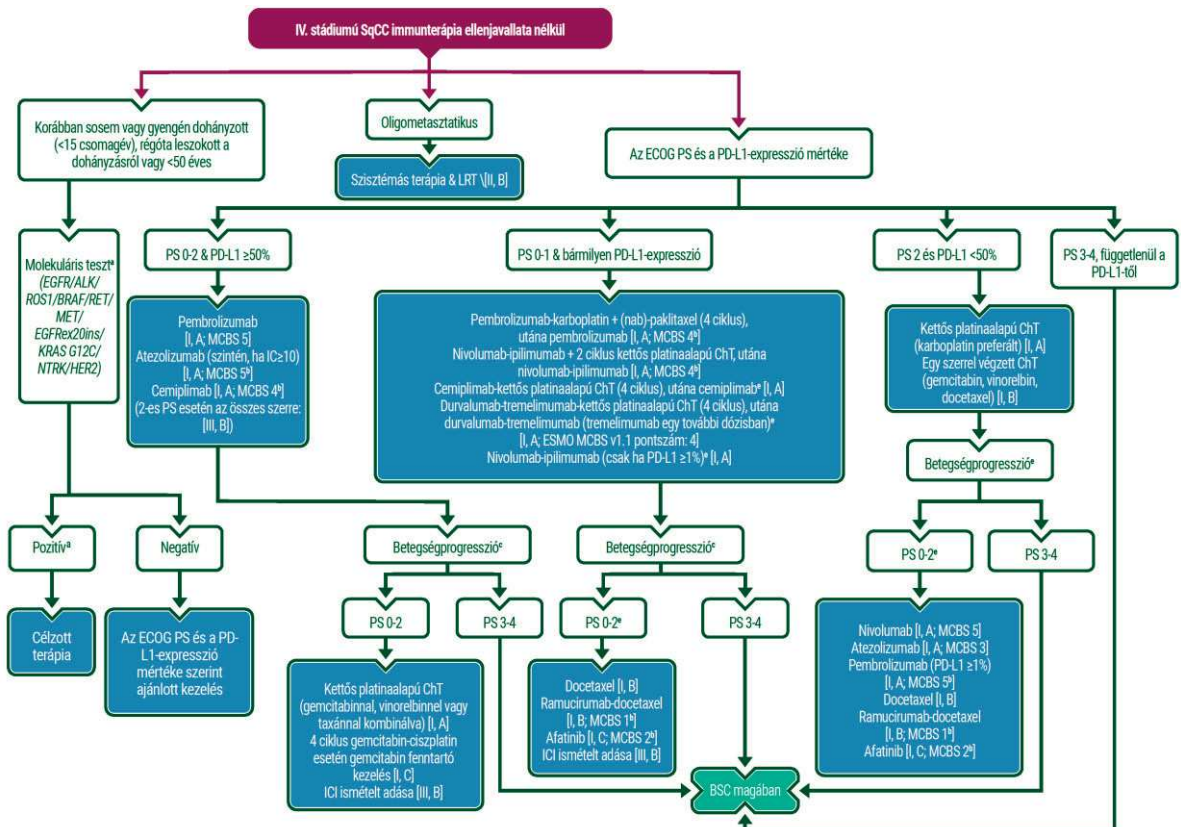
11. ÁBRA – A IV. stádiumú tüdő adenokarcinóma kezelésének folyamatábrája immunterápia kontraindikációja nélkül, célozható mutáció hiányában [13]



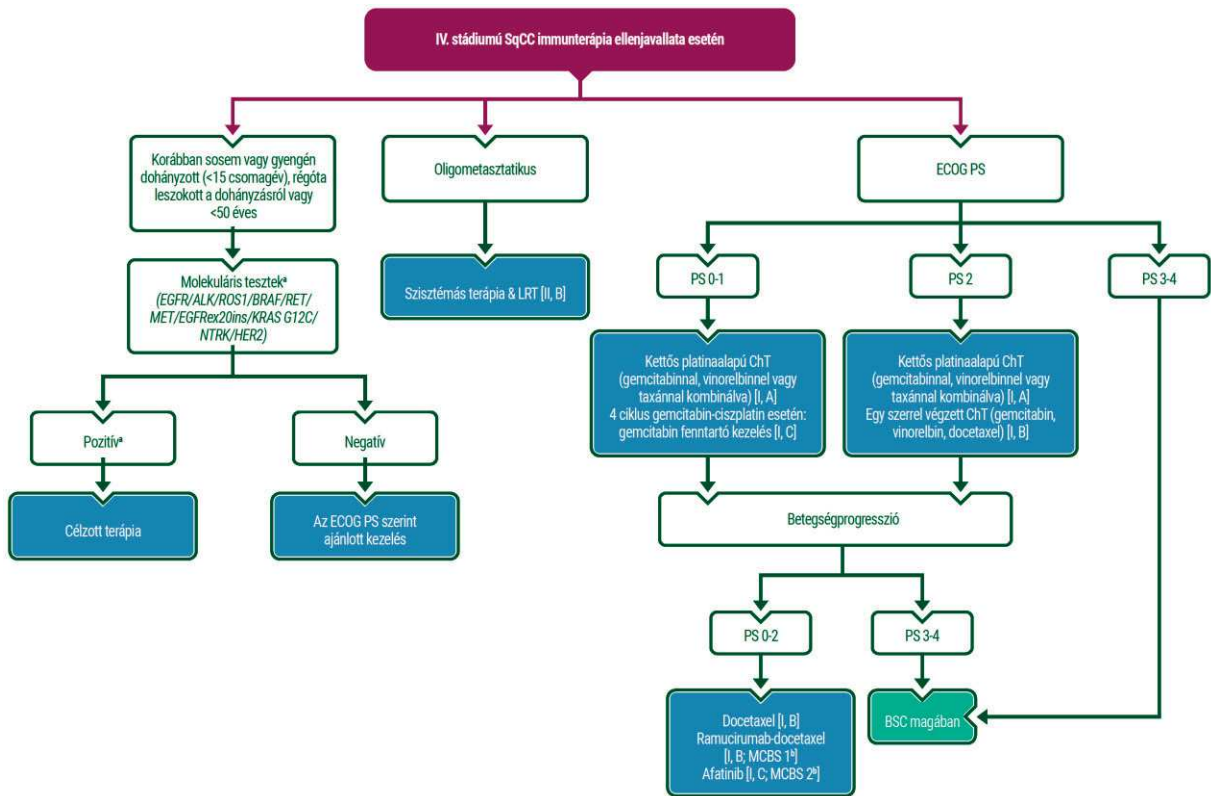
12. ÁBRA – A IV. stádiumú tüdő adenokarcinóma kezelésének folyamatábrája immunterápia kontraindikációja esetén, célozható mutáció hiányában [13]



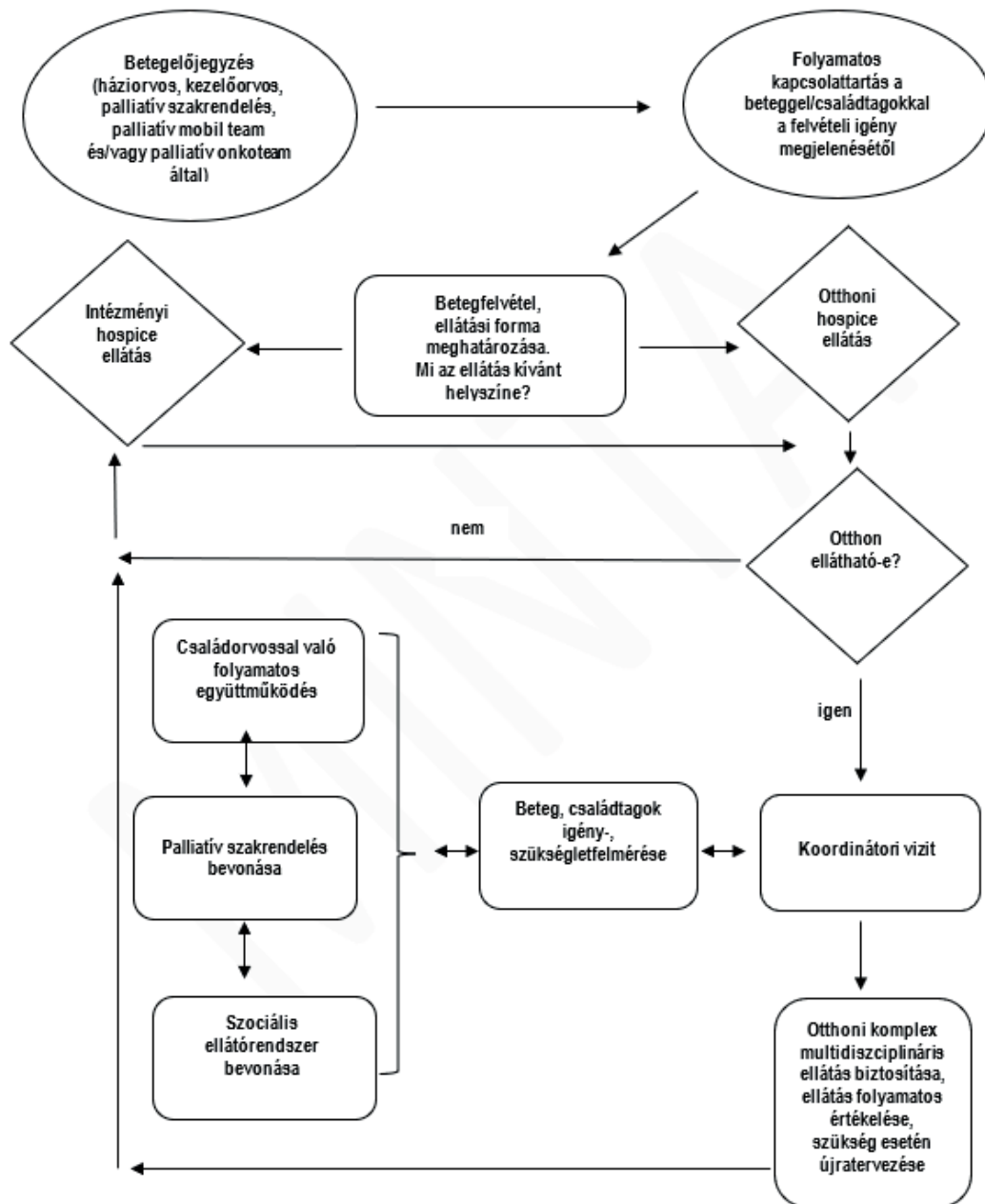
13. ÁBRA – A IV. stádiumú tüdő laphámrák kezelésének folyamatábrája, immunterápia kontraindikációja nélkül [13]



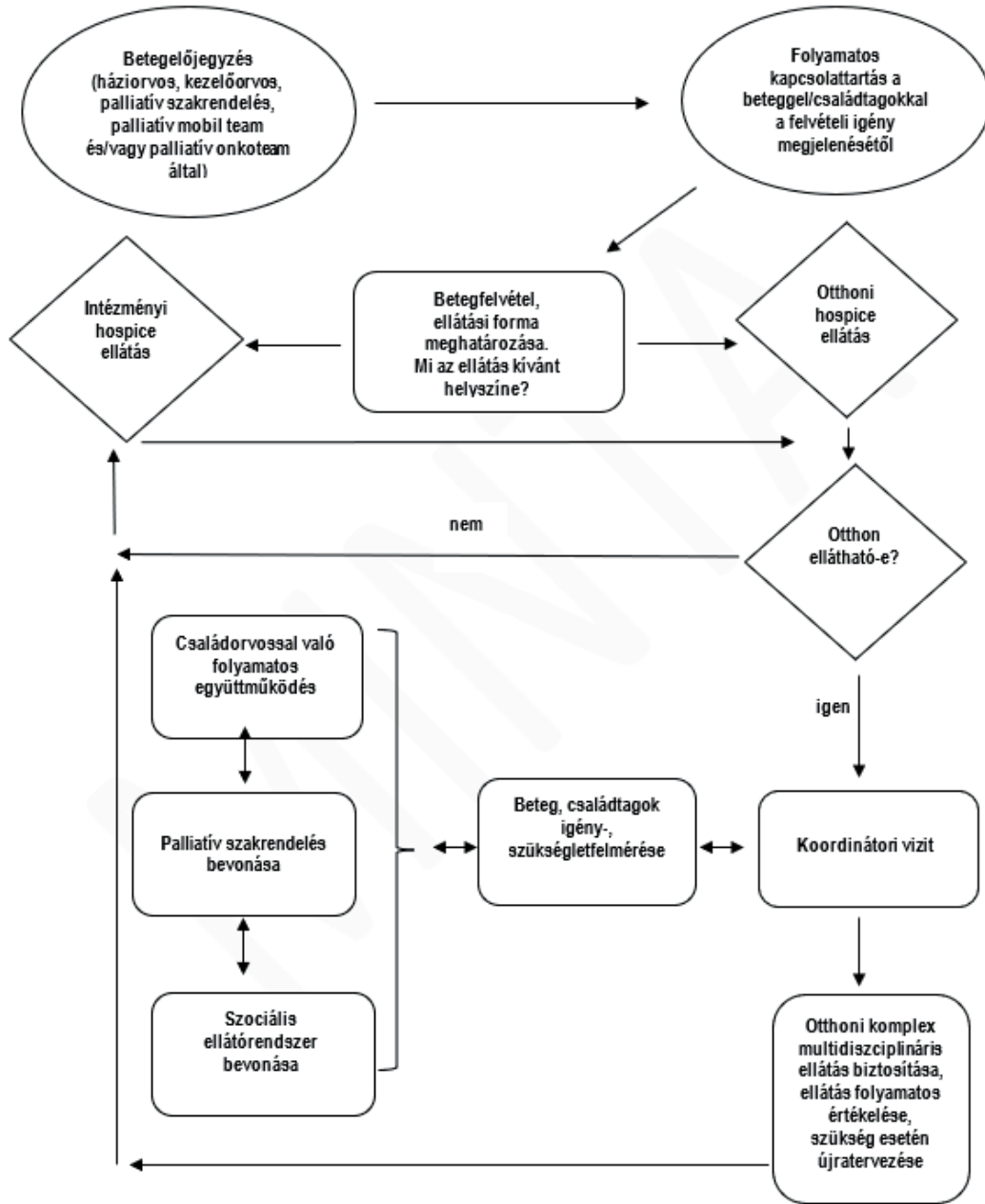
14. ÁBRA – IV. stádiumú tüdő laphámrák kezelésének folyamatábrája, immunterápia kontraindikációja esetén
[13]



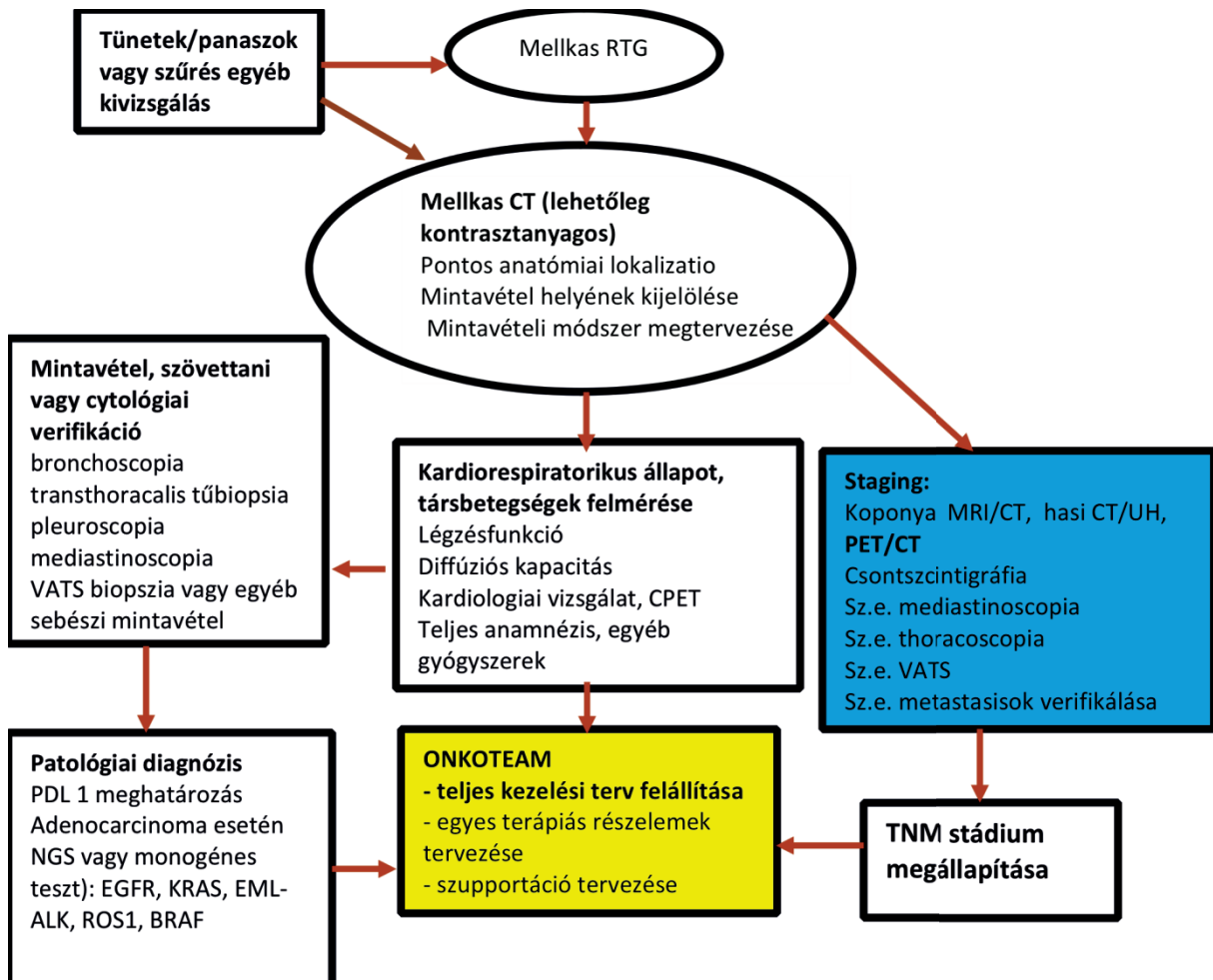
15. ÁBRA – A hospice-ellátásba bekerülés folyamatábrája [26]



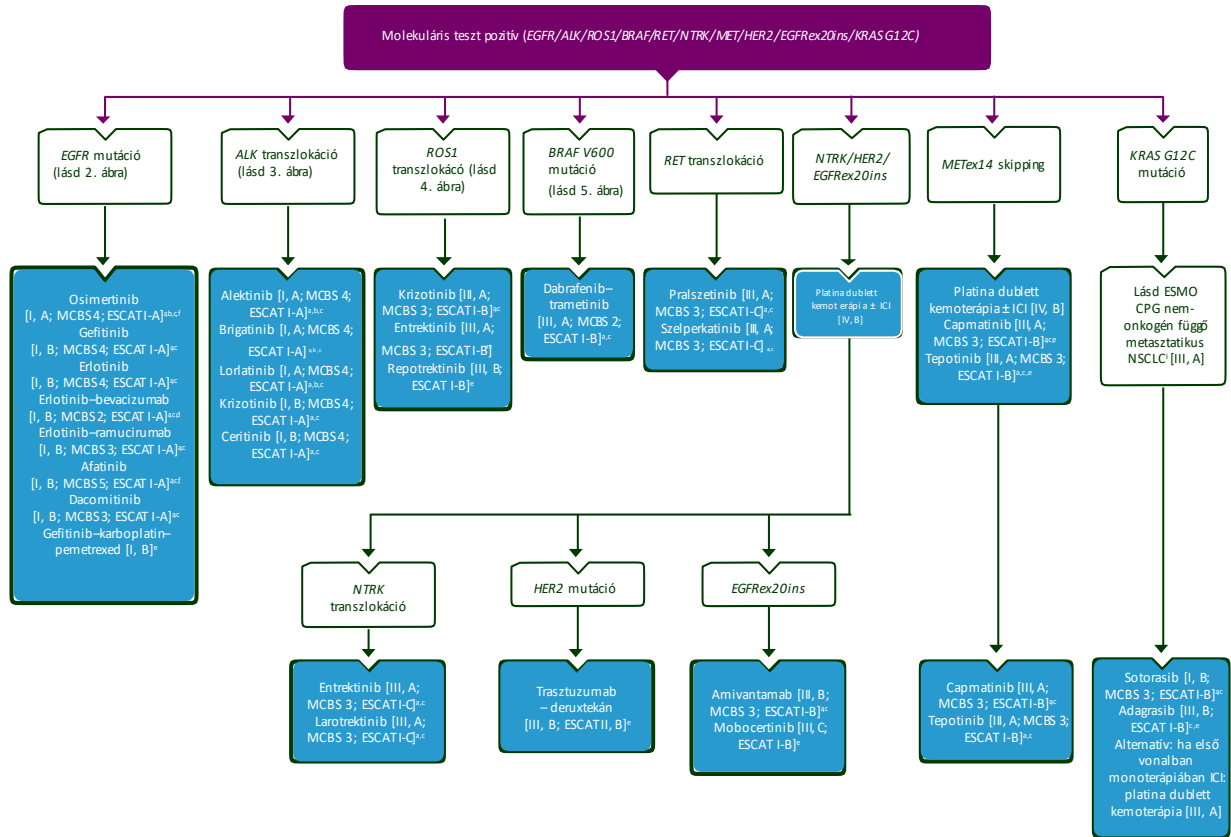
16. ÁBRA – A pszichoszociális ellátás folyamata [26]



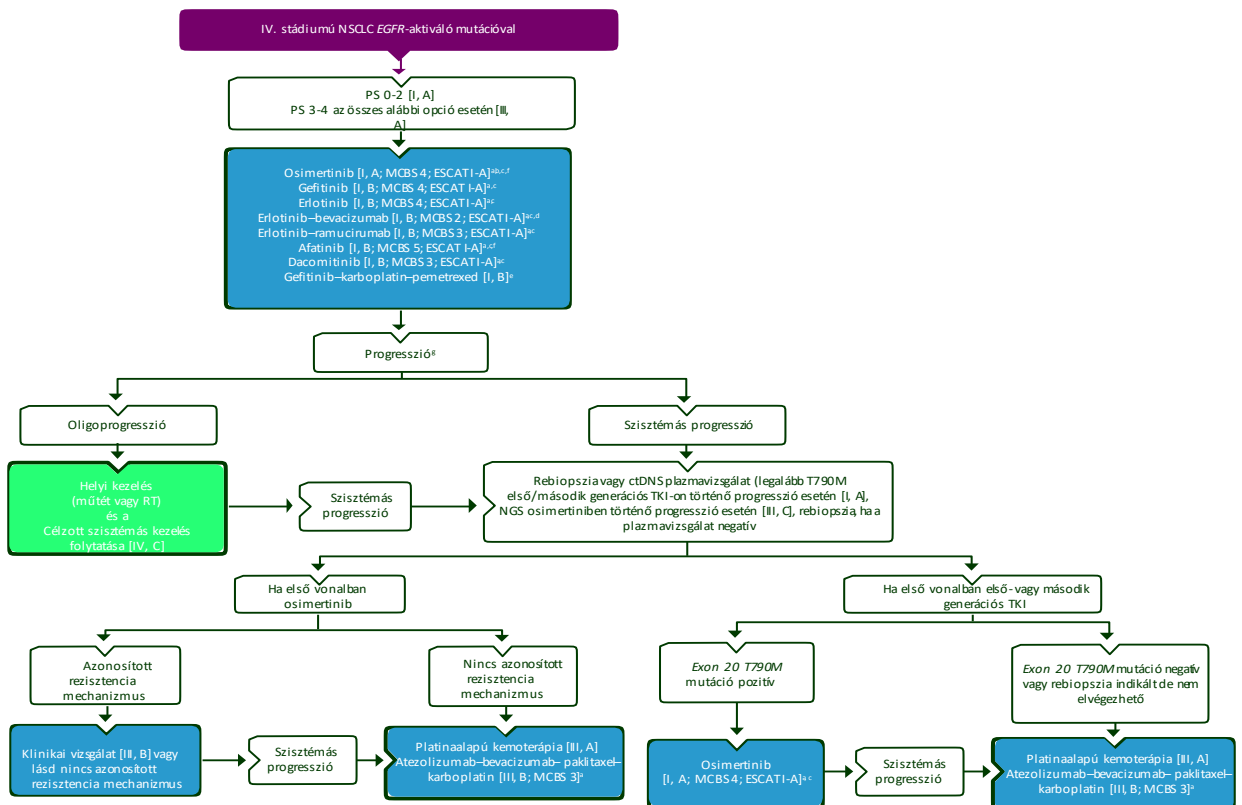
17. ÁBRA – A nem-kissejtes tüdőrák diagnosztikus folyamatábrája [saját szerkesztés]



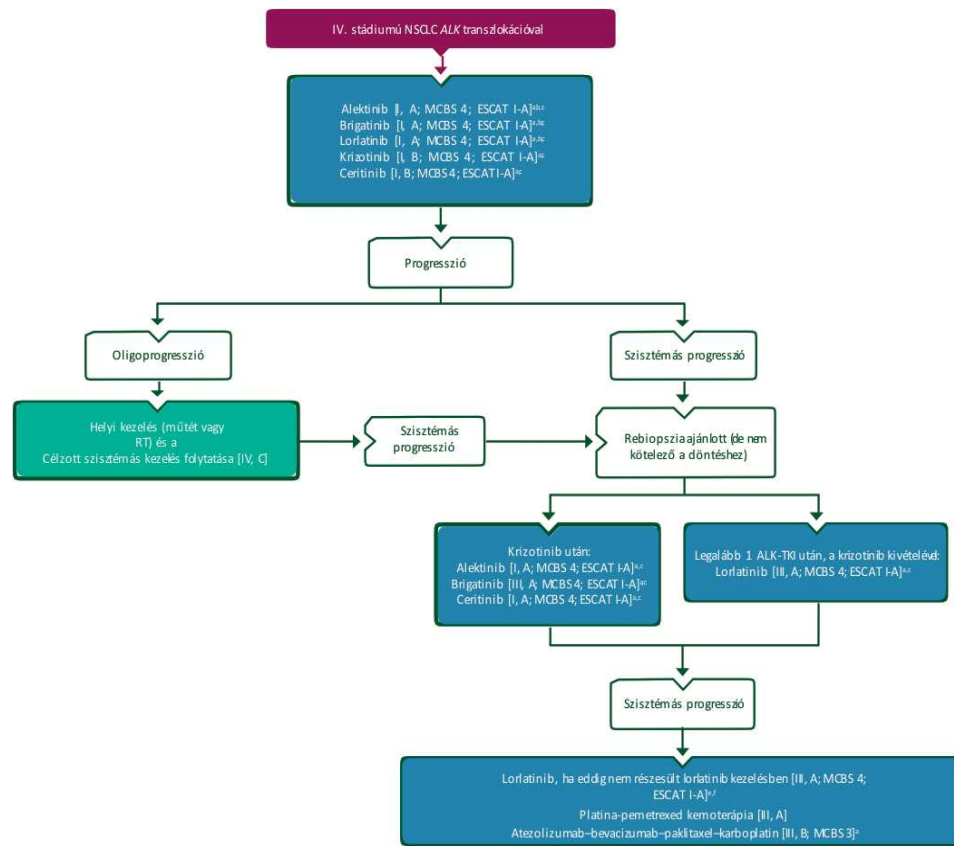
18. ÁBRA – IV. stádiumú nem-kissejtes tüdőrák kezelésének folyamatábrája célozható mutáció esetén [12]



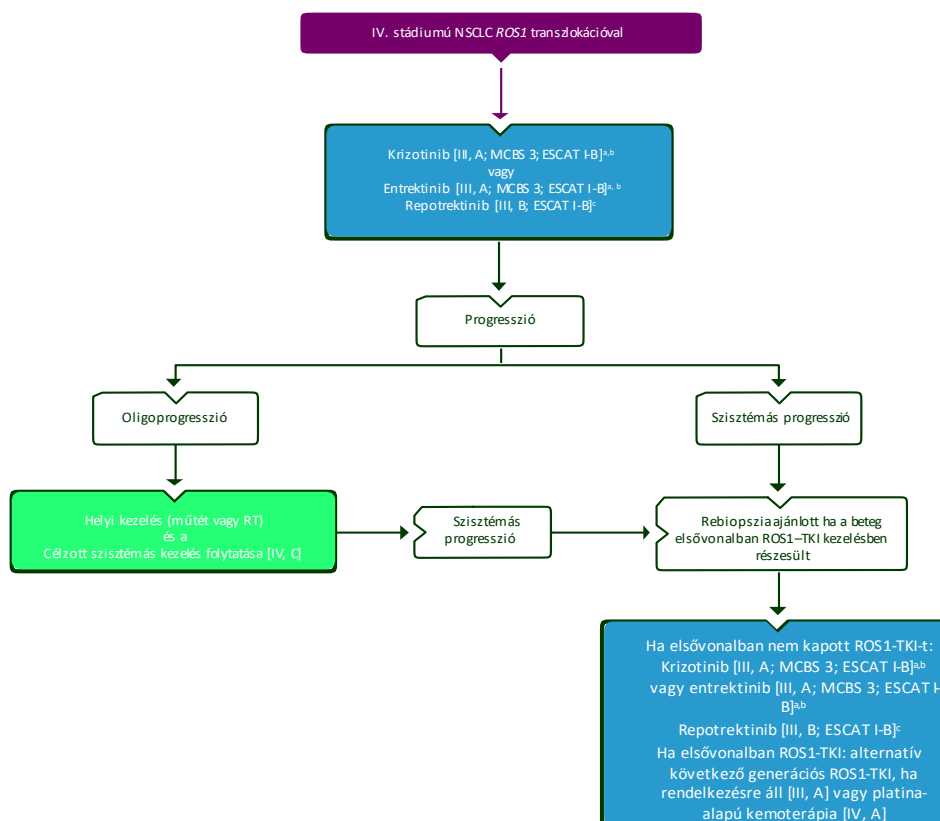
19. ÁBRA – IV. stádiumú nem-kissejtes tüdőrák kezelésének folyamatábrája EGFR aktiváló mutáció esetén [12]



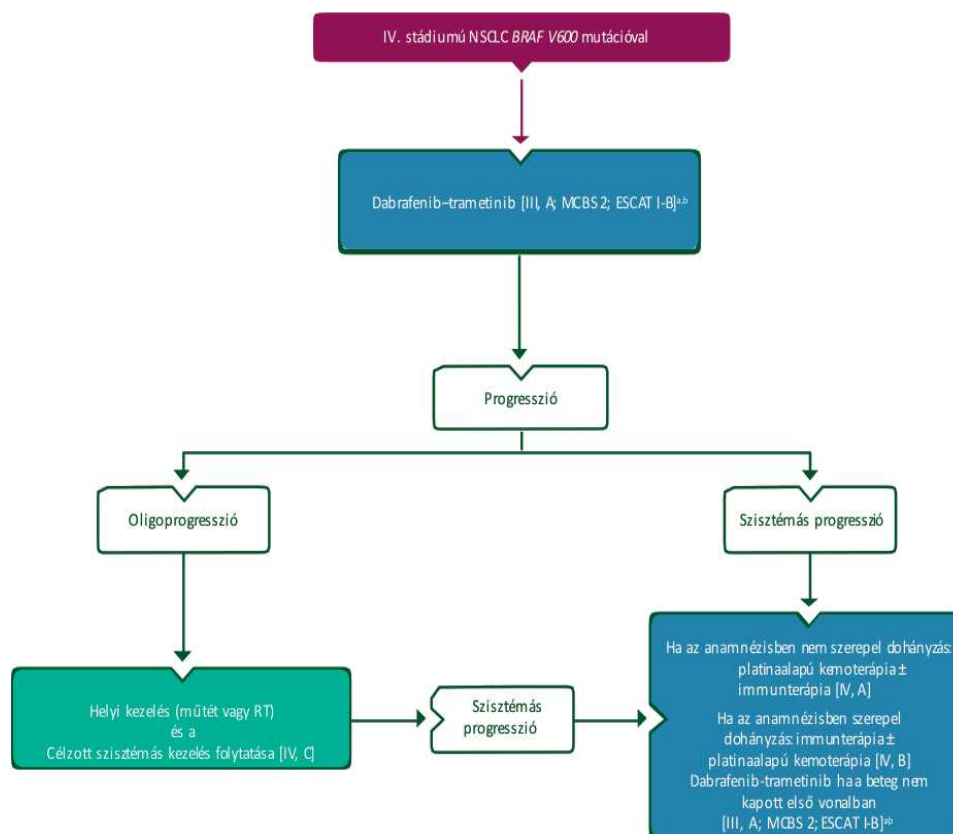
20. ÁBRA – IV. stádiumú nem-kissejtes tüdőrák kezelésének folyamatábrája ALK transzlokáció esetén [12]



21. ÁBRA – IV. stádiumú nem-kissejtes tüdőrák kezelésének folyamatábrája ROS-1 transzlokáció esetén [12]



22. ÁBRA – IV. stádiumú nem-kissejtes tüdőrák kezelésének folyamatábrája BRAF-V600 mutáció esetén [12]



1.5. Egyéb dokumentumok

Nem készült.