# Νεότερες Εξελίξεις στη Θεραπεία του Καρκίνου του Πνεύμονα και η Πρόκληση της Καρδιοτοξικότητας

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ

Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,
ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα

**Λέξεις ευρετηρίου**
Καρκίνος πνεύμονα, καρδιοτοξικότητα

**Επικοινωνία**
**Γεώργιος Ευαγγέλου**
Παθολόγος Ογκολόγος
Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,
ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα
E-mail: grgevangelou@gmail.com

## Εισαγωγή: Μια σύντομη αποτύπωση της σημερινής πραγματικότητας

Ο καρκίνος του πνεύμονα δεν αποτελεί μόνο τη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως, αλλά είναι η μοναδική κακοήθεια που περιλαμβάνεται στις δέκα συχνότερες αιτίες θανάτου γενικώς. Το κάπνισμα παραμένει ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου, όμως η νόσος δεν αφορά αποκλειστικά τους καπνιστές. Υπολογίζεται ότι περίπου το 10–20% των ασθενών δεν έχει καπνίσει ποτέ. Η ατμοσφαιρική ρύπανση, το παθητικό κάπνισμα, το ραδόνιο και η επαγγελματική έκθεση σε συγκεκριμένες ουσίες αποτελούν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου, ενώ σε αρκετές περιπτώσεις η ακριβής αιτία παραμένει άγνωστη. Παρά τα δεδομένα αυτά, ο καρκίνος του πνεύμονα εξακολουθεί συχνά να συνοδεύεται από το στίγμα ότι αποτελεί αποκλειστικά συνέπεια προσωπικών επιλογών και έξεων. Η πρόληψη προϋποθέτει σαφή ενημέρωση για τον κίνδυνο του καπνίσματος η διάγνωση, όμως, δεν δικαιολογεί την απόδοση ευθύνης ή ενοχής στον άνθρωπο που νοσεί.[1]

Σύμφωνα με δεδομένα του Παγκόσμιου Παρατηρητηρίου Καρκίνου (GLOBOCAN), περίπου 1 στους 28 ανθρώπους θα διαγνωστεί με καρκίνο του πνεύμονα κατά τη διάρκεια της ζωής του και 1 στους 37 θα χάσει τη ζωή του από τη νόσο. Η υψηλή θνητότητα συνδέονται, μεταξύ άλλων, με την καθυστερημένη διάγνωση: περίπου οι μισοί ασθενείς μαθαίνουν ότι πάσχουν όταν η νόσος είναι ήδη μεταστατική, ενώ λιγότεροι από έναν στους τέσσερις διαγιγνώσκονται με εντοπισμένο όγκο, δηλαδή με νόσο που δεν έχει ξεφύγει από τα ευρύτερα όρια της πρωτοπαθούς εστίας.[1]

Για την αναστροφή αυτής της πραγματικότητας, καταβάλλεται επί αρκετές δεκαετίες ερευνητική προσπάθεια για την

ανάπτυξη προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου (screening), τα οποία θα είναι πρακτικά και εύκολα προσβάσιμα για τον γενικό πληθυσμό. Σκοπός του screening είναι η εντόπιση της νόσου σε αρχόμενο στάδιο, όταν δεν έχει προλάβει να δώσει μεταστάσεις και υπάρχουν σημαντικές πιθανότητες για ριζική αντιμετώπιση. Στην προσπάθεια αυτή, αποτελεί ισχυρή πεποίθηση ότι η τεχνητή νοημοσύνη (artificial intelligence) πρόκειται να διαδραματίσει καταλυτικό ρόλο, βελτιστοποιώντας την ικανότητα έγκαιρης ανίχνευσης και απλοποιώντας σημαντικά τη διαγνωστική διαδικασία.[2]

## Ο καρκίνος ως χρόνια νόσος και η ποιότητα ζωής

Μια θεμελιώδης αλλαγή που βιώνουμε τις τελευταίες δύο δεκαετίες είναι ότι η έρευνα έχει μεταβάλει το θεραπευτικό πεδίο και την επιβίωση των ασθενών. Στις ημέρες μας, ένας διαρκώς αυξανόμενος αριθμός ανθρώπων, ακόμη και με μεταστατική νόσο, μπορεί να ζει για πολλά χρόνια με τον καρκίνο υπό έλεγχο. Χωρίς αυτό να σημαίνει ότι η νόσος έχει πάψει να είναι σοβαρή, ο καρκίνος για ορισμένους ασθενείς αρχίζει να αποκτά χαρακτηριστικά χρόνιας πάθησης: μπορεί να μην εξαλείφεται οριστικά, αλλά να ελέγχεται για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ακόμη πιο εντυπωσιακό είναι το γεγονός ότι σε μια μικρότερη ομάδα ασθενών, κυρίως έπειτα από βαθιά και παρατεταμένη ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία, ο έλεγχος μπορεί να διατηρηθεί και μετά τη διακοπή της θεραπείας, με τον ασθενή να υποβάλλεται μόνο σε τακτική παρακολούθηση, ελεύθερος από αντικαρκινική αγωγή.

Η πραγματική αλλαγή, όμως, δεν αφορά την ανακάλυψη αποτελεσματικότερων φαρμάκων. Αφορά πρωτίστως τον ίδιο τον τρόπο με τον οποίο ορίζουμε την επιτυχημένη θεραπεία και σηματοδοτεί μια βαθιά αλλαγή κουλτούρας στην ογκολογική κοινότητα. Στόχος δεν είναι μόνο η μεγαλύτερη δυνατή συρρίκνωση του όγκου ή η παράταση της επιβίωσης με οποιοδήποτε τίμημα. Οφείλουμε να επιδιώκουμε τη μεγαλύτερη δυνατή και ουσιαστική επιβίωση, διατηρώντας την ποιότητα ζωής, τη λειτουργικότητα και την αυτονομία του ασθενούς. Με απλά λόγια, δεν αρκεί να προσθέτουμε χρόνια στη ζωή οφείλουμε να προσθέτουμε και ζωή στα χρόνια, κρατώντας τα δύο αυτά μεγέθη ισοβαρή στη θεραπευτική ζυγαριά.

Η δυνατότητα πλήρους λειτουργικότητας και διεκπεραίωσης των καθημερινών αναγκών, η ανακούφιση των συμπτωμάτων, η αποφυγή σοβαρών τοξικοτήτων και οι προσωπικές προτεραιότητες του ασθενούς αποτελούν αλληλένδετους στόχους. Η σύγχρονη αυτή προσέγγιση αποτυπώνεται στον τρόπο με τον οποίο διεθνείς οργανισμοί (ESMO, ASCO) αξιολογούν τις νέες θεραπείες και πώς οι εγκριτικοί μηχανισμοί αξιολογούν τις κλινικές μελέτες. Έτσι, συστήνεται μεταξύ άλλων η αποφυγή αχρείαστων παρεμβάσεων σε στάδια που δεν προσδίδουν όφελος (π.χ. το διαρκές «κυνήγι» της νόσου με επαναλαμβανόμενες χειρουργικές επεμβάσεις), η προσαρμογή ή αποκλιμάκωση της δοσολογίας όπου είναι δυνατόν και η συνεχής επαναξιολόγηση της ποιότητας ζωής του ασθενούς.[2,5]

## Από τη μονοπρόσωπη ογκολογία στη διεπιστημονική ομάδα

Προς την ίδια κατεύθυνση, σημαντική μετατόπιση στη φιλοσοφία της ογκολογικής φροντίδας επέφερε η μετάβαση από τη μονοπρόσωπη στη διεπιστημονική προσέγγιση. Στο παρελθόν, ο ογκολόγος αποτελούσε την αρχή και το τέλος: ρύθμιζε τη χημειοθεραπεία, τα αντιεμετικά και την αναλγησία, αποφάσιζε για τις τοπικές παρεμβάσεις ή τα χειρουργεία και αναλάμβανε τον ρόλο του συμβούλου για τη διατροφή, την ψυχολογία, τη γηριατρική εκτίμηση, ακόμα και για τη διεκπεραίωση κοινωνικών ή γραφειοκρατικών υποθέσεων. Σήμερα, ο ρόλος του ογκολόγου προσομοιάζει περισσότερο σε αυτόν του «ενορχηστρωτή» μέσα σε μια ευρύτερη ομάδα ειδικών. Η διαχείριση της νόσου απαιτεί πολυπρόσωπη εξέταση μέσω των ογκολογικών συμβουλίων και στενή συνεργασία πολλών ειδικοτήτων εξασφαλίζοντας μια ολιστική ομπρέλα προστασίας για τον ασθενή.

## Η εξέλιξη της θεραπευτικής

Για πολλές δεκαετίες, οι δυνατότητες της αντικαρκινικής θεραπείας περιορίζονταν στα μη εκλεκτικά κυτταροτοξικά φάρμακα, καθώς η

συμβατική χημειοθεραπεία αποτελούσε το μοναδικό διαθέσιμο όπλο. Οι ασθενείς ταλαιπωρούνταν λόγω τοξικότητας από τα φάρμακα αυτά, καθώς και από την έλλειψη ισχυρών υποστηρικτικών φαρμάκων (αντιεμετικών, αυξητικών παραγόντων), ενώ η επικρατούσα ογκολογική προσέγγιση προσδιόριζε ως επιτυχία τη «βελτιωμένη αξονική», βάζοντας σε δεύτερη μοίρα την ποιότητα ζωής.

Η συμβατική χημειοθεραπεία είναι μη εκλεκτική. Παρεμβαίνει και ασκεί τη δράση της σε οποιοδήποτε κύτταρο βρίσκεται σε φάση διαίρεσης, καθώς δρα στη διαδικασία της αντιγραφής αδυνατώντας να ξεχωρίσει το καρκινικό από το υγιές κύτταρο. Επειδή πολλά φυσιολογικά κύτταρα ανανεώνονται διαρκώς (π.χ. στα τριχοθυλάκια, στον βλεννογόνο του εντέρου, στον μυελό των οστών), η τοξικότητα εκδηλώνεται σε διάφορα υγιή όργανα και ιστούς του σώματος. Επίσης, όπως και στα αντιβιοτικά, έτσι και στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσουν ανοχή και μετά από μήνες θεραπειών, συχνά εμφανίζεται αντίσταση και σταματούν να είναι αποτελεσματικά.

Αντίθετα, οι νεότερες θεραπείες είναι περισσότερο εκλεκτικές, στοχεύουν καλύτερα και περισσότερο τα καρκινικά κύτταρα και λιγότερο τα υγιή. Αυτό το επιτυγχάνουν είτε στοχεύοντας σε συγκεκριμένες μεταλλάξεις του καρκινικού κυττάρου (στοχεύουσες θεραπείες) είτε γιατί είναι κατασκευασμένες πιο έξυπνα ώστε να εντοπίζουν τον στόχο τους (ADCs, συχνά παρομοιάζονται με «έξυπνες βόμβες») είτε εκπαιδεύουν το ίδιο το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού να αναγνωρίζει και να επιτίθεται στα ξένα κύτταρα (ανοσοθεραπεία). Φυσικά, καμία θεραπεία δεν στερείται τοξικότητας, ωστόσο το προφίλ ασφαλείας τους είναι συχνά πιο ανεκτό συγκριτικά με τα χημειοθεραπευτικά. Παρόλα αυτά αντίσταση μπορεί να εμφανιστεί και στις νεότερες θεραπείες σταματώντας και αυτές κάποια στιγμή να είναι αποτελεσματικές.

Μέσα στη σύγχρονη θεραπευτική, όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, υπάρχει χώρος και για μη φαρμακευτικά μέσα, με κυρίαρχη τη σωματική άσκηση. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της άσκησης. Είναι ήδη γνωστό ότι οι ασθενείς που αθλούνται ανέχονται πολύ καλύτερα τη θεραπεία, καθώς είναι το καλύτερο αντίδοτο για την κόπωση/εξάντληση που προκαλεί η θεραπεία. Παρά το οξύμωρο του πράγματος, η κόπωση που προκαλεί η θεραπεία αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά με σωματική δραστηριότητα, όπως ένα γρήγορο περπάτημα 30 λεπτών μερικές φορές την εβδομάδας, και όχι με τη λήψη «δυναμωτικών» σκευασμάτων ή βιταμινών.[3]

## Νέες προκλήσεις: Μακροχρόνια τοξικότητα και πολυπρόσωπη παρακολούθηση

Η παρατεταμένη επιβίωση φέρνει στο προσκήνιο νέες προκλήσεις. Οι όψιμες και χρόνιες τοξικότητες αποκτούν μεγαλύτερη σημασία, καθώς οι ασθενείς εκτίθενται στα φάρμακα για πολύ μεγαλύτερα διαστήματα και η διαφύλαξη της ποιότητας ζωής είναι αδιαπραγμάτευτη. Καρδιαγγειακές, ενδοκρινικές, δερματικές, νευρολογικές και γαστρεντερικές επιπλοκές απαιτούν πλέον συστηματική και μακροχρόνια παρακολούθηση από πολλές ειδικότητες και καλή γνώση του αντικειμένου, καθώς ο ογκολογικός ασθενής έχει και άλλες παραμέτρους που πρέπει να ληφθούν υπόψη όταν ρυθμίζεται η αγωγή του. Για παράδειγμα, η μακροχρόνια χορήγηση κορτιζόνης δεν συμβαδίζει με τη χορήγηση και την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας, οπότε επιβάλλεται η συνεργασία ειδικοτήτων για να μην αποκλειστεί ο ασθενής ούτε από τη μία ούτε από την άλλη θεραπεία και να ρυθμιστούν σωστά και οι δύο αγωγές.

## Από την ιστολογική στη μοριακή ταξινόμηση: Αποκωδικοποιώντας το DNA του όγκου

Μέχρι και τις αρχές του 21ου αιώνα, η ταξινόμηση του καρκίνου του πνεύμονα βασιζόταν σχεδόν αποκλειστικά στα μορφολογικά χαρακτηριστικά των κυττάρων στο μικροσκόπιο. Η βασική διάκριση γινόταν ανάμεσα στον μικροκυτταρικό και τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ), με τον τελευταίο να υποδιαιρείται περαιτέρω σε αδενοκαρκίνωμα, πλακώδες καρκίνωμα και μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα. Σήμερα, αυτή η προσέγγιση, αν και παραμένει αναγκαία, θεωρείται κλινικά ανεπαρκής. Η σύγχρονη ογκολογία έχει συνειδητοποιήσει ότι ο ΜΜΚΠ δεν

αποτελεί μία ενιαία νοσολογική οντότητα. Πρόκειται για ένα «μωσαϊκό» από δεκάδες διαφορετικούς μοριακούς υποτύπους. Η ανάπτυξη και η επιβίωση του όγκου καθορίζονται από ένα σύνολο μεταλλάξεων. Ορισμένες από αυτές μπορεί να έχουν πιο κομβικό ρόλο στη λειτουργία των καρκινικών κυττάρων και να αποτελούν στόχους ειδικών θεραπειών. Όταν μπορούμε να αναστείλουμε αποτελεσματικά έναν τέτοιο στόχο, ο όγκος μπορεί να υποχωρήσει σημαντικά και αυτά τα φάρμακα αποτελούν τις στοχευμένες θεραπείες.

Καταλύτης σε αυτή την τεράστια ανατροπή υπήρξε η ενσωμάτωση της Αλληλούχισης Επόμενης Γενιάς (Next-Generation Sequencing - NGS) στην καθημερινή κλινική πρακτική. Το NGS μας επιτρέπει την ταυτόχρονη ανάλυση εκατοντάδων γονιδίων από ένα μικροσκοπικό δείγμα ιστού. Ακόμη πιο επαναστατική είναι η χρήση της «υγρής βιοψίας» (liquid biopsy), μιας απλής αιμοληψίας μέσω της οποίας μπορούμε να ανιχνεύσουμε θραύσματα του κυκλοφορούντος καρκινικού DNA (ctDNA) στο περιφερικό αίμα του ασθενούς. Η υγρή βιοψία όχι μόνο λύνει το πρόβλημα της ανεπάρκειας ιστού, αλλά επιτρέπει και τη δυναμική παρακολούθηση της εξέλιξης του όγκου σε πραγματικό χρόνο. Σήμερα, η πλήρης μοριακή τυποποίηση αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση πριν τη λήψη οποιασδήποτε θεραπευτικής απόφασης στον προχωρημένο ΜΜΚΠ (ιδίως στο αδενοκαρκίνωμα). Ο έλεγχος για ευρύ φάσμα βιοδεικτών υπαγορεύει άμεσα την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας, διασφαλίζοντας ότι το σωστό φάρμακο θα χορηγηθεί στον σωστό ασθενή, τη σωστή στιγμή.[4–6]

## Η πρόγνωση δεν είναι προφητεία

Μία ακόμη θεμελιώδης αλλαγή στη σύγχρονη ογκολογία είναι η βαθύτερη κατανόηση της ετερογένειας του καρκίνου του πνεύμονα. Δεν υπάρχουν δύο απολύτως ίδιοι όγκοι, όπως δεν υπάρχουν και δύο απολύτως ίδιοι ασθενείς. Η ιστολογική μορφή, τα μοριακά χαρακτηριστικά, η έκταση, ο ρυθμός ανάπτυξης, η γενική κατάσταση του ασθενούς και, κυρίως, η ανταπόκριση στη θεραπεία, συνθέτουν κάθε φορά μια εντελώς διαφορετική κλινική πορεία. Πολλοί ασθενείς ρωτούν: «Γιατρέ, είναι επιθετικός ο όγκος;». Πρόκειται για ένα απολύτως φυσιολογικό ερώτημα, στο οποίο σπάνια μπορεί να δοθεί μια απάντηση με ένα απλό «ναι» ή «όχι». Από τη φύση του, ένας κακοήθης όγκος έχει την ικανότητα να αναπτύσσεται, να διηθεί και να δημιουργεί μεταστάσεις. Αυτό, όμως, δεν σημαίνει ότι η πορεία είναι ίδια για όλους ή ότι το τέλος είναι προδιαγεγραμμένο.

Υπάρχουν δείκτες που μας βοηθούν να εκτιμήσουμε τις πιθανότητες μιας ευνοϊκότερης ή δυσμενέστερης εξέλιξης, ωστόσο αυτοί οι δείκτες περιγράφουν πιθανότητες, δεν προδικάζουν τη μοίρα ενός συγκεκριμένου ανθρώπου. Η πιο ουσιαστική απάντηση δίνεται τελικά στην πορεία, από τον τρόπο με τον οποίο η νόσος ανταποκρίνεται στη θεραπεία. Όταν, επομένως, αρχίζει αυτή η διαδρομή, η έκβασή της δεν είναι γνωστή εκ των προτέρων, ακόμη και όταν η νόσος είναι μεταστατική. Ο ιατρός οφείλει να είναι ειλικρινής ως προς τη σοβαρότητα της κατάστασης, χωρίς όμως να μετατρέπει μια στατιστική πιθανότητα σε προσωπική καταδίκη. Η πρόγνωση αποτελεί εκτίμηση με περιθώρια λάθους, τίποτα περισσότερο.

Παράλληλα, πολλά από όσα καθορίζουν αυτή την ιδιαίτερη πορεία του ασθενούς συμβαίνουν έξω από το φάρμακο: η σωστή ενημέρωση, η σχέση εμπιστοσύνης και η ψυχολογική υποστήριξη βοηθούν εξίσου σημαντικά τον ασθενή. Ψυχολογική υποστήριξη δεν σημαίνει ότι ο άνθρωπος με καρκίνο πρέπει να είναι διαρκώς αισιόδοξος. Σημαίνει μεταξύ άλλων ότι μπορεί να εκφράζει τον φόβο, την αγωνία ή την κόπωσή του ελεύθερα, χωρίς να ενοχοποιείται. Και για να αναπτυχθεί μια σχέση εμπιστοσύνης πρέπει να στηρίζεται στην ειλικρίνεια, όχι στην ωμή και στατιστικά πλήρη κυνική ενημέρωση, γιατί «ο κάθε άνθρωπος έχει τους δικούς του χρόνους». Τέλος, καθοριστικός είναι ο ρόλος των συγγενών και των φροντιστών, οι οποίοι αποτελούν τους αθέατους συνοδοιπόρους σε αυτή τη διαδρομή. Η συναισθηματική τους φθορά πλησιάζει εκείνη του ίδιου του ασθενούς. Για τον λόγο αυτό, η ολοκληρωμένη ψυχο-ογκολογική φροντίδα οφείλει να υποστηρίζει όχι μόνο τον άνθρωπο που νοσεί, αλλά και εκείνους που στέκονται καθημερινά δίπλα του.

## Επίτευγμα Ι: Στοχευμένες θεραπείες (Targeted therapies)

Η ανακάλυψη των ογκογόνων μεταλλάξεων οδήγησε στη δημιουργία των στοχευμένων θεραπειών, οι οποίες περιλαμβάνουν κυρίως μικρά μόρια, όπως οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs). Αυτά τα φάρμακα, τα οποία χορηγούνται ως επί το πλείστον από του στόματος, παρεμβαίνουν εκλεκτικά στα ενδοκυττάρια μονοπάτια που δίνουν την εντολή στον όγκο να διαιρείται ακατάπαυστα.

**Η Επανάσταση του EGFR.** Ο υποδοχέας του επιδερμοειδούς αυξητικού παράγοντα (EGFR) ήταν ο πρώτος μεγάλος στόχος που άλλαξε την ιστορία του καρκίνου του πνεύμονα. Ανευρίσκεται μεταλλαγμένος στο 10% των καυκάσιων ασθενών και σε πολύ υψηλότερα ποσοστά σε ασιατικούς πληθυσμούς (συχνότερα σε γυναίκες και μη καπνιστές). Η μετάβαση από τους αναστολείς 1ης και 2ης γενιάς στις θεραπείες 3ης γενιάς επέφερε πρωτοφανή παράταση της επιβίωσης, επιτρέποντας για πρώτη φορά σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα να ζουν για σημαντικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από το μέχρι τότε αναμενόμενο διάμεσο προσδόκιμο επιβίωσης. Το σημαντικότερο ίσως πλεονέκτημα των νεότερων αυτών παραγόντων είναι η εξαιρετική διεισδυτικότητά τους στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Οι εγκεφαλικές μεταστάσεις, μια συχνή και εξουθενωτική επιπλοκή του ΜΜΚΠ, μπορούν πλέον να ελεγχθούν ή και να εξαλειφθούν πλήρως μόνο με τη δια του στόματος αγωγή, καθυστερώντας ή αποφεύγοντας την ανάγκη για ακτινοθεραπεία εγκεφάλου.[7]

**Αναδιατάξεις ALK και ROS1.** Στο 3% των ασθενών με ΜΜΚΠ, κυρίως σε νέους ανθρώπους χωρίς ιστορικό καπνίσματος, ανευρίσκεται αναδιάταξη του γονιδίου ALK. Η πρόοδος σε αυτόν τον τομέα υπήρξε ραγδαία. Οι ασθενείς αυτοί, που κάποτε είχαν πτωχή πρόγνωση, πλέον αντιμετωπίζονται με αναστολείς 2ης και 3ης γενιάς (π.χ. alectinib, lorlatinib, brigatinib). Η διάμεση επιβίωση σε αυτή την ομάδα ασθενών με μεταστατική νόσο έχει εκτοξευθεί, ξεπερνώντας συχνά τα πέντε έτη, ένα νούμερο κυριολεκτικά αδιανόητο στην προ-στοχευμένων θεραπειών εποχή. Αντίστοιχα εντυπωσιακά είναι τα αποτελέσματα και για τους ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο ROS1.[8]

**Στοχεύοντας το γονίδιο KRAS.** Μια από τις μεγαλύτερες πρόσφατες νίκες της ογκολογίας αφορά το γονίδιο KRAS. Παρότι συγκαταλέγεται μεταξύ των πρώτων ογκογονιδίων που ανακαλύφθηκαν και απαντάται σε υψηλό ποσοστό, ιδίως στους καπνιστές, για περισσότερες από τέσσερις δεκαετίες θεωρούνταν φαρμακολογικά «μη στοχεύσιμο», λόγω της πολύπλοκης στερεοτακτικής δομής του. Πρόσφατα, ωστόσο, η επιστήμη κατάφερε να «ξεκλειδώσει» τη συγκεκριμένη μετάλλαξη (KRAS G12C) με την έγκριση ειδικών αναστολέων (όπως το sotorasib και το adagrasib), παρέχοντας πλέον στοχευμένη θεραπεία σε μια σημαντική ομάδα ασθενών.[9]

**Διευρύνοντας την ομπρέλα της ιατρικής ακριβείας.** Η λίστα των μοριακών στόχων αυξάνεται διαρκώς. Σήμερα διαθέτουμε εξαιρετικά αποτελεσματικά φάρμακα για σπάνιες μεταλλάξεις, όπως οι BRAF V600E, MET, RET, HER2 και NTRK, NRG1.[4,6]

Η νέα εποχή των «έξυπνων βομβών»: ADCs και BiTEs Τα τελευταία χρόνια, η έρευνα προχώρησε ένα βήμα παραπέρα από τους κλασικούς αναστολείς κινασών, δημιουργώντας δύο εντελώς νέες, καινοτόμες κατηγορίες φαρμάκων που αλλάζουν τους κανόνες του παιχνιδιού: τα συζευγμένα με φάρμακο αντισώματα (Antibody-Drug Conjugates, ADCs) και τα αμφιειδικά αντισώματα / ενεργοποιητές Τ-λεμφοκυττάρων (Bispecific Antibodies & BiTEs).

- ADCs (Ο ιατρικός δούρειος ίππος): Πρόκειται για πολύπλοκα μόρια που συνδυάζουν την ακρίβεια ενός μονοκλωνικού αντισώματος με την καταστροφική ισχύ της κλασικής χημειοθεραπείας. Το αντίσωμα προσδένεται εκλεκτικά σε συγκεκριμένους υποδοχείς στην επιφάνεια του καρκινικού κυττάρου (όπως το HER2, το TROP2 ή το HER3) και στη συνέχεια εσωτερικεύεται στο κύτταρο. Μόλις βρεθεί στο εσωτερικό του, ο δεσμός σπάει και το ισχυρό κυτταροτοξικό φορτίο απελευθερώνεται, σκοτώνοντάς το εκ των έσω. Με αυτόν τον τρόπο, παραδίδουμε τεράστιες δόσεις «χημειοθεραπείας» αυστηρά στοχευμένα, προστατεύοντας τους γύρω υγιείς ιστούς.[10]
- BiTEs και αμφιειδικά αντισώματα: Σε αντίθεση με τα κλασικά αντισώματα, τα μόρια αυτά είναι σχεδιασμένα εργαστηριακά ώστε

να έχουν «δύο χέρια». Είτε προσδένονται ταυτόχρονα σε δύο διαφορετικούς στόχους του ίδιου καρκινικού κυττάρου (αποκλείοντας πολλαπλά μονοπάτια διαφυγής, όπως το amivantamab), είτε λειτουργούν ως γέφυρες: με το ένα χέρι «πιάνουν» το καρκινικό κύτταρο και με το άλλο ένα Τ-λεμφοκύτταρο. Ουσιαστικά, σύρουν βίαια το ανοσοποιητικό μας σύστημα πάνω στον όγκο, υποχρεώνοντάς το να του επιτεθεί.

## Επίτευγμα ΙΙ: Ανοσοθεραπεία. Αφυπνίζοντας την άμυνα του οργανισμού

Αν οι στοχευμένες θεραπείες αποτελούν την επιτομή της κατανόησης του ίδιου του όγκου, η ανοσοθεραπεία αποτελεί το αποτέλεσμα της κατανόησης του μικροπεριβάλλοντός του. Ιστορικά, το ερώτημα που βασάνιζε την ιατρική κοινότητα ήταν γιατί το ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο καθημερινά αναγνωρίζει και καταστρέφει χιλιάδες παθογόνα ή μεταλλαγμένα κύτταρα, αδυνατεί να αναγνωρίσει και να επιτεθεί στον καρκίνο.

Η απάντηση δόθηκε με την ανακάλυψη των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού (immune checkpoints). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο οργανισμός διαθέτει αυτούς τους μηχανισμούς ως «φρένα» για να αποτρέψει τα Τ-λεμφοκύτταρα από το να επιτεθούν στους υγιείς ιστούς (αυτοανοσία). Τα καρκινικά κύτταρα, ακολουθώντας τους δαρβινικούς νόμους για εξέλιξη, αποδείχθηκαν εξαιρετικά ευφυή: αναγνωρίζουν αυτούς τους μηχανισμούς (όπως το μονοπάτι PD-1/PD-L1) και, ουσιαστικά, «μεταμφιέζονται» σε φυσιολογικά κύτταρα, ρίχνοντας έναν μανδύα καμουφλάζ που αδρανοποιεί τα Τ-λεμφοκύτταρα που τα πλησιάζουν.

Η έλευση των αναστολέων σημείων ελέγχου (immune checkpoint inhibitors - ICIs) ανέτρεψε πλήρως αυτή την κατάσταση. Φάρμακα, όπως το pembrolizumab, το nivolumab, το atezolizumab και άλλα, δεν είναι κυτταροτοξικά δεν σκοτώνουν τα ίδια τον καρκίνο, ούτε ενισχύουν το ανοσοποιητικό επειδή ονομάζονται «ανοσοθεραπεία». Αντίθετα, είναι μονοκλωνικά αντισώματα που αφαιρούν αυτόν τον μανδύα. «Λύνουν τα φρένα» του ανοσοποιητικού, επιτρέποντας στα Τ-λεμφοκύτταρα του ίδιου του ασθενούς να αναγνωρίσουν και να επιτεθούν στον όγκο με πρωτοφανή σφοδρότητα.

Η ανοσοθεραπεία έχει αλλάξει την αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα, χορηγούμενη πλέον είτε ως μονοθεραπεία (σε όγκους με υψηλή έκφραση του βιοδείκτη PD-L1) είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Το πιο σημαντικό, όμως, δεν είναι μόνο τα υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης, αλλά η διάρκειά τους. Σε αντίθεση με τις παλαιότερες θεραπείες, όπου η υποτροπή ήταν σχεδόν νομοτέλεια, η ανοσοθεραπεία προσφέρει σε ένα διόλου ευκαταφρόνητο ποσοστό ασθενών μακροχρόνια, ανθεκτική επιβίωση. Έτσι, ασθενείς με μεταστατική νόσο παραμένουν ελεύθεροι εξέλιξης για πολλά χρόνια, δημιουργώντας μια νέα πραγματικότητα και έναν πληθυσμό ογκολογικών ασθενών με διαφορετικές ανάγκες.[11, 12]

## Προκλήσεις και καρδιοτοξικότητα: Η αναγκαιότητα της Καρδιο-Ογκολογίας

Παρά τον ενθουσιασμό, η σύγχρονη ογκολογία έρχεται αντιμέτωπη με σημαντικές προκλήσεις. Ο βασικότερος βιολογικός αντίπαλος παραμένει η επίκτητη αντοχή. Οι όγκοι, υπό την εξελικτική πίεση των φαρμάκων, αναπτύσσουν νέες μεταλλάξεις και παρακαμπτήρια μονοπάτια διαφυγής, καθιστώντας αναγκαία τη συνεχή ανακάλυψη νέων βιοδεικτών και παραγόντων επόμενης γενιάς. Ταυτόχρονα, η παράταση της επιβίωσης και η μεγαλύτερη διάρκεια ή διαδοχική χορήγηση αντικαρκινικών θεραπειών έφεραν στην επιφάνεια ένα διαφορετικό φάσμα κινδύνων. Οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα μοιράζονται, άλλωστε, κοινούς παράγοντες κινδύνου (ηλικία, κάπνισμα, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) με τους ασθενείς που πάσχουν από καρδιαγγειακά νοσήματα. Το καρδιαγγειακό σύστημα αποτελεί, επομένως, έναν ιδιαίτερα ευάλωτο στόχο των αντικαρκινικών θεραπειών, καθιστώντας την καρδιο-ογκολογία αναγκαίο και πλέον αναπόσπαστο πεδίο της σύγχρονης κλινικής πρακτικής.

Οι θεραπευτικές επιλογές στην ογκολογία έχουν διευρυνθεί σημαντικά. Περιλαμβάνουν, εκτός από τη χημειοθεραπεία και την ανοσοθεραπεία, τις στοχευμένες θεραπείες, τα μονο-

κλωνικά και αμφιειδικά αντισώματα, τα ADCs και τα BiTEs. Κάθε κατηγορία μπορεί, με διαφορετικούς μηχανισμούς και σε διαφορετικό βαθμό, να επηρεάσει το καρδιαγγειακό σύστημα. Η πλατίνα, για παράδειγμα, μπορεί να προκαλέσει αγγειακή τοξικότητα και στεφανιαία συμβάματα, ενώ ορισμένοι TKIs έχουν συσχετιστεί με υπέρταση, παράταση του QT, αρρυθμίες και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Η ανοσοθεραπεία, αν και σπανιότερα, μπορεί να προκαλέσει μυοκαρδίτιδα. Αντίστοιχα, τα ADCs που στοχεύουν το HER2 ενδέχεται να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, ενώ ορισμένα αμφιειδικά αντισώματα και BiTEs έχουν συσχετιστεί με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (cytokine release syndrome – CRS), το οποίο μπορεί να επιβαρύνει οξέως το καρδιαγγειακό σύστημα.

Στην πορεία της νόσου, ο ίδιος ασθενής μπορεί να λάβει διαδοχικά ή συνδυαστικά περισσότερες από μία θεραπευτικές κατηγορίες. Επομένως, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος δεν παραμένει σταθερός, ενώ μπορεί να επηρεάζεται από προηγούμενες θεραπείες και τις συνοσηρότητες του ασθενούς. Η καρδιολογική παρακολούθηση οφείλει, συνεπώς, να εκτείνεται σε ολόκληρη τη θεραπευτική πορεία του ασθενούς, αντί να περιορίζεται στην έναρξη κάθε επιμέρους θεραπευτικής αγωγής **(Πίνακας 1)**.[13]

**Καρδιοτοξικότητα από χημειοθεραπεία.** Η πλατίνα αποτελεί τον κυριότερο εκπρόσωπο των χημειοθεραπευτικών ως προς την αγγειακή τοξικότητα. Ιδίως η σισπλατίνη (cisplatin) μπορεί να σχετίζεται με ενδοθηλιακή βλάβη, αγγειόσπασμο, αρτηριακή θρόμβωση και οξέα στεφανιαία σύνδρομα, ενώ οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές μπορούν να ευνοήσουν αρρυθμίες. Η εμφάνιση θωρακικού άλγους, δύσπνοιας, ισχαιμικών αλλοιώσεων στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ή η αύξηση της τροπονίνης κατά τη θεραπεία απαιτεί επείγουσα καρδιολογική αξιολόγηση **(Πίνακας 2).**[13]

**Καρδιοτοξικότητα από στοχευμένες θεραπείες (TKIs).** Οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης μπλοκάρουν μονοπάτια που συχνά είναι ζωτικής σημασίας για τη φυσιολογική λειτουργία του μυοκαρδίου και του αγγειακού ενδοθηλίου **(Πίνακας 2)**. Οι κυριότερες καρδιαγγειακές προκλήσεις περιλαμβάνουν[13]:

**Πίνακας 1.**

**Κύριες αντικαρκινικές θεραπείες και ενδείξεις για καρδιολογική παραπομπή**

| Θεραπεία | Κύριοι εκπρόσωποι στον καρκίνο πνεύμονα | Ανάγκη για καρδιολογική εκτίμηση |
|---|---|---|
| Χημειοθεραπεία | Cisplatin, carboplatin, taxanes | Θωρακικό άλγος, δύσπνοια, ισχαιμικές αλλοιώσεις, αρρυθμία, σημαντικές ηλεκτρολυτικές διαταραχές |
| Στοχευμένες θεραπείες | EGFR-, ALK-, ROS1-, RET-, MET-, BRAF- και KRAS-directed θεραπείες | Συγκοπή, συμπτωματική βραδυκαρδία, παράταση QT, μη ελεγχόμενη υπέρταση, πρωτοδιάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας |
| Αντιαγγειογενετικοί παράγοντες | Bevacizumab, VEGF/VEGFR αναστολείς | Σοβαρή υπέρταση, ύποπτη αρτηριακή/φλεβική θρόμβωση, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας |
| ADCs | Trastuzumab deruxtecan, άλλοι νεότεροι παράγοντες | Συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας ή μείωση LVEF, ανάλογα με το συγκεκριμένο φάρμακο |
| Ανοσοθεραπεία | Pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab | Κάθε υποψία μυοκαρδίτιδας: θωρακικό άλγος, δύσπνοια, αρρυθμία, συγκοπή, αύξηση τροπονίνης |
| Ακτινοθεραπεία | Ριζική ή επικουρική ακτινοθεραπεία θώρακος | Νέα στηθάγχη, δύσπνοια, αρρυθμία, συμπτώματα περικαρδιακής νόσου, μείωση λειτουργικής ικανότητας |

- Παράταση του διαστήματος QTc. Ιδιαίτερα συχνή με ορισμένους αναστολείς (π.χ. αναστολείς ALK) και μπορεί να οδηγήσει σε επικίνδυνες αρρυθμίες. Απαιτείται στενή παρακολούθηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και αυστηρή διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών.
- Αγγειακή τοξικότητα και υπέρταση. Συχνότερα με τους αντιαγγειογενετικούς παράγοντες (αναστολείς του VEGF) παρατηρείται αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η οποία μπορεί να απαιτήσει άμεση φαρμακευτική παρέμβαση με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEi), καθώς και αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολικών συμβαμάτων.
- Μυοκαρδιακή δυσλειτουργία. Σε ορισμένες περιπτώσεις καταγράφεται ασυμπτωματική μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF), επιβάλλοντας την ανάγκη για τακτική ηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση.

**Καρδιοτοξικότητα από ανοσοθεραπεία.** Εφόσον η ανοσοθεραπεία λειτουργεί αίροντας τους φυσιολογικούς μηχανισμούς αναστολής του ανοσοποιητικού, είναι λογικό επακόλουθο ότι τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα ενδέχεται να επιτεθούν και σε υγιείς ιστούς, προκαλώντας ανοσοεπαγόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες **(Πίνακας 2)**. Στο καρδιαγγειακό σύστημα, η πιο δραματική εκδήλωση είναι η ανοσοεπαγόμενη μυοκαρδίτιδα. Αν και σπάνια (εμφανίζεται σε ποσοστό <1-2% των ασθενών), η κατάσταση αυτή είναι εξαιρετικά απειλητική, με τα ποσοστά θνητότητας να αγγίζουν το 30-50% στις σοβαρές περιπτώσεις. Η κλινική της εικόνα ποικίλλει από ασυμπτωματική αύξηση της τροπονίνης έως κεραυνοβόλο καρδιακή ανεπάρκεια και κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες. Εμφανίζεται συνήθως νωρίς (στους πρώτους 1-3 μήνες της θεραπείας). Ακόμη και η απλή υποψία της διάγνωσης επιβάλλει την άμεση διακοπή της ανοσοθεραπείας και την ταχεία έναρξη θεραπείας με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών, συχνά πριν ακόμη επιβεβαιωθεί η διάγνωση με μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR).[13,14]

**Καρδιοτοξικότητα από ακτινοθεραπεία.** Η ακτινοθεραπεία που εφαρμόζεται στο θώρακα μπορεί να επηρεάσει τα στεφανιαία αγγεία, το περικάρδιο, το μυοκάρδιο, τις βαλβίδες και το σύστημα αγωγής. Οι επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν κατά τη θεραπεία, αλλά συχνά εκδηλώνονται μήνες ή χρόνια αργότερα. Ο κίνδυνος εξαρτάται από τη δόση, τις επιμέρους καρδιακές δομές που ακτινοβολούνται, την προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο και τους συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου **(Πίνακας 2)**.[13,15]

**Πίνακας 2.**
**Οι τέσσερις βασικές κατηγορίες καρδιοτοξικότητας**

| Κατηγορία | Καρδιοτοξικότητα | Ενδείξεις άμεσης παραπομπής |
|---|---|---|
| Χημειοθεραπεία/πλατίνα | Αγγειόσπασμος, αρτηριακή θρόμβωση, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αρρυθμίες | Θωρακικό άλγος, δύσπνοια, ισχαιμικές αλλοιώσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, αύξηση τροπονίνης |
| Στοχευμένες θεραπείες | Παράταση QT, βραδυκαρδία, υπέρταση, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας | Συγκοπή, QTc ≥500 ms, συμπτωματική βραδυκαρδία ή πρωτοδιάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας |
| Ανοσοθεραπεία | Μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα, αρρυθμίες και διαταραχές αγωγής | Υποψία μυοκαρδίτιδας |
| Ακτινοθεραπεία | Στεφανιαία, περικαρδιακή, βαλβιδική νόσος, μυοκαρδιοπάθεια και αρρυθμίες | Οποιοδήποτε σύμπτωμα ενδεικτικό καρδιαγγειακής νόσου κατά τη θεραπεία ή την μετέπειτα παρακολούθηση |

## Ο ρόλος του καρδιο-ογκολόγου

Ο ρόλος της διεπιστημονικής ομάδας και ειδικά του καρδιο-ογκολόγου δεν είναι να καθυστερεί ή να αποτρέπει τη χορήγηση της αντικαρκινικής θεραπείας. Αντιθέτως, αποστολή του είναι να εξασφαλίσει ότι ο ασθενής θα λάβει την καλύτερη δυνατή ογκολογική αγωγή με τη μέγιστη δυνατή ασφάλεια. Η αρχική διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου (baseline assessment) πριν την έναρξη της θεραπείας, η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, η παρακολούθηση των βιοδεικτών και η άμεση διαχείριση των επιπλοκών είναι κεφαλαιώδους σημασίας. Ο τελικός σκοπός της σύγχρονης ιατρικής δεν είναι να θεραπεύσει τον καρκίνο αδιαφορώντας για τις υπόλοιπες μακροχρόνιες παρενέργειες που μπορεί να προκληθούν. Είναι η διασφάλιση μιας παρατεταμένης, ποιοτικής και ασφαλούς επιβίωσης, κρατώντας τόσο τη νεοπλασματική όσο και την καρδιαγγειακή νόσο υπό αυστηρό και συνεχή έλεγχο.[13]

## Συμπεράσματα

Η τελευταία δεκαετία υπήρξε αδιαμφισβήτητα η πιο συναρπαστική και ελπιδοφόρα περίοδος στην ιστορία της ογκολογίας του θώρακα. Ο καρκίνος του πνεύμονα, μια νόσος που ιστορικά χαρακτηριζόταν από θεραπευτικά αδιέξοδα και εξαιρετικά πτωχή πρόγνωση, μετασχηματίζεται σταδιακά σε νόσημα που μπορεί σε ορισμένους ασθενείς να πάρει τη μορφή χρόνιας νόσου. Η βαθιά κατανόηση της μοριακής βιολογίας, η εφαρμογή του NGS, των στοχευμένων θεραπειών και της ανοσοθεραπείας αποτελούν τα θεμέλια αυτής της νέας, ανατρεπτικής πραγματικότητας.

Ωστόσο, το μεγαλύτερο επίτευγμα στην ογκολογία σήμερα δεν είναι μόνο η ανακάλυψη νέων φαρμάκων, αλλά η αλλαγή της φιλοσοφίας των θεραπευτικών στόχων. Η μετάβαση από τη στενή εστίαση στην απλή συρρίκνωση του όγκου στην ολιστική φροντίδα του ασθενούς σηματοδοτεί μια βαθιά αλλαγή αντίληψης στην ογκολογική κοινότητα. Η ενσωμάτωση της άσκησης, της διατροφής και της ψυχολογικής υποστήριξης στο θεραπευτικό πλάνο, καθώς και η ειλικρινής, ρεαλιστική επικοινωνία σχετικά με την πρόγνωση, αποδεικνύουν ότι πρωταρχικός στόχος είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Παράλληλα, η ευτυχής συγκυρία της μακροχρόνιας επιβίωσης φέρνει την ιατρική κοινότητα αντιμέτωπη με νέες προκλήσεις. Η παρατεταμένη έκθεση στις νεότερες θεραπείες έφερε στο φως καινούργιες ανεπιθύμητες ενέργειες, καθιστώντας τον κίνδυνο της καρδιοτοξικότητας μια κρίσιμη παράμετρο. Σε αυτό το νέο τοπίο, η μονοπρόσωπη ιατρική προσέγγιση αποτελεί παρελθόν. Η αγαστή συνεργασία της διεπιστημονικής ομάδας και, ειδικότερα, η στενή συμπόρευση ογκολογίας και καρδιολογίας μέσω της υποειδικότητας της καρδιο-ογκολογίας είναι πλέον επιβεβλημένη. Μόνο μέσα από τη συνεχή επαγρύπνηση, τον σωστό προ-θεραπευτικό έλεγχο και τη στενή παρακολούθηση μπορούμε να διασφαλίσουμε ότι οι ασθενείς θα απολαμβάνουν το μέγιστο όφελος των ογκολογικών επιτευγμάτων, προστατεύοντας ταυτόχρονα την καρδιαγγειακή τους υγεία. Η μάχη απέναντι στον καρκίνο του πνεύμονα συνεχίζεται, αλλά για πρώτη φορά στην ιστορία της ιατρικής, διεξάγεται με όρους πραγματικής ελπίδας.

## Βιβλιογραφία


1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74:229–263
2. Zer A, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2025
3. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, et al. Exercise, diet, and weight management during cancer treatment: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2022;40:2491–2507
4. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34:339–357
5. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34:358–376
6. Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing for patients with advanced cancer in 2024. Ann Oncol. 2024;35:588–606
7. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020;382:41–50
8. Solomon BJ, Liu G, Felip E, et al. Lorlatinib versus crizotinib in advanced ALK-positive NSCLC: 5-year outcomes from CROWN. J Clin Oncol. 2024;42:3400–3409
9. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated KRAS G12C-mutated NSCLC: CodeBreaK 200. Lancet. 2023;401:733–746
10. Goto K, Goto Y, Kubo T, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-mutant metastatic NSCLC: DESTINY-Lung02. J Clin Oncol. 2023;41:4852–4863
11. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic NSCLC with PD-L1 TPS ≥50%. J Clin Oncol. 2021;39:2339–2349
12. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial. J Clin Oncol. 2022;40:1301–1311
13. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. Eur Heart J. 2022;43:4229–4361
14. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. J Am Coll Cardiol. 2018;71:1755–1764
15. Walls GM, et al. Cardiotoxicity following thoracic radiotherapy for lung cancer. Br J Cancer. 2025;132:356–368