

# Põhja-Eesti Regionaalhaigla rindkerekasvajate andmekogu: rindkerekasvajate diagnostika ja ravi arengusuundumused 2015.–2019. aastal

Ann Valter<sup>1</sup>, Karin Ojala<sup>2</sup>, Diana Saranova<sup>3</sup>, Darja Altuhhova<sup>4</sup>, Regina Rooneem<sup>1</sup>, Tõnu Vanakesa<sup>5</sup>, Kersti Oselin<sup>1</sup>

2017. aastal diagnoositi Eestis 827 kopsu ning 7 tüümuse, südame, mediastiinumi või pleura pahaloolumulist kasvajat. Kopsuvähk on sagedamini diagnoositud pahaloolumuline kasvaja ning peamine kasvajaga seotud surmapõhjus. 60–65% Eestis diagnoositud kopsuvähi juhtudest ravitakse Põhja-Eesti Regionaalhaiglas (PERH). 2015. aastast alates sisestatakse kõik PERHi torakaalonkoloogia konsiiliumis käsitletud juhud rindkerekasvajate andmekogusse, et saada täpsemaid kliinilisi andmeid nii diagnostika kui ka ravi kohta. Viie aasta jooksul on toimunud olulisi uuendusi rindkerekasvajate diagnostikas ja ravis, mida on artiklis täpsemalt kirjeldatud.

2017. aastal diagnoositi Eestis 8779 uut vähi esmasjuhtu, neist 4358 naistel ja 4425 meestel. Kopsuvähk on pahaloolumulistes kasvajatesse haigestumisel meestel teisel ja naistel viiendal kohal (1). Vaatamata paranenud ravivõimalustele on kopsuvähi viie aasta elulemus endiselt väga madal: 18% USAs, 13% Euroopas ja 14% Eestis (2–4). Kopsuvähk on peamine kasvajaga seotud surmapõhjus kogu maailmas (5).

Peale kopsuvähi kuuluvad rindkere pahaloolumuliste kasvajate hulka hingetoru, tüümuse ehk harkelundi, südame, keskseini ja kopsukelme ning hingamis-elundite ja rindkeresiseste elundite muude ja ebaselgete paikmete pahaloolumulised kasvaja (6). Neist kõige sagedasem on kopsuvähk, millel eristatakse kaht peamist histoloogilist tüüpi. Väikerakk-kopsuvähk (ingl *small-cell lung cancer*, SCLC), mida esineb 10–15%-l kopsuvähi juhtudest, on agressiivse kulu ja halva prognoosiga, s.t 72%-l juhtudest on diagnoosimise hetkel kaugmetastaasid. Mitte-väikerakk-kopsuvähil (ingl *non-small-cell lung cancer*, NSCLC), mida esineb 85–90%-l juhtudest, on sagedasemad alatüübid lamerakk-kartsinoom (40%) ja adenokartsinoom (55%) (7, 8).

2017. aastal diagnoositi Eestis 827, neist naistel 225 ja meestel 602 esmast kopsuvähi juhtu, ning 7 tüümuse, südame, mediastiinumi või pleura pahaloolumulist kasvajat (9). 60–65% Eestis diagnoositud kopsuvähi juhtudest ravitakse Põhja-Eesti Regionaalhaiglas (PERH). Artikli eesmärk on anda ülevaade PERHi rindkerekasvajate andmekogu 5 aasta andmetest ning nende aastate jooksul toimunud arengust kopsuvähi diagnostikas (radioloogias, patoloogias) ja ravis (kirurgilises, kiiritus- ning süsteemravis).

## RINDKEREKASVAJATE ANDMEKOGU

Eesti vähiregistris on andmed kõigi Eestis alates 1968. aastast diagnoositud vähijuhude kohta. Eesti vähiregister annab hea ülevaate pahaloolumuliste kasvajate epidemioloogiast – haigestumusest ja suremusest –, kuid puuduvad täpsemad andmed ravi kohta. Lisaks riiklikele vähiregistritele on paljudes riikides kasutusel paikmepõhised registrid, mis koguvad täpsemaid paikmespetsiifilisi kliinilisi andmeid nii diagnostika kui ka ravi kohta.

Alates 1. jaanuarist 2015 sisestatakse kõik PERHi torakaalonkoloogia konsiiliumis

Eesti Arst 2021; 100(11):621–630

Saabunud toimetusse: 30.01.2021  
Avaldamiseks vastu võetud: 30.04.2021  
Avaldatud internetis: 26.11.2021

<sup>1</sup> Põhja-Eesti Regionaalhaigla onkoloogia- ja hematoloogiakliiniku keemiaravi keskus, <sup>2</sup> Põhja-Eesti Regionaalhaigla diagnostikakliiniku radioloogikeskus, <sup>3</sup> Põhja-Eesti Regionaalhaigla diagnostikakliiniku patoloogikeskus, <sup>4</sup> Põhja-Eesti Regionaalhaigla onkoloogia- ja hematoloogiakliiniku kiiritusravi keskus, <sup>5</sup> Põhja-Eesti Regionaalhaigla kirurgiakliiniku kardiotorakaalkirurgia keskus

Kirjavahetajaautor:  
Ann Valter  
[ann.valter@regionaalhaigla.ee](mailto:ann.valter@regionaalhaigla.ee)

Võtmesõnad:  
rindkerekasvajate andmekogu, kopsuvähk, diagnostika ja ravi areng

käsitlemist leidvad haigusjuhud PERHi rindkerekasvajate andmekogusse (Tallinna meditsiiniuuringute eetikakomitee luba nr 1445). Andmekogusse sisestatakse andmed

konsiiliumi otsusest, kus on kirjas teave haiguse leviku (TNM-klassifikatsioon, kus T näitab kasvaja leviku ulatust, N lümfisõlmede haaratust ja M metastaase, ning staadium), histoloogilise uuringu ja raviotsuse kohta. Eraldi registreeritakse esmasjuhud ja eelneva tervistava ravi (operatsioon, kiiritus- ja keemiaravi) järel retsiveerunud haigusjuhud. Peale esmas- ning retsiveerunud kopsuvähijuhtude arutatakse torakaalonkoloogia konsiiliumis teiste pahaloomuliste kasvajatega (nt soolevähk, rinnavähk) haigete puhul neile kopsu- ja metastaaside kirurgilise või kiiritus- ravi määramist.

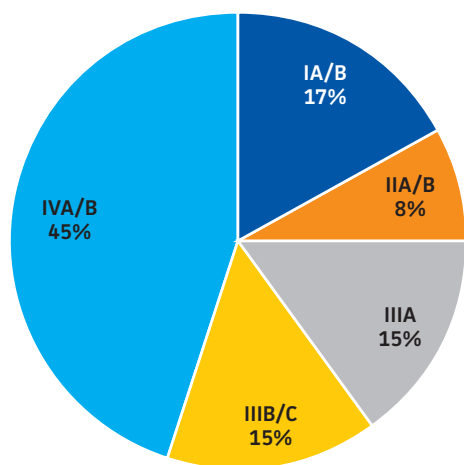
**Tabel 1.** Põhja-Eesti Regionaalhaigla torakaalonkoloogia konsiiliumi otsuste üldarv ning kopsuvähijuhtude arv aastatel 2015 kuni 2019

	2015	2016	2017	2018	2019
<b>Konsiiliumi otsused</b>	655	713	748	814	804
<b>Kopsuvähk</b>					
Mehed	321	343	388	403	359
Naised	143	150	140	163	137
Esmane	395	436	452	481	435
Retsidiiv	69	57	76	85	61
<b>Staadium</b>					
IA	47	57	68	91	59
IB	24	44	24	32	25
IIA	19	18	18	10	9
IIB	19	24	39	31	29
IIIA	89	100	82	80	73
IIIB/C*	56	59	74	76	77
IVA/B*	210	191	223	246	224
<b>KOKKU</b>	<b>464</b>	<b>493</b>	<b>528</b>	<b>566</b>	<b>496</b>

\* Alates 2017. aastast on kasutusel TNM-klassifikatsiooni (ingl *tumor-nodus-metastasis system*) 8. versioon, mille alusel eristatakse IIIA ja IIIB ning IVA ja IVB staadiumit.

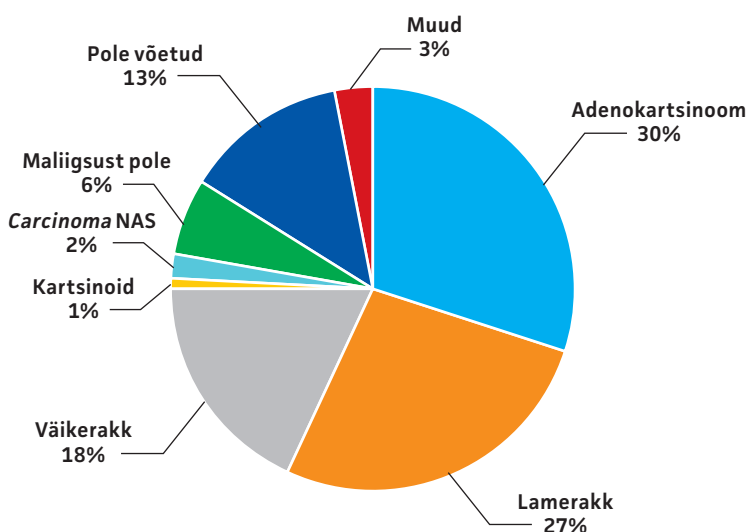
Perioodil 2015 kuni 2019 suurenes torakaalonkoloogia konsiiliumi otsuste arv, olles 2015. aastal 655 ja 2019. aastal 804 (vt tabel 1). See ei peegelda PERHis ravitavate haigete arvu või kopsuvähi haigestumise kasvu, vaid suurenenud on nende patsientide osakaal, kelle raviotsus tehakse multidistsiplinaarses konsiiliumis. Eelkõige on paranenud nende haigete arutelu, keda ravitakse kirurgiliselt.

90% kõigist torakaalonkoloogia konsiiliumis käsitlemist leidvatest haigusjuhtudest moodustavad kopsuvähihaiged. Diagnoosimise ajal on 70%-l juhtudest tegemist lokaalselt levinud (III staadiumi) või kaugmetastaasidega (IV staadiumi) haigusega (vt joonis 1). Staadiumite jaotus



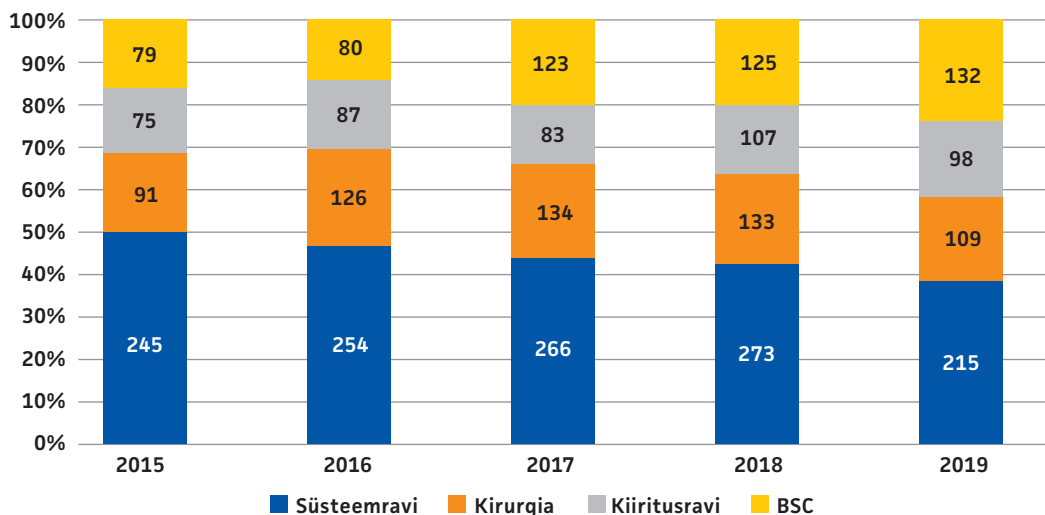
Alates 2017. aastast on kasutusel TNM-klassifikatsiooni (ingl *tumor-nodus-metastasis system*) 8. versioon, mille alusel eristatakse IIIA ja IIIB ning IVA ja IVB staadiumit.

**Joonis 1.** Põhja-Eesti Regionaalhaiglas 2019. aastal torakaalonkoloogia konsiiliumis käsitletud kopsuvähihaigete jaotus staadiumi järgi.



*Carcinoma NAS* – teisiti täpsustamata kartsinoom; maliigsust pole – patoloogilises preparaadis kasvajakke pole; pole võetud – patoloogilist materjali kasvaja täpsustamiseks pole võetud; muud – mesoteliom (4), tümoom (6), sarkoom (2).

**Joonis 2.** Põhja-Eesti Regionaalhaiglas 2019. aastal torakaalonkoloogia konsiiliumis käsitletud pahaloomulise rindkerekasvajaga haigete jaotus histoloogilise leiu järgi.



Süsteemravi – neoadjuvantne, adjuvantne, järjestikune keemia-kiiritusravi ning palliatiivne ravi; kiiritusravi – neoadjuvantne, adjuvantne, samaaegne või järjestikune keemia-kiiritusravi, radikaalne ravi kui kirurgiline ravi pole teostatav, ning stereotaktiline kiiritusravi, v.a palliatiivne metastaaside kiiritus; BSC – parim toetav ravi.

**Joonis 3.** Põhja-Eesti Regionaalhaigla torakaalonkoloogia konsiiliumi otsuste jaotus raviviisi järgi kopsuvähi patsientidel aastatel 2015 kuni 2019.

ei ole aastate jooksul muutunud. Kõige sagedasemad histoloogilised alatüübid on adenokartsinoom ja lamerakk-kartsinoom. Teisi rindkerekasvajaid – tümoom, mesoteliom, sarkoom – esineb alla 15 juhu aastas (vt joonis 2). Raviotsuste järgi on opereeritud peamiselt I–IIB staadiumi ning NSCLC histoloogilise leiuga haigeid. Kopsu kartsinoidtuumoreid on kirurgiliselt ravitud alla 10 juhu aastas.

Kiiritusravi saavate patsientide arv on kasvanud. Selle peamiseks põhjuseks on 2017. aastast kasutusele võetud täppiskiiritusravimeetod (vt „Kiiritusravi“). Süsteemravi saavate haigete arv on aastate jooksul püsinud stabiilne, kuid paranenud on adjuvantset keemiaravi saavate patsientide hulk. 15–20% esmastest haigetest jääb halva üldseisundi ning haiguse laialdase leviku tõttu parimale toetavale ravile. Ka nende patsientide osakaal, kelle kohta vastav otsus tehakse konsiiliumis, on viie aasta jooksul kasvanud (vt joonis 3).

## RADIOLOOGILISED UURINGUD

### Transtorakaalne bioptaatide (TTB) võtmine

TTBde võtmist kompuutertomograafia (KT) kontrolli all alustati PERHi radioloogiakeskuses umbes 15 aastat tagasi. Kui algusaastail tehti keskmiselt 3–4 protseduuri kuus,

siis nüüdseks on kasvanud protseduuride arv keskmiselt kolmele protseduurile nädalas (näiteks 2019. aastal tehti 158 protseduuri). Vajadus rohkemate biopsiate järele tuleneb peamiselt sellest, et viimastel aastatel on oluliselt suurenenud üldine KT-uuringute kättesaadavus ja sellega seoses juhuleiuna avastatud kopsutuumorite arv.

TTB võetakse üldjuhul alates 7–8 mm suurustest ebaselge geneesiga perifeersetest kopsusõlmedest ja radioloogiliselt pahaloomulisuse tunnustega sõlmedest või massidest, kui materjali saamine histoloogiliseks uuringuks bronhoskoopial ei ole võimalik muutuse liiga perifeerse lokalisatsiooni tõttu ning kui puuduvad endobronhiaalsel ultraheliuuringul punkteeritavad maliiguskahtlusega lümfisõlmed mediastiinumis või hiilustes. TTB võetakse enamasti KT kontrolli all, kuid juhul kui kasvajaline protsess on ulatuslik ning laial alusel vastu rindkereseina, võib protseduuri teha ka ultraheli kontrolli all.

Üldjuhul on protseduur ohutu, kuid sõltuvalt punkteeritava kolde iseloomust, asukohast ja läbitava kopsukoe seisundist võivad protseduuriga kaasnedes soovimatud kõrvaltoimed. Kõige sagedasem on õhkrind, mis tekib kuni 25%-l juhtudest. Enamasti on õhkrind vähene, ei tekita patsiendile sümptomeid ega vaja aktiivset ravi. Kui kontrolluuringul on õhkrind ulatuslik, võib

osutada vajalikuks pleuraõõne dreenimine (2%-l patsientidest). Verikõha võib esineda kuni 5%-l patsientidest. Selle teke sõltub peamiselt kolde suurusest, lokalisatsioonist ja bronhi lähedusest. Enamasti on verikõha vähene ja möödub 5–10 minuti jooksul. Verejooks ja muud rasked tüsistused (näiteks õhkemboolia) on üliharvad.

## Transtorakaalne kopsukollete märgistamine

Viimastel aastatel on rindkerekirurgias seoses minimaalinvasiivse tehnika kasutuselevõtuga tekkinud vajadus operatsioonieelse kopsukolde märgistamise järele. Märgistamine on vajalik, kui kirurgilist eemaldamist vajav kopsukolle on väike või hõreda struktuuriga. Tuntakse mitmeid erinevaid märgistamise meetodeid. PERHis on siiani olnud kasutusel traadiga märgistamise tehnika. Protseduur sarnaneb TTB võtmisega KT kontrolli all. Erinevus seisneb selles, et punkteeritud kopsukoldesse jäetakse peenike traat, mis haakub kopsukolde taha. Rindkereseinast välja ulatuv traadi osa fikseeritakse plaastriga naha külge ning patsient läheb operatsioonile.

## PATOLOGLISED UURINGUD

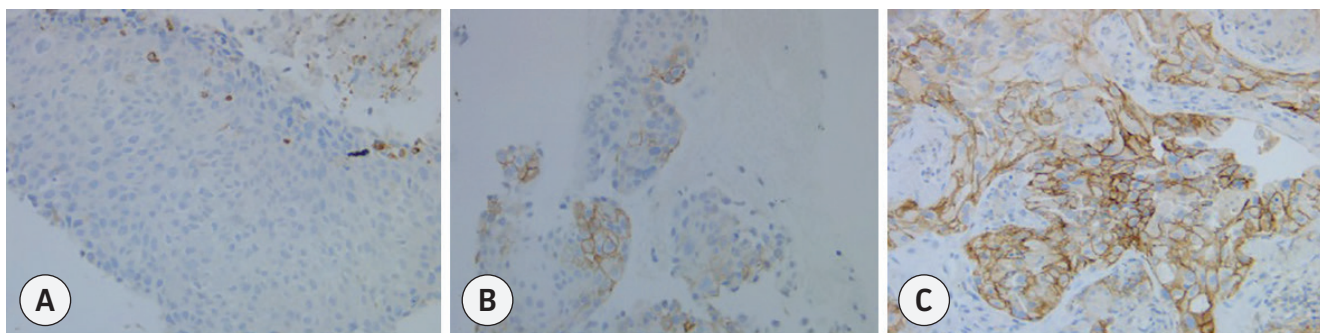
### Prediktiivsete markerite määramine

Prediktiivsed markerid on patsiendi või kasvaja tunnused, mis ennustavad kasvaja vastust teatud ravile. Prediktiivsete markerite määramine on vajalik enne süsteemravi alustamist NCSLC puhul (vt joonis 4). PERHi patoloogiakeskuses määratakse rutiinselt mitmed markerid: EGFR (ingl *epidermal*

*growth factor receptor*, epidermaalse kasvufaktori retseptor), PD-L1 (ingl *programmed death-ligand 1*, programmeeritud rakusurmiligand 1), ALK (ingl *anaplastic lymphoma kinase*, anaplastiline lümfoomikinaas) ja ROS1 (ingl *ROS1 oncogene*, ROSi protoonkogeen 1), mille esinemisel on olemas spetsiifiline sihtmärkravi (10).

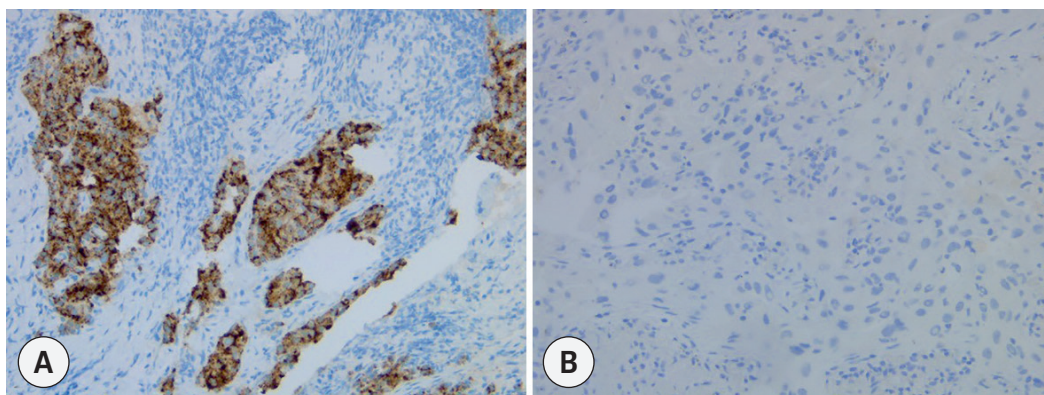
PERHi molekulaarpatoloogia osakonnas alustati EGFRi geeni mutatsioonide määramisega 2015. aastal. EGFRi geeni analüüsimiseks kasutatakse reaalaja PCRi (ingl *polymerase chain reaction*, polümeraasi ahelreaktsioon) meetodit. EGFRi analüüsi tehakse nii koematerjalist (parafiinlõigust) kui ka perifeersest verest eraldatud rakuvaibast DNast. Aastas testitakse EGFRi geeni muutuste suhtes keskmiselt 80 patsienti. Rindkerakasvajate andmekogu alusel jääb eri põhjustel kuni 20%-l patsientidel EGFR määramata, nende patsientide osakaal peaks siiski olema väiksem. 2019. aastal võeti kasutusele uus täisautomaatne reaalaja PCRi süsteem, mis vähendas oluliselt analüüsi vastuse väljastamise aega: varasema 1–2 nädala asemel väljastatakse vastus keskmiselt 1–3 päevaga (11).

2017. aastal valideeriti ja võeti kasutusele PD-L1 määramine immunohistokeemilise (IHK) meetodiga. PERHi patoloogiakeskuses on PD-L1 määramiseks kasutusel antikeha kloon 22C3. PD-L1 tulemuste tõlgendamisel kasutatakse TPSi (ingl *tumor proportion score*, positiivsete kasvajarakkude osakaal) väärtust, s.t positiivsete vähirakkude osakaalu kogu uuritud kasvajakoe suhtes (vt pilt 1). PD-L1 testi eelduseks on vähemalt 100 kasvajaraku olemasolu (12). PD-L1



**Pilt 1.** A. Kopsu lamerakk-kartsinoom, PD-L1 TPS < 1%, ei ole PD-L1 ekspressiooni. Kasvajarakkudes positiivset reaktsiooni ei ole, positiivseks värvuvad üksikud põletikurakud. B. Kopsu lamerakk-kartsinoom, PD-L1 TPS 30% (TPS 1–49%, mõõdukas PD-L1 ekspressioon). Erineva intensiivsusega membranoosne positiivne reaktsioon 30%-l kasvajarakkudest. C. Kopsu adenokartsinoom, PD-L1 TPS 100% (TPS ≥ 50%, kõrge PD-L1 ekspressioon). Erineva intensiivsusega membranoosne positiivne reaktsioon 100%-l kasvajarakkudest. Mikroskoobi suurendus 200kordne.





**Pilt 2. A.** Kopsu adenokartsinoom, ALK-positiivne, 3+, 100%. Tugev tsütoplasmaatiline granulaarne positiivne reaktsioon kasvajarakkudes. **B.** Kopsu adenokartsinoom, ALK-negatiivne. Positiivset reaktsiooni ei ole. Mikroskoobi suurendus 200kordne.

TPS määratakse rutiinselt kõigil NSCLC biopaatidel. Aastas tehakse PD-L1 värving keskmiselt 265 kopsuvähi preparaadil.

2019. aastal valideeriti ja võeti kasutusse ALK biomarkeri määramine IHK-meetodiga, mida tehakse rutiinselt kopsu adenokartsinoomi biopaatidel (vt pilt 2). 2020. aastal lisandus NSCLC prediktivsete markerite nimekirja ROS1. ROS1 määramisel kasutatakse skriinimismeetodina IHK-uuringut, positiivne tulemus on vaja kinnitada molekulaaruuringuga – fluorestsentsmärgisega *in situ* hübridisatsiooniga (ingl *fluorescence in situ hybridization*, FISH) (13). ROS1 FISH-uuring on valideeritud PERHi patoloogiakeskuses.

### Operatsioonipreparaatide kirjeldamine

On muutunud ka kopsuvähi lõikuspreparaatide ja patoloogiliste uuringute vastuste koostamine. Lisaks kirjeldavale vastusele vormistatakse standardiseeritud protokoll, mis rajaneb CAP (ingl *College of American Pathologists*, Ameerika Patoloogide Kolledž) vähipreparaatide protokollidel. Seal on kirjas kogu oluline info struktureeritud kujul, mis tagab selge ja kvaliteetse ülevaate ning seeläbi haigete parema käsitluse. Kopsuvähi puhul on teatud histoloogilised alatüübid, suur primaarkolle, lümfisõlmede haaratus, lõikuspiiri positiivsus, parietaalse pleura haaratus, lümfvaskulaarse invasiooni (ingl *lymphovascular invasion*, LVI) esinemine ja levik mööda õhuteid (ingl *spreading through air spaces*, STAS) olulised riskitegurid retsidiivi tekkeks. Nende näitajate selge hindamine tagab edasiste ravivalikute (adjutantne süsteem- ja/või

kiiritusravi) vajalikkuse. Lisaks on selline protokoll heaks aluseks andmete analüüsiks ning teadustööks (14).

### KIRURGILINE RAVI

Rindkereöonesisese levikuga piirdunud NSCLCga ja varajastes staadiumites SCLCga haigetele pakub kõige paremat tervenemise võimalust kirurgiline ravi, mida lokaalselt levinud kasvaja korral kombineeritakse teiste onkoloogiliste raviviisidega. Harvem opereeritakse patsiente kopsuvähi oligometastaatilise leviku korral.

PERHi torakaalkirurgia osakonnas on 2015.–2019. aastal opereeritud keskmiselt 130 patsienti aastas. Varasema 5 aastaga võrreldes on kirurgiliselt ravitud esmase või korduva kopsuvähiga patsientide arv suurenenud ligikaudu 30%. Radikaalselt opereeritud patsientide osakaal ulatub kõigist kopsuvähi esmasjuhtudest 30%-ni, mis on märkimisväärne võrdluses rahvusvaheliste kopsuvähi kompetentsikeskustega (15).

Kirurgiliselt ravitud patsientide arvu suurenemisele on kaasa aidanud radioloogilise diagnostika (KT, PET-KT – positronemisioontomograafia-kompuutertomograafia) ja endoskoopiliste meetodite (EBUS, ingl *endobronchial ultrasound*, endobronhiaalne ultraheli) hea kättesaadavus ning minimaal-invasiivsete kirurgiliste meetodite (VATS, ingl *video-assisted thoracoscopic surgery*, videotorakoskoopiline kirurgia) areng.

Kuigi torakoskoopilisi operatsioone kui kirurgilise juurdepääsu esmavalikut kopsuvähi varajaste staadiumite radikaalses ravis on laialdaselt aktsepteeritud juba üle 10 aasta, põhines teadmine VATSi tüüpi operatsioonide tulemuslikkusest

mittejuhuslikustatud kliinilistel uuringutel ja metaanalüüsidel (16, 17). 2019. aastal tõestasid Lim ja kaasautorid III faasi juhuslikustatud kliinilises uuringus VIOLET, kus võrreldi kopsuvähiga patsientidel torakoskoopilist lobektoomiat torakotoomia kaudu tehtud lobektoomiaga, statistiliselt olulist operatsioonijärgse valu ja tüsistuste esinemissageduse vähenemist ning samaväärset 5 aasta elulemust minimaalinvasiivse kirurgilise meetodi kasutamisel (18).

Kirurgilise ravi invasiivsust on veelgi vähendanud ühe pordiga ehk unipordiga torakoskoopilise juurdepääsu (ingl *uniportal or single port*) kasutuselevõtt. Ühe pordiga torakoskoopia on kirurgilise tehnika poolest keerukam võrreldes 2–4 pordiga tehtavate operatsioonidega, kuna videokaamera, kõik kirurgilised instrumendid ja lõikurid sisestatakse rindkereõõnde vaid 3–4 cm haavakanali kaudu ilma roidelaiendajat kasutamata. Rindkereseina väiksema traumaga saavutatakse operatsioonijärgse valu vähenemine, kiirem pleuradreeni eemaldamise võimalus, lühem haiglasviibimise kestus ja parem kosmeetiline tulemus (19, 20). PERHi torakaalkirurgia osakonnas on ühe pordiga juurdepääs olnud torakoskoopiliste operatsioonide esmavalikuks alates 2016. aastast. 2016.–2019. aastal on kopsuvähiga patsientidel tehtud 334 ühe pordiga videotorakoskoopiline lobektoomiat või anotoomilist segmentreseksiooni.

Lisaks minimaalinvasiivse kirurgia arengule on kopsuvähiga patsientide kirurgilise ravi osakaalu kasvu põhjuseks torakoskoopiliste anotoomiliste segmentreseksioonide (segmentektoomia) arvu suurenemine, mis võimaldab opereerida vanemaealisi ja piiratud kopsufunktsiooniga patsiente tüsistuste väiksema riskiga. Tänapäeval on kopsuvähi kirurgilise reseksiooni eelistatavim operatsioonimaht endiselt lobektoomia (21–23), kuid samal ajal on valitud patsientidel saavutatud sarnaseid tulemusi segmentektoomiaga (24). 2021.–2022. aastal on oodata lõplikke andmeid III faasi juhuslikustatud kliiniliste uuringute JCOG0802/WJOG4607L ja CALGB 140503 kohta, kus võrreldakse alla 2 cm kopsutuumori anotoomilisi segmentreseksioone lobektoomiaga (25, 26). Eespool nimetatud kliiniliste uuringute positiivsed onkoloogilised kaugtulemused on eelduseks, et kirurgiline invasiivsus väheneb kopsuvähi patsientide ravis veelgi.

Morfoloogiliselt kinnitatud kopsuvähi kirurgiliste juhtude kõrval on tavaks saanud kõigi ebaselge etioloogiaga kopsu perifeerset ümarvarjustuste arutelu PERHi torakaalonkoloogia konsiiliumis. Rahvusvahelise erialakirjanduse äsja avaldatud andmed kinnitavad väljakujunenud rutiinse käsitluse kliinilist olulisust: perifeerset ümarvarjustuste multidistsiplinaarne arutelu muudab raviotsust ligi 15%-l juhtudest (27).

## KIIRITUSRAVI

### Stereotaktiline ehk täppiskiiritusravi

Stereotaktiline kiiritusravi (ingl *stereotactic body radiotherapy*, SBRT; *stereotactic ablative radiotherapy*, SABR) ehk täppiskiiritusravi on ülitäpne kiiritusravi viis, mille puhul kasutatakse fraktsiooni kohta suurt kiirgusdoosi (kuni 6–30 Gy, ingl *grey* – kiirgusühik grei on võrdne 1 džauli neeldunud energiaga kilogrammi kohta), mis fokuseeritakse täpselt kasvajakoldesse, ja samal ajal püütakse maksimaalselt säästa ümbritsevad kudesid. Suurem ühekordne kiirgusdoos tagab parema kontrolli kasvaja üle (28). Täppiskiiritusravi on näidustatud nendele I staadiumi kopsuvähi haigetele, kellel kirurgiline ravi ei ole võimalik kaasuvate haiguste või halva kopsufunktsiooni tõttu (23). PERHi kiiritusravi keskuses on kopsuvähi stereotaktilist kiiritusravi varajase kopsuvähi ravis tehtud alates 2017. aastast. 2017.–2019. aastal on ravitud 35 patsienti, enamik 65aastased või vanemad.

SBRT on oluline ka IV staadiumi ehk levinud kopsuvähi ravis, kus üksikute kaug- ehk nn oligometastaaside ja/või oligoprogresseeruvate kollete täppiskiiritusravi parandab elukvaliteeti ja pikendab elulemust. Levinud on kopsu-, aju-, lüüsisamba-, luu-, maksa- ning neerupealiste metastaaside kiiritamine (23). 2017. aastal alustati PERHis teiste pahaloomuliste kasvajate üksikute kopsümetastaaside SBRTd. 2017.–2019. aastal on kopsümetastaaside tõttu sellist ravi saanud 11 patsienti: 3 kolorektaal-, 3 kopsu-, 2 rinna-, 1 kilpnäärme-, 1 neeru- ja 1 emakakehävähiga. Samal aastal alustati ka peaaajümetastaaside ning 2020. aastal lüüsisambametastaaside täppiskiiritusravi.

### Hingamisega kohandatud kiiritusravi

Kopsuvähi kiiritusravi ajal tekib märkimisväärne hingamisega seotud fraktsioo-

niaegne kasvajakolde liikumine. Üha enam kasutatakse 4mõõtmelist KTD (4D-KT) ja liikumist arvestavaid tehnikaid, et vähendada ebatäpsust. 4D-KTga salvestatakse lisaks patsiendi anatoomilisele ülesvõttele kasvaja terve liikmisulatus hingamistsükli vältel. Kasvajad kiiritatakse kas teatud hingamisfaasis, kogu hingamistsükli liikumise ulatuses või lisatakse suuremad piirid (29, 30, 31). PERHis on alates 2014. aastast 4D-KT kopsuvähiga patsientide kiiritusravi planeerimises rutiinne. Kasvajad kiiritatakse rahuoleku hingamisel kogu liikumise ulatuses.

### Hüperfraktsioneeritud kiiritusravi koos samaaegse keemiaraviga

Hüperfraktsioneeritud välikiiritusravi korral on ühekordne fraktsioonidoos < 1,8 Gy ning võrreldes konventsionaalse tavapärase fraktsioneeritud väliskiiritusraviga (1,8–2 Gy) tuleb sama kogudoosi saavutamiseks kasutada rohkem fraktsioone (tavaliselt 2 fraktsiooni päevas). Sellega lüheneb eelkõige kogu ravi aeg.

Pärast III faasi juhuslikustatud kliinilise uuringu CONVERT avaldamist on I–III staadiumi SCLC standardraviks hüperfraktsioneeritud väliskiiritusravi. Patsiendid saavad 3 nädalaga kokku 45 Gy, ühe kiiritusravifraktsiooni doosiks on 1,5 Gy (2 korda päevas) kasvajaga haaratud alale koos samaaegse keemiaraviga. Esimene keemiaravi tsükkel manustatakse enne väliskiiritusraviga alustamist. Võrreldes konventsionaalse väliskiiritusraviga (2 Gy 1 kord päevas 6–7 nädala jooksul) esineb hüperfraktsioneeritud skeemi korral rohkem rasket neutropeeniat ning kiiritusravist põhjustatud ösofagiiti, mis on siiski toetava raviga hallatavad (32, 33, 34).

PERHis on kasutatud hüperfraktsioneeritud kiiritusravi koos keemiaraviga piiratud levikuga SCLCga patsientidel alates 2018. aastast.

### PET-KT-põhine kiiritusravi planeerimine

Tervistaval eesmärgil ravi saavatel kopsuvähi haigetel on näidustatud kiiritusravi paremaks planeerimiseks ning staadiumi täpsemaks määramiseks PET-KT (23). PET-KT kasutamisel ravi planeerimisel muutuvad kahel patsiendil viiest määratud sihtmärgid ning ühel patsiendil viiest leitakse kaugmetastaasid (35).

2015.–2018. aastal osales PERHi kiiritusravi keskus PERTAIN-uuringus, mis tõestas, et III staadiumi NSCLCga patsientidel parandab PET-KT-l põhinev staadiumi määramine ning kiiritusravi planeerimine üldist elulemust (36). Selle uuringu järel tehakse PERHis III staadiumi kopsuvähiga haigetele enne ravi staadiumi määramiseks PET-KT.

### SÜSTEEMRAVI

Peaaegu pooltel juhtudest diagnoositakse kopsuvähk kaugelearenenud staadiumis. Lisaks tekib retsidiiv umbes pooltel haigetel, keda on varem tervistaval eesmärgil ravitud. Neil patsientidel on peamine ravi kasvjavastane süsteemravi (37).

### Immuunravi

Viimase viie aasta kõige olulisemaks arenguks kopsuvähi süsteemravis on immuunravi kasutusele võtmine. Alates 2019. aasta jaanuarist on Eesti Haigekassa (EHK) kompenseerinud immuunravi pembrolizumabiga levinud NSCLCga patsientidel, kelle kasvajakududel on kõrge ( $\geq 50\%$ ) PD-L1 ekspressioon. Kliinilises uuringus KEYNOTE-024 pikendas pembrolizumabi monoteeraapia oluliselt progressioonivaba (10,3 vs. 6 kuud) ja üldist (30 vs. 14,2 kuud) elulemust võrreldes senise standardravi plaatinapõhise keemiaraviga (38). Immuunravi efektiivsus on üldiselt seda suurem, mida kõrgem on kasvajakududel PD-L1 ekspressioon, kuid ravile võivad hästi reageerida ka madala PD-L1 ekspressiooniga patsiendid (39).

Alates 2020. aastast on EHK kompenseerinud ka nende adenokartsinoomiga patsientide immuunravi, kelle kasvajakududel on PD-L1 1–49%. Sel juhul annab parimat tulemust pembrolizumabi kasutamine koos samaaegse plaatinapõhise keemiaraviga ning seda kinnitas KEYNOTE-189 uuring (üldine elulemus 22 vs. 10,7 kuud ainult keemiaraviga) (40). Kui haigus on progresseerunud plaatinapõhise keemiaravi järel ja patsient ei ole eelnevalt immuunravi saanud, on võimalus kasutada atesolizumabi olenevata PD-L1 ekspressiooni tasemest (EHK teenuste loetelus 2020. aasta jaanuarist). OAK-uuringus said varem ravitud patsiendid atesolizumabi või dotsetakseeli ning üldine elulemus oli vastavalt 13,8 vs. 9,6 kuud, PD-L1 ekspressioonil > 50% aga 20,5 vs. 8,9 kuud (41). Kokkuvõtteks võib väita, et immuunravi kättesaadavus kopsuvähi patsientidele Eestis on hea (vt joonis 4).

## Immuunravi lisamine radiokemoterapiale

Lokaalselt levinud ning kirurgiliselt mitte-ravitava III staadiumi kopsuvähi (20–30% NSCLC-juhtudest) standardravi on aastaid olnud samaaegne kiiritus- ja keemiaravi ehk radiokemoterapia (42). Nende haigete 5 aasta elulemus on 15–30% (43, 44). Kui samaaegne radiokemoterapia kiiritusravi suure mahu ja/või patsiendi halvema üldseisundi tõttu ei ole teostatav, siis on näidustatud alustada keemiaraviga, millele järgneb võimaluse korral kiiritusravi. Perioodil 2015–2019 on PERHis suurenenud nende patsientide arv, kel on radio- ja kemoterapiat alustatud samal ajal (2015. aastal 11 vs. 36 järjestikuse ravi patsienti, 2019. aastal 38 vs. 22 järjestikuse ravi patsienti).

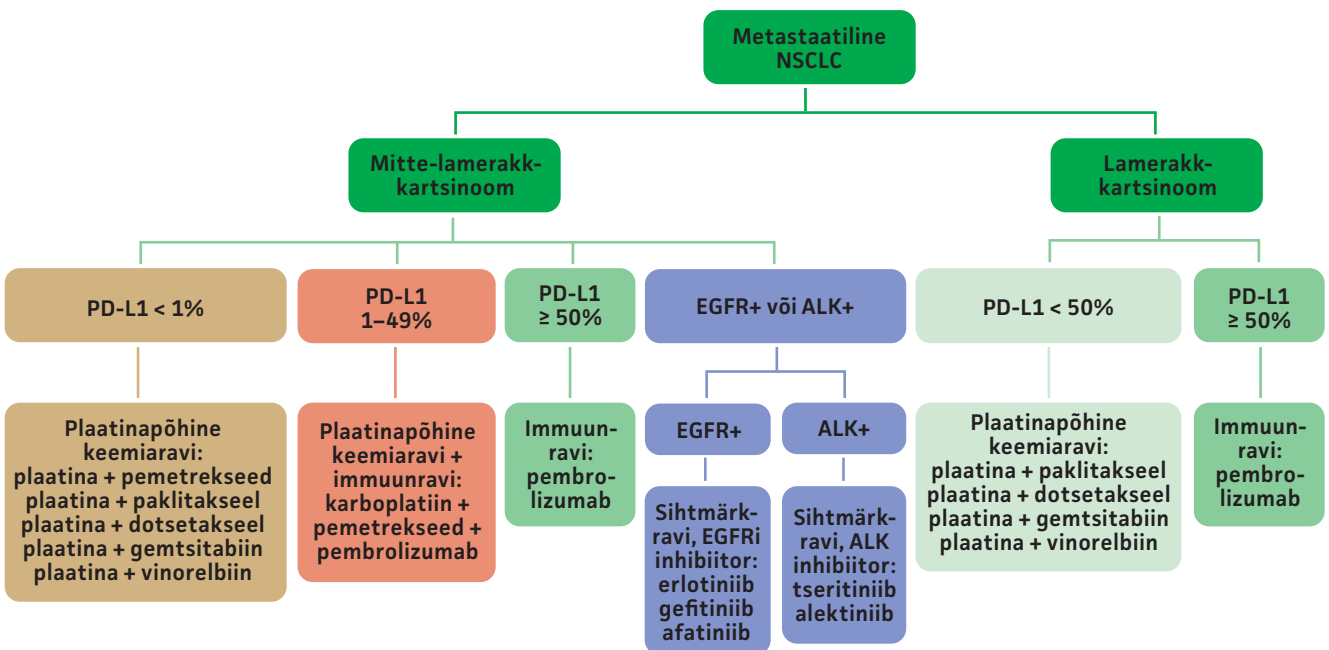
III faasi juhuslikustatud kliinilises uuringus PACIFIC lisati radiokemoterapiale PD-L1 inhibiitor durvalumab, mis pikendas oluliselt patsientide keskmist haigusvaba (16,8 vs. 5,6 kuud) ning üldist (47,5 vs. 29,1 kuud) elulemust. 4 aasta elulemus oli vastavalt 49,6 vs. 36,3% (45, 46). Durvalumab kombinatsioonis radiokemoterapiaga patsientidel, kellel kasvajakoe PD-L1 ekspressioon on  $\geq 1\%$ , on Eesti patsientidele

olnud kättesaadav alates 2018. aasta maist laendatud kättesaadavusprogrammi raames ning alates 2020. aasta jaanuarist EHK poolt.

## Sihtmärkravi

Teine kõige olulisem areng levinud kopsuvähi ravis on molekulaardiagnostikal põhinev sihtmärkravi. Esimest korda kirjeldati EGFRi spetsiifilise geenimuutuse esinemist kasvajakoes kopsuvähi patsientidel 2004. aastal. EGFRi geeni mutatsiooni esineb kuni 15%-l adenokartsinoomiga patsientidest (47). Esimese põlvkonna EGFRi türosiinkinaasi inhibiitoritega (TKI-d) ravi on EHK rahastanud juba üle 10 aasta (vt joonis 4).

TKI näol on tegemist suukaudse raviga, mistõttu on ravi patsiendile oluliselt mugavam, veenisisesel ravis asemel võtab patsient igapäevaselt kodus tablette. Samuti on ravi enamasti paremini talutav kui keemiaravi. Umbes pooltel juhtudel, kui tekib raviresistentsus 1. põlvkonna EGFRi TKI suhtes, on põhjuseks kasvajakoe EGFRi geenis tekkinud spetsiifiline T790M resistentsusmutatsioon (48). T790M määramiseks on vajalik kordusbiopsia kasvajakoe, kuid kuni 70%-l juhtudel on mutatsioon määratav ka perifeerse vere rakuwabast DNAST (47).



PD-L1 – programmeeritud rakusurm-ligand 1 (ingl *programmed death-ligand 1*); EGFR – epidermaalse kasvufaktori retseptor (ingl *epidermal growth factor receptor*); ALK – anaplastiline lümfoomikinaas (ingl *anaplastic lymphoma kinase*); plaatina – plaatinapõhine keemiaravipreparaat (tsisplatiin või karboplatiin).

**Joonis 4.** Mitteväikerakk-kopsuvähi (NSCLC) 1. valiku süsteemravi, mida Eesti Haigekassa on alates detsembrist 2020. rahastanud.



Alates 2019. aastast on EHK kompenseerinud ravi osimertiniibiga neil, kel on haigus ravi foonil progresseerunud ja kel esineb EGFR T790M mutatsioon. Ravimi edukust tõestas AURA-uuring, kus osimertiniibiga monoterapia pikendas oluliselt haigusvaba (10,1 vs. 4,4 kuud) elulemust võrreldes plaa-tinapõhise standardraviga (49).

Lisaks esimesena kirjeldatud EGFRi geeni mutatsioonile on tänu uue põlvkonna sekveneerimismeetodite kättesaadavusele suurtes vähiravikeskustes kopsuvähi esimeses diagnostikas rutiinses kasutuses geenipaneelid, mis määravad ühest koepruovist samal ajal kõik kliiniliselt olulised mutatsioonid – EGFR, ALK, ROS1, BRAF (ingl *B-raf proto-oncogene*, B-raf protoonkogeen), MET (ingl *MET proto-oncogene*, MET protoonkogeen), RET (ingl *RET proto-oncogene*, RET protoonkogeen), HER2 (ingl *human epidermal growth factor receptor 2*, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2), NTRK (ingl *neurotrophic tropomyosin receptor kinase*, neurotroofne tropomüosiini retseptori kinaas) –, mille esinemisel on kliinilises kasutuses olemas sihtmärkravi (47). Praegu ei kompenseeri EHK kopsuvähi molekulaardiagnostikaks vajalikku geenipaneeli ja samuti puudub teiste TKI-de (v.a EGFR ja ALK TKI) rahastus.

Suur muutus kopsuvähi sihtmärkravi kättesaadavuses tekkiski 2019. aastast, kui EHK soodusravimite nimekirja lisandus ALK-inhibiitor tseritiniib patsientidele, kelle kasvajakoes esineb ALK geeni translokatsioon (vt joonis 4). Näidustus põhineb uuringul ASCEND-4 (keskmine progressioonivaba elulemus 16,6 kuud tseritiniibiga vs. 8,1 kuud plaa-tinapõhise keemiaraviga) (50).

## KOKKUVÕTE

2017. aastal diagnoositi Eestis 827 kopsu ning 7 tüümuse, südame, mediastiinumi või pleura pahaloomulist kasvajat. Kopsuvähk on sagedamini diagnoositud pahaloomuline kasvaja ning peamine kasvajaga seotud surmapõhjus. 60–65% Eestis diagnoositud kopsuvähi juhtudest ravitakse Põhja-Eesti Regionaalhaiglas (PERH).

2015. aastast alates sisestatakse kõik PERHi torakaalonkoloogia konsiiliumis käsitlemist leidvad juhud rindkerekasvajate andmekogusse, et saada täpsemaid kliinilisi andmeid nii diagnostika kui ka ravi kohta. 2015.–2019. aasta andmete võrdlev analüüs näitas haigete käsitlemise paranemist. Kahjuks

diagnoositakse kopsuvähk endiselt 70%-l juhtudest lokaalselt levinud (III staadiumi) või kaugmetastaasidega (IV staadiumi) haigusena.

On toimunud mitmeid uuendusi rindkerekasvajate diagnostikas ja ravis alates kopsukoe märgistamisest ja prediktiivsete markerite määramisest kuni ühe pordiga torakoskoopia, sterotaktilise täppiskiiritusravi ja immuunravi kasutusele võtmiseni. Onkoloogia on üks kiiremini arenevaid meditsiinivaldkondi, mistõttu on järgnevatel aastatel selles oodata uut ja põnevat arengut.

## HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autorid kinnitavad, et neil pole seoses artikliga huvide konflikti.

## SUMMARY

### Thoracic Oncology Database at the North Estonia Medical Centre: developments in the diagnosis and treatment of thoracic tumours 2015 – 2019

Ann Valter<sup>1</sup>, Karin Ojala<sup>2</sup>, Diana Saranova<sup>3</sup>, Darja Altuhhova<sup>4</sup>, Regina Rooneem<sup>1</sup>, Tõnu Vanakesa<sup>5</sup>, Kersti Oselin<sup>1</sup>

In 2017, 827 new cases of lung and 7 thymic, cardiac, mediastinal or pleural malignancies were diagnosed in Estonia. Lung cancer is one of the most commonly diagnosed solid tumour and the leading cause of cancer related deaths. Of the lung cancer cases diagnosed in Estonia, 60 – 65% are treated at the North Estonia Medical Centre (NEMC). Since 2015, all cases discussed by the thoracic tumour board are registered in the NEMC thoracic tumours' registry with the aim to collect more detailed clinical data about both the diagnosis and treatment. Data analysis for 2015-2019 showed an improvement in patients' management. Around 70% of cases are still diagnosed as locally advanced (stage III) or with distant metastases (stage IV).

There have been several advancements in the diagnosis and treatment of thoracic tumours, from the lung nodules' marking and assessment of predictive markers to the introduction of uniport thoracoscopy, stereotactic radiotherapy and immunotherapy. Oncology is the fastest developing field of medicine, with many novel and exciting advances expected to emerge in the following years.

<sup>1</sup> North Estonia Medical Centre, Oncology and Haematology Clinic, Tallinn, Estonia,

<sup>2</sup> North Estonia Medical Centre, Diagnostics, Division, Tallinn, Estonia,

<sup>3</sup> North Estonia Medical Centre, Diagnostics Division, Tallinn, Estonia,

<sup>4</sup> North Estonia Medical Centre, Oncology and Haematology Clinic, Tallinn, Estonia,

<sup>5</sup> North Estonia Medical Centre, Surgery Clinic, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Ann Valter [ann.valter@regionaalhaigla.ee](mailto:ann.valter@regionaalhaigla.ee)

Keywords: thoracic oncology database, lung cancer, developments in diagnosis, developments in treatment

## KIRJANDUS / REFERENCES

- Mägi M, Härmaorg P, Innos K. Vähihaigestumus Eestis 2017. Tervise Arengu Instituut, 2020.
- SEER Stat Fact Sheets: lung and bronchus cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>. Accessed May 31, 2017.
- Francisci S, Minicozzi P, Pierannunzio D, et al. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999–2007: Results from the EURO-CARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015;51:2242–53.
- Innos K, Aareleid T. Vähihaigestumuse suurenemine Eestis aastatel 2010–2014 jätkus. *Eesti Arst* 2016;95:366–72.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
- Rahvusvaheline haiguste ja terviseiga seotud probleemide statistiline klassifikatsioon, RHK-10. Kümnes väljaanne, tõlkimise õigused Eesti Sotsiaalministeeriumi Meditsiinterminoloogia Komisjonil. 1996.
- Morgensztern D, Ng SH, Gao F, Govindan R. Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: a National Cancer Database survey. *J Thorac Oncol* 2010;5:29–33.
- Noone AM, Howlander N, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/), based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2018.
- SEER Stat Fact Sheets: lung and bronchus cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>. Accessed May 31, 2017.
- Leonard DGB. Molecular Pathology in Clinical Practice. 2nd ed. Switzerland: Springer; 2016.
- Al-Turkmani MR, Suriawinata MA, Deharvengt SJ, et al. Rapid EGFR mutation testing in lung cancer tissue samples using a fully automated system and single-use cartridge. *Pract Lab Med* 2020; 2:20:e00156.
- PD-L1 IHC 22C3 pharmDx interpretation manual, Dako Agilent Pathology Solutions. [https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29158\\_pd-l1-ihc-22c3-pharmdx-nscl-interpretation-manual.pdf](https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29158_pd-l1-ihc-22c3-pharmdx-nscl-interpretation-manual.pdf).
- IASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in lung cancer, IASLC. 2020. <https://www.iaslc.org/research-education/publications-resources-guidelines/iaslc-atlas-alk-and-ros1-testing-lung-cancer>.
- Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients with Primary NSCLC, SCLC and Carcinoid Tumor of the Lung. College of American Pathologists. Version: Lung 4.1.0.1, February 2020.
- Jones GS, Baldwin DR. Recent advances in the management of lung cancer. *Clin Med (Lond)* 2018;18(Suppl 2):s41–s46.
- Wang Z, Long Pang, Jiexi Tang, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus muscle-sparing thoracotomy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Surg* 2019;19:144.
- Zhang Z, Zhang Y, Feng H, et al. Is video-assisted thoracic surgery lobectomy better than thoracotomy for early-stage non-small-cell lung cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:407–14.
- Lim E. In Hospital Clinical Efficacy, Safety and Oncologic Outcomes from VIOLET: A K Multi-Centre RCT of VATS Versus Open Lobectomy for Lung Cancer. Available online: [https://library.iaslc.org/conference-program?product\\_id=15](https://library.iaslc.org/conference-program?product_id=15).
- Harris CG, James RSJ, Tian DH, et al. Systematic review and meta-analysis of uniportal versus multiportal video-assisted thoracoscopic lobectomy for lung cancer. *Ann Cardiothorac Surg* 2016;5:76–84.
- Al-Ameri M, Sachs E, Sartipy U, Jackson V. Uniportal versus multiportal video-assisted thoracic surgery for lung cancer. *J Thorac Dis* 2019;11:5152–61.
- Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615–22; discussion 622–3.
- Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P, International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005;49:25–33.
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2021.
- Cao C, Gupta S, Chandrakumar D, Tian DH, Black D, Yan TD. Meta-analysis of intentional sublobar resections versus lobectomy for early stage non-small cell lung cancer. *Ann Cardiothorac Surg* 2014;3:134–41.
- Mitchell KG, Antonoff MB. Encouraging early outcomes in cancer and leukemia group B (CALGB)/Alliance 140503: patient selection, not extent of resection, is the key to perioperative success. *Ann Transl Med* 2019;7(Suppl 1):S50.
- Nakamura K, Saji H, Nakajima R, et al. A phase III randomized trial of lobectomy versus limited resection for small-sized peripheral non-small cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L). *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:271–4.
- Petrella F, Radice D, Guarize J, et al. The Impact of multidisciplinary team meetings on patient management in oncologic thoracic surgery: a single-center experience. *Cancers (Basel)* 2021;13:228.
- Kerna I, Altuuhova D. Stereotaktilise kiiritusravi rakendamise oligometastaatilise kasvaja korral. *Eesti Arst* 2017;96:137–43.
- Wu G, Lian J, Shen D. Improving image-guided radiation therapy of lung cancer by reconstructing 4D-CT from a single free-breathing 3D-CT on the treatment day. *Med Phys* 2012;39:7694–709.
- Tiigi K. Hingamisega kohandatud kiiritusravi rinna- ja kopsuvähi näitel. TTÜ Infotehnoloogia teaduskond, Tervisetehnoloogiate instituut, Magistritöö, 2017.
- Antony J, Carlson DJ, Keall PJ, Xing L. Clinical impact of 4D-CT imaging on lung cancer radiotherapy treatment planning and biological response. *Red Journal* 2007;69:5526.
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer. Version 1.2021.
- Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1116–25.
- Jaal J, Jögi T, Vardja M. Välsikiiritusravi ja medikamentoosne ravi onkoloogias. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus, 2015.
- Hallqvist A, Alverbratt C, Strandell 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;123:71–7.
- Konert T, Vogel WV, Paez D, et al. Introducing FDG PET/CT-guided chemoradiotherapy for stage III NSCLC in low- and middle-income countries: preliminary results from the IAEA PERTAIN trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2235–43.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:39–51.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive NSCLC. *N Engl J Med* 2016;375:1823–33.
- Kerr KM. The PD-L1 Immunohistochemistry Biomarker: Two Steps Forward, One Step Back? *J Thorac Oncol* 2018;13:291–4.
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078–92.
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255–65.
- Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv1–iv21.
- Yoon SM, Shaikh T, Hallman M. Therapeutic management options for stage III non-small-cell lung cancer. *World J Clin Oncol* 2017;8:1–20.
- Bradley JD, Hu C, Komaki RR, et al. Long-term results of RTOG 0617: a randomized phase 3 comparison of standard dose versus high dose conformal chemoradiation therapy +/- cetuximab for stage III NSCLC. *J Clin Oncol* 2020;38:706–14.
- Antonia SA, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:1919–29.
- Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Brief report: Four-year survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: an Update from the PACIFIC trial. *J Thorac Oncol* 2021;16:860–7.
- Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic NSCLC: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv192–iv237.
- Westover D, Zuzagaitia J, Cho BC, et al. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ann Oncol* 2018;29(suppl\_1):i10–i19.
- Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexid in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629–40.
- Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389:917–29.