Vybrané časté speciální paliativní postupy u NSCLC

Martin Svatoň

Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň a LF UK v Plzni

Léčba nemalobuněčného plicního karcinomu je často spojena s nutností řešit některé komplikující faktory provázející toto onemocnění. Tento článek v přehledu popisuje problematiku a řešení těch nejčastěji vídaných obtíží pacientů (mimo obecných onkologických obtíží jako je bolest či malnutrice). Konkrétně se zabývá tématem hemoptýzy, syndromu horní duté žíly, obstrukcí dýchacích cest tumorem, maligními výpotky, respirační insuficiencí, tromboembolickými onemocněními, hyponatremií, hyperkalcemií, kostními a mozgovými metastázami. Jeho snahou je v krátkosti představit praktické možnosti řešení těchto komplikací.

Klíčová slova: nemalobuněčný plicní karcinom, paliativní postupy, symptomatická léčba.

Selected frequent special palliative procedures in NSCLC

Treatment of non-small cell lung cancer is often associated with the need to treat some of the complicating factors associated with the disease. This article outlines the issues and solutions to the most commonly seen patient problems (except general cancer problems such as pain or malnutrition). Specifically, it deals with haemoptysis, upper vena cava syndrome, tumor airway obstruction, malignant effusions, respiratory insufficiency, thromboembolic diseases, hyponatraemia, hypercalcaemia, bone and brain metastases. Its aim is to introduce the practical possibilities of solving these complications.

Key words: non-small cell lung cancer, palliative procedures, symptomatic treatment.

Úvod

Léčba nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) se u řady pacientů neobejde bez řešení různých komplikujících faktorů. Ty mohou souviset s léčbou samotnou – např. febrilní neutropenie po chemoterapii, autoimunitní příhody po imunoterapii či pneumonitida po radioterapii. Další jsou poté spojené se samotným průběhem onkologického onemocnění. Může jít o nespecifické komplikace (malnutrice, větší tendence k infekcím, bolesti) vídané u řady tumorů či o relativně specifické problémy vyskytující se u NSCLC. Těm nejčastějším komplikujícím faktorům spojených s NSCLC se věnuje tento článek.

Hemoptýza

Hemoptýza se vyskytuje u více než poloviny pacientů s plicním karcinomem a zároveň plicní karcinom patří mezi nejčastější příčiny hemoptýzy. Obvykle jde o mírnou až středně

těžkou formu, kterou se daří zvládnout symptomatickými postupy (klid na lůžku v polosedě, ledování hrudníku, antitusika, hemostyptika, případně oxygenoterapie). V případě neúspěchu je indikována bronchoskopie s pokusem o lokální ošetření krvácejícího místa, při dalších obtížích provedení embolizace bronchiální arterie na pracovišti invazivní radiologie nebo i konzultace hrudního chirurga ke zvážení resekčního výkonu (s přihlédnutím k prognóze nemocného). Masivní hemoptýza (obvykle provázející pokročilá onemocnění) bývá často fatální (1, 2, 3).

Syndrom horní duté žíly

Syndrom horní duté žíly vzniká na podkladě sníženého průtoku vena cava superior (VCS) nejčastěji na podkladě jejího útlaku tumorem. Následně dochází ke stáze krve ve VCS s otokem obličeje, krku a horních končetin. Toto je doprovázeno dilatací žil v horní polovině těla,

dušností a kašlem. Diagnóza je pak potvrzena CT vyšetřením. Symptomatická léčba spočívá v podávání kortikoidů a diuretik. Řešením může být zavedení stentu, paliativní RT (metoda první volby) či zmenšení masy tumoru celkovou léčbou (1, 2, 4).

Obstrukce dýchacích cest tumorem

Obstrukce velkých dýchacích cest (trachea, hlavní bronchy) se vyskytuje asi u 30 % pacientů s plicními karcinomy. Přežití nemocných bez léčby dosahuje pouze 1–2 měsíce, kdy úmrtí nastává obvykle v důsledku asfyxie. Intervenční bronchoskopie tak těmto pacientům může nabídnout nejen zlepšení kvality života s ústupem dušnosti, ale nejspíše i prodloužení života (jednoznačná randomizovaná studie není z pocho-pitelných etických důvodů proveditelná a práce proto obvykle srovnávaly skupinu s provedenou

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martin Svatoň, Ph.D., msvaton@fnplzen.cz

Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň, Edvarda Beneše 1 128/13, 305 99 Plzeň-Bory

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(2): 96–99

Článek přijat redakcí: 29. 11. 2019

Článek přijat k publikaci: 29. 1. 2020

rekanalizací dýchacích cest vůči nemocným, kteří tento postup odmítli, či se nezdařil). V závislosti na růstu tumoru lze zvolit z řady metod, které dělíme do dvou hlavních skupin – na „resekční“ metody (laser, kryoterapie apod.) a dilatační metody (dilatace samotným bronchoskopem, balonkem či stenty). V praxi se obě metody velmi často kombinují. Zjednodušeně lze říci, že dilatační metody se více hodí pro útlak trachey zvenčí a naopak „resekční“ metody pro endobronchiálně rostoucí masy tumoru. Samostatnou skupinu pak tvoří brachyterapie.

Mezi „resekční“ metody řadíme laserovou koagulaci, kryoterapii, elektrokoagulaci, užití argon-plazmového koagulatoru a fotodynamickou léčbu.

Laserová koagulace představuje poměrně přesný, rychlý a robustní nástroj k řešení endobronchiálních stenóz. Ohřevem dochází ke koagulaci, vaporizaci a karbonizaci tumoru (s unikem karcinogenních výparů). Nevýhodou je nutnost užití rigidního fibroskopu, možnost vzniku „požáru“ v dýchacích cestách, větší riziko hemoptýzy a nezanedbatelné riziko perforace dýchacích cest (zejména při nepřehlednosti dané oblasti), které narůstá směrem do jejich periferie. Proto se doporučuje jeho použití pouze v průdušnici a hlavních bronších.

Kryoterapie představuje metodu zmenšení nádorové masy (debulking), kterou lze provádět jak s flexibilním, tak s rigidním bronchoskopem. Obvykle je spojena s nízkým stupněm krvácení a velmi nízkým rizikem perforace dýchacích cest. Výhodou je rovněž absence rizika vzniku požáru v dýchacích cestách (ve srovnání s laserem), což lze s výhodou použít při řešení granulací v oblasti silikonových či metalických potažených stentů. Limitací je pak především opožděnější efekt léčby (s vykašláváním nekrotických hmot tumoru).

Elektrokoagulace využívá vysokofrekvenčního střídavého napětí. Výhodou jsou jednak nízké pořizovací náklady a možnost použití elektrokoagulační kličky. Nicméně efekt laseru je robustnější při obvykle kratší době výkonu.

Argon-plazmový koagulator je bezkontaktní difúzní metoda s menším destrukčním výkonem oproti laseru. Největší výhodou je pak hemostyptický efekt, který lze využít především u krvácejících či silně prokrvených tumorózních hmot.

Fotodynamická léčba využívá fotodynamického efektu v tkáni po podání tzv. fotosenziti-

zeru intravenózně a následným lokálním ozářením argonovým laserem či xenonovou lampou. Cytolýza je pak dosažena díky vzniku a působení kyslíkových radikálů. Vzhledem k nákladnosti metody není příliš rozšířena.

Dilatační léčba spočívá v nejsnazším případě v dilataci samotným flexibilním či rigidním bronchoskopem případně dilatačním balonkem (s obvykle časově limitovaným efektem), v indikovaných případech pak v aplikaci stentu do dýchacích cest. Stenty můžeme rozdělit na silikonové a metalické (obvykle potažené). Silikonové stenty na rozdíl od (potažených) metalických vyžadují vždy užití celkové anestezie s rigidním bronchoskopem a mají širší stěnu. Je též nutné vybrat jejich přesný rozměr vůči průměru stenotického úseku, nicméně lze obvykle upravit jejich polohu či je extrahovat, což je náročnější až nemožné u stentů metalických. Navíc lze upravit jejich rozměr dle potřeb konkrétního pacienta a obvykle vykazují menší tendenci k mukostáze a tvorbě granulací. Na druhou stranu mají mírně vyšší tendenci k migraci a tvorbě pseudomembrán. Volba tak záleží na konkrétním případě. Mezi nežádoucí projevy obou typů patří zejména mukostáza (nutná inhalace mukolytik a dechová rehabilitace pacienta), tvorba granulací (nad a pod stentem) a migrace stentu. K nadějným směrům mezi stenty, které by mohly odstranit některé z jejich limitací, patří stenty vyrobené na míru danému pacientovi, stenty potažené léky či biodegradabilní stenty.

Brachyterapie představuje paliativní metodu léčby stenózy dýchacích cest, kdy se pomocí zavaděče (tzv. afterloading) do dýchacích cest vpraví obvykle iridiová sonda s aplikací 4–10 Gy ve 2–6 frakcích. Nebezpečí představují postiradiační stenózy a masivní hemoptýzy. Dosud neexistují studie porovnávající efekt brachyterapie se zevní radiací. Vzhledem k náročnosti metody a synchronizace péče mezi intervenčními bronchology a radioterapeuty se provádí pouze na některých pracovištích (1, 2, 5–12).

Maligní pleurální či perikardiální výpotek

Maligní pleurální výpotek se vyskytuje asi u 8–15 % pacientů s plicními malignitami při diagnóze, avšak v průběhu onemocnění dojde k jeho rozvoji až u 50 % pacientů s plicním karcinomem. Projevuje se nejčastěji dušností díky kompresi přilehlého plicního parenchy-

mu. Někdy mohou pacienti v důsledku infiltrace pohrudnice udávat i kašel a hrudní bolesti. Nicméně ne všechny výpotky u plicního karcinomu musí být nutně maligní. Kromě dalších známých forem (kardiální, zánětlivý, při plicní embolii) se může paramaligní výpotek objevit v důsledku poruchy lymfatické drenáže, hypoalbuminémie či při syndromu VCS. Na přítomnost výpotku často poukazuje již samotný skiagram hrudníku, nicméně definitivní potvrzení výpotku přináší až USG či CT nález. Všechny exudáty při NSCLC jsou podezřelé z malignity, avšak pro jasnou diagnózu maligního fluidothoraxu je nutné cytologické či histologické ověření maligních buněk ve výpotku či z pleurálních uzlů. To může být zprostředkováno buď torakocentézou či medicínskou nebo chirurgickou pleuroscopií. Léčba pak závisí na prognóze pacienta a rychlosti doplňování výpotku. V případě pomalého doplňování si často vystačíme pouze s opakovaním torakocentézy, v případě rychlejší tvorby výpotku je nutné volit jiný postup. Ten spočívá v zavedení trvalé hrudní drenáže tenkým drénem (nejlépe tunelizovaným) u pacientů s nedobrou prognózou (resp. celkovým stavem) nebo v pleurodézě. K pleurodézě se nejčastěji používá talek pro svoji vysokou účinnost s obvykle dobře zvládnutelnými nežádoucími účinky (teplota, pleurální bolesti), alternativou jsou bleomycin, tetracyklin či doxycyklin. Talek lze aplikovat cestou tenkého drénu či tzv. pudráží během torakoskopie. Nutným předpokladem úspěchu je kompletní odsátí výpotku a plné rozvinutí plic před talkáží. Pokud se toto nedaří, je obvykle metodou volby trvalé zavedení drénu.

Perikardiální maligní výpotek se vyskytuje u 10–15 % pacientů s karcinomem a představuje potenciálně fatální komplikaci pro dané onemocnění. Mezi nejčastější symptomy (které se objevují asi u 1/3 nemocných) jsou dušnost, tachykardie, hypotenze či pulsus paradoxus. Příčina vzniku je obvykle v obstrukci lymfatických cév, přímém prorůstání tumoru nebo metastazování tumoru na perikard. Nutno však poznamenat, že benigní výpotky se mohou vytvořit i na základě infekce, podávané chemoterapie či radioterapie. Podezření na perikardiální výpotek lze vyslovit již na základě skiagramu hrudníku, ale definitivní potvrzení je prováděno pomocí echokardiografie či CT vyšetření. Potvrzení malignity výpotku je opět nutné cytologicky či histologicky, i když diagnostika prováděná pouze z jednoho odběru

může být často falešně negativní. U nemocných bez hemodynamických obtíží (zvláště pokud je v plánu celková protinádorová léčba) je preferováno sledování. U symptomatických nemocných je na výběr z drenáže či chirurgického řešení. V případě drenáže se jednoznačně doporučuje její provádění pod echokardiografickou kontrolou – v opačném případě hrozí nadměrný počet komplikací i úmrtí (až 6 %) v důsledku výkonu. Samotná perikardiocentéza však u většiny pacientů nevede k trvalému řešení výpotku. Proto je metodou volby při akutním řešení obtíží a měla by být následována buď aplikací sklerotizujících látek (tetracyklin) či lépe chirurgickým řešením. To obvykle spočívá ve vytvoření pleuroperitoneálního okénka nebo subxyfoideální perikardiotomie s vyvedením výpotku do oblasti peritonea (1–4, 13, 14, 26).

Respirační insuficience

Vzhledem k postižení plic a bronchů trpí řada pacientů s pokročilými plicními karcinomy respirační insuficíencí. Pro možnost pokračování v ambulantním ošetřování nemocných je velkým přínosem indikace dlouhodobé domácí oxygenoterapie (DDOT) po splnění náležitých podmínek (zejména objektivní průkaz respirační insuficience a únosný vzestup hyperkapnie na optimálním průtoku kyslíku) (1, 2).

Tromboembolické onemocnění

Pacienti s nádory mají obecně prokoagulační stav, který může dále umocnit lokální růst tumoru s obstrukcí některých žil (u NSCLC jde zejména o VCS), podávaná léčba (např. bevacizumab) či chirurgický výkon. Vyšší výskyt tromboembolických příhod (TEN) též patrně souvisí s genetickým profilem tumoru – u nemocných s ALK translokacemi byl popsán vyšší výskyt TEN než u ostatních NSCLC. Výskyt plicní embolie se udává až u 50 % pitvaných nemocných se zhoubnými nádory, přičemž za života je zjištěna jen u asi 15 % z těchto případů. Celkově je výskyt TEN 4–7× vyšší v nádorové populaci než u nenádorové, kdy žilní trombóza je nacházena až u 18 % hospitalizovaných nemocných. Z těchto důvodů je profylaxe TEN nízkomolekulárním heparinem (LMWH) doporučována u všech hospitalizovaných nemocných a dále u ambulantních pacientů do deseti dnů po chirurgickém výkonu. U jiných ambulantních pacientů, bez dalších rizikových faktorů, není preventivní podávání

LMWH doporučováno, což podporuje i výsledek studie FRAGMATIC. V této multicentrické randomizované studii byla srovnávána léčba nádoru s profylaktickým podáváním LMWH či bez něj. Ačkoliv došlo ke snížení výskytu žilních trombóz ve skupině s LMWH, nebylo prokázáno zlepšení přežití této skupiny ve srovnání s kontrolní skupinou. Navíc podávání LMWH bylo spojeno s větším počtem krvácivých komplikací (1, 3, 4, 15, 25).

Hyponatremie

Hyponatremie se vyskytuje až u cca 20 % pacientů s NSCLC. V našem souboru byl její výskyt 21,5 %, kdy jsme rovněž potvrdili (stejně jako řada dalších prací) její negativní prognostický význam. Míra zastoupení hyponatremie závisí mimo jiné i na cut-off pro určení hyponatremie, které se pohybuje v závislosti na daných laboratořích obvykle v rozmezí 130–135 mmol/l. Nejčastější příčina je paraneoplastická – jedná se o tzv. syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (ADH) = SIADH. Díky nadměrné sekreci ADH dochází ke zvýšené resorpci vody v ledvinách a tím k hyponatremii a hyposmolalitě séra se zároveň hyperosmolární močí u euolemického pacienta. Mírné příznaky se obvykle projevují při poklesu natremie pod 130 mmol/l, kdy se dostavuje zejména nechutenství a nauzea. Při dalším poklesu natremie se objevují neurologické příznaky zhoršující se od zmatenosti až po kóma. Léčba SIADH spočívá jednak v řešení samotné hyponatremie, ale nedílnou součástí je (v případě trvajících možností) i залечení samotného nádoru. Hyponatremii lze zlepšit restrikcí tekutin (do 500 ml/den), přisolováním potravy, nízkou dávkou diuretik, infuzním podáním roztoků s chloridem sodným (nutno opatrně – rychlost substituce – cca 10 mmol/l za den, při příliš rychlém doplňování nebezpečí demyelinizace pontu), případně aplikací tolvaptanu (kompetitivní antagonist receptoru pro vasopresin) (1, 16, 17).

Hyperkalcemie

Hlavními příčinami hyperkalcemie u nádorových onemocnění jsou metastázy do skeletu (diskutované níže) a především paraneoplastická produkce parathyroid hormone-related proteinu (PTHrP). Hyperkalcemie se může manifestovat řadou neurologických (únava až kóma), kardiálních (arytmie), gastrointestinálních (zvracení,

zácpa) a renálních (renální selhání) problémů. Při zjištění zvýšeného kalcia by mělo následovat (nejde-li o akutní stav) doplnění odběrů ionizovaného vápníku, parathormonu, PTHrP, vitamínu D a vyšetření případných metastáz do skeletu. Terapeuticky lze zasáhnout zavodněním nemocného, podáváním kalcitoninu (krátkodobý efekt) nebo bisfosfonátů (dlouhodobější, ale opožděný efekt), případně denosumabu (v praxi se však preferují spíše bisfosfonáty). V případě renálního selhání je na místě uvažovat o užití hemodialýzy (1, 18).

Kostní metastázy

Kostní metastázy se vyskytují až u 40 % pacientů s NSCLC, kdy mohou významně zkrátit délku i kvalitu života při objevení se tzv. skeletal-related events (SRE). Jako SRE se označují patologické fraktury, nutnost RT či chirurgický výkon na kostech postiženými metastázami (např. pro fraktury či bolesti) či komprese míchy při metastázách do páteře. NSCLC obsahuje typicky jak osteolytické, tak osteoblastické metastázy s narušeným kostním obrátem. Tento nepříznivý trend se podařilo zvrátit dvěma skupinám léků. První z nich jsou bisfosfonáty (kde nejlepší data jsou známa pro kyselinu zolendronovou), které redukuje aktivitu osteoklastů. Díky tomu se signifikantně snižuje počet SRE a navíc, díky své možné protinádorové aktivitě bisfosfonátů (na angiogenezi, invazivitu, imunomodulaci a proliferaci tumorů), se patrně zpomaluje progresse onemocnění a prodlužuje život nemocných (data však potřebují potvrzení v dalších studiích). Druhým lékem, který snižuje počet SRE, je denosumab. Jde o plně humánní protilátku proti ligandu pro receptor aktivátoru nukleárního faktoru kB (RANKL). RANKL představuje klíčový faktor potřebný k diferenciaci a aktivaci nových generací osteoklastů. Oproti kyselině zolendronové zlepšuje kvalitu života pacientů a patrně i délku jejich života (19–21).

Metastázy do mozku

Přístup k mozkovým metastázám se zakládá na stavu výkonosti pacienta (u nemocných ve špatném stavu je preferována pouze symptomatická léčba) a na základě jejich symptomatičnosti. U metastáz, které nevykazují příznaky, a nebyla podána žádná celková léčba, je doporučeno nejprve podání systémové léčby a až v případě neúspěchu přejít k lokálnímu řešení. Pacienti

se symptomatickými metastázami by měli být jednak zajištěni kortikoidem (snaha o potlačení mozkového edému, preferován dexamethason v iniciační dávce 4–8 mg/den s úpravou dle efektu) a při dobrém stavu výkonosti podstoupit lokální léčbu metastáz. V případě menšího počtu metastáz (obvykle do 5) je preferována stereotaktická radiochirurgie (SRS), v případě více metastáz zatím celkové ozáření mozku (WBRT). Ačkoliv práce japonských autorů naznačuje, že by SRS mohla být i pro tyto pacienty stejně účinná jako WBRT stran celkového přežití a to s méně nežádoucími účinky. Šlo však pouze o observační studii bez přímého srovnávání dat s WBRT. V případě vícečetných metastáz do mozku bylo navíc donedávna otázkou, zda WBRT přináší další

prospěch k dexamethasonu u nemocných s více metastázami. Tímto tématem se zabývala studie fáze III QUARTZ s non-inferiorním designem, kdy interim analýza poukazovala na pravděpodobně stejný efekt WBRT jako symptomatické léčby. Definitivní výsledky v celkové populaci neprokázaly rozdíl mezi OS a kvalitou života. Je však třeba upozornit na rozdíly v podskupinách, kdy nemocní se špatnou kvalitou života neměli žádný benefit z WBRT, naopak mladší pacienti s dobrou kvalitou života, pouze mozkovými metastázami a kontrolovaným celkovým onemocněním patrně profitovali z WBRT. U pacientů s nekontrolovaným plicním tumorem a u starších nemocných se rovněž nezdá být významný vliv WBRT, což by však bylo vhodné potvrdit další studií cílící na tyto

skupiny. WBRT je tedy nadále standardem léčby pro vícečetné metastázy do mozku u pacientů s dobrým stavem výkonosti, kdy zvyklými schématy je podání 20 Gy v 5 frakcích či 30 Gy v 10 frakcích se srovnatelnými výsledky (20, 22–24).

Závěr

Úspěšné řešení komplikujících faktorů u NSCLC je součástí každodenní klinické praxe. Pacientům přináší nejen ústup řady nepříjemných obtíží spojených se zhoršenou kvalitou života, ale někdy i prodloužení přežití samotného. Algoritmy a léčebné možnosti pro postup v těchto případech by proto měly být nedílnou součástí každého centra zabývajícího se léčbou NSCLC.

LITERATURA

1. Skříčková J, Kolek V. Základy moderní pneumoonkologie. Praha: Maxdorf, 2012: 586s.
2. Kolek V. Doporučené postupy v pneumologii. 2. aktualizované vydání. Praha: Maxdorf, 2009: 536s.
3. Kašák V, Koblížek V. Naléhavé stavy v pneumologii. Praha: Maxdorf, 2009: 535s.
4. Guimaraes MD, Bitencourt AG, Marchiori E, et al. Imaging acute complications in cancer patients: what should be evaluated in the emergency setting? *Cancer Imaging* 2014; 14(1): 18.
5. Macha HN, Becker KO, Kemmer HP. Pattern of failure and survival in endobronchial laser resection. A matched pair study. *Chest* 1994; 105(6): 1668–1672.
6. Stratakos G, Gerovasilis V, Dimitropoulos C, et al. Survival and Quality of Life Benefit after Endoscopic Management of Malignant Central Airway Obstruction. *J Cancer* 2016; 7(7): 794–802.
7. Schumann C, Hetzel M, Babiak AJ, et al. Endobronchial tumor debulking with a flexible cryoprobe for immediate treatment of malignant stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139(4): 997–1000.
8. Lee SH, Choi WJ, Sung SW, et al. Endoscopic cryotherapy of lung and bronchial tumors: a systematic review. *Korean J Intern Med* 2011; 26(2): 137–44.
9. Khemasuwan D, Mehta AC, Wang KP. Past, present, and future of endobronchial laser photoresection. *J Thorac Dis* 2015; 7(Suppl 4): S380–388.
10. Sachdeva A, Pickering EM, Lee HJ. From electrocautery, balloon dilatation, neodymium-doped:yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG) laser to argon plasma coagulation and cryotherapy. *J Thorac Dis* 2015; 7(Suppl 4): S363–379.
11. Herth FJ, Eberhardt R. Airway stent: what is new and what should be discarded. *Curr Opin Pulm Med* 2016; 22(3): 252–256.
12. Ranu H, Madden BP. Endobronchial stenting in the management of large airway pathology. *Postgrad Med J* 2009; 85(1010): 682–687.
13. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(5): 1987–2001.
14. Wilkes JD, Fidias P, Vaickus L, Perez RP. Malignancy-related pericardial effusion. 127 cases from the Roswell Park Cancer Institute. *Cancer* 1995; 76(8): 1377–1387.
15. Macbeth F, Carter B, Noble S, Hood K. Further results of the FRAGMATIC trial of thromboprophylaxis in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2016; 5(3): 347–349.
16. Grohé C, Berardi R, Burst V. Hyponatraemia – SIADH in lung cancer diagnostic and treatment algorithms. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 96(1): 1–8.
17. Svaton M, Fiala O, Pesek M, et al. Predictive and Prognostic Significance of Sodium Levels in Patients with NSCLC Treated by Erlotinib. *Anticancer Res* 2014; 34(12): 7461–7465.
18. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. *N Am J Med Sci* 2015; 7(11): 483–93.
19. Manegold Ch. Non-small cell lung cancer treatment, 3rd edition. Bremen: UNI-MED-Verl, 2013. ISBN 978–1-84815–201–4.
20. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(Suppl 5): v1–v27.
21. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol* 2012; 7(12): 1823–1829.
22. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014; 15(4): 387–95.
23. 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): 2004–2014.
24. Langley RE, Stephens RJ, Nankivell M, et al. Interim data from the Medical Research Council QUARTZ Trial: does whole brain radiotherapy affect the survival and quality of life of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013; 25(3): e23–30.
25. Zer A, Moskovitz M, Hwang DM, et al. ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Is Associated With a High Rate of Venous Thromboembolism. *Clin Lung Cancer* 2017; 18(2): 156–161.
26. Koegelenberg CFN, Shaw JA, Irusen EM, Lee YCG. Contemporary best practice in the management of malignant pleural effusion. *Ther Adv Respir Dis* 2018; 12: 1753466618785098.