Liječenje nemikrocelularnog karcinoma pluća

Dilber, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:973386

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository

zir.nsk.hr

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA

Image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ivan Dilber

LIJEČENJE NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA PLUĆA

DIPLOMSKI RAD

Rijeka, 2016.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ivan Dilber

LIJEČENJE NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA PLUĆA

DIPLOMSKI RAD

Rijeka, 2016.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ingrid Belac-Lovasić

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____
_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

Rad sadrži _____ stranica, _____slika, _____tablica, _____literaturnih navoda.

Popis skraćenica i akronima

SLCC - Small lung cell cancar(sitnostanični karcinom pluća, mikrocelularni karcinom pluća)

NSCLC- Non small cell lung cancer(Krcinom nemalih stanica, nemikrocelularnikarcinom)

AC - Adenokarcinom

SCC - Sqamous cell cancer, skvamozni karcinom

SAD - Sjedinjene Američke Države

DNA/DNK –Deoksiribonukleinska kiselina

RNA/RNK – Ribonukleinska kiselina

KOBP – Kronična opstruktivna bolest pluća

IPF – Intersticijska plućna fibroza

$PM_{2.5}$ – Particulate matter/fine čestice manje od 2.5 mikrometra dijametralno

TTF-1 - Thyroid transcription factor-1/Tiroidni transkripcijski faktor 1

CK7 – Citokeratin 7

CK20 – Citokeratin 20

CT – Kompjuterizirana Tomografija

PET – Pozitronska emisijska tomografija

FEV1 – Forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi

L – Litra

VATS – Video assisted thoracoscopic surgery/Videoasistirana torakoskopska operacija

SADRŽAJ

1.Uvod.....1
2. Svrha rada.....2
3. Patofiziologija karcinoma pluća.....2
3.1 Izloženost kancerogenima.....2
3.2 Genetska podložnost.....2
4. Klasifikacija raka pluća.....3
4.1 Adenokarcinom.....3
4.2 Skvamozni karcinom.....3
4.3 Karcinom velikih stanica.....4
5. Uzroci.....4
5.1 Pušenje.....4
5.2 Radon.....5
5.3 HIV.....5
5.4 Azbest.....5
5.5. Zagađenje zraka.....5
5.5 Drugi uzroci.....6
5.6 Metastaze.....6
6.Znakovi i simptomi.....6
7.Dijagnoza.....7
8.Utvrđivanje stadija bolesti.....8
9.Načini liječenja.....11
9.1 Kirurška terapija.....12
9.2.1. Preoperativna procjena.....12
9.2.2 Lobektomija i pneumektomija.....12
9.2.3. Wedge resekcija/segmentektomija.....13
9.2.3. Video-asistirana torakoskopska operacija.....13
9.2.4 Medijastinalna limfadnektomija.....13
9.2.5. Postoperativna evaluacija i komplikacije.....13
9.3. Radioterapija.....14
9.3.1. Adjuvantna radioterapija.....14
9.4. Sistemska kemoterapija.....15
9.4.1 Režimi temeljeni na platini.....15
9.4.2. Histološki faktori u odgovoru na kemoterapiju.....17
9.4.3.Genetski faktori u rezistenciji na komponente platine.....17
9.4.4.Druga linija kemoterapije.....18
9.5..Kombinirana kemoradioterapije.....19
9.6.Molekularno usmjerene terapije.....20
9.6.1 Gefetinib.....21
9.6.2.Erlotinib.....21
9.6.3.Cetuximab.....21
9.6.4.Vandetanib.....21
9.6.5.Bevacizumab.....21
9.6.6.Crizotinib.....21
9.6.7.Afatinib.....22
9.6.8. Ceritinib.....22

9.6.9. Alectinib.....22
9.6.10 Agensi treće generacije.....22
9.6.11. Osimertinib.....22
9.7. Inhibitori programirane stanične smrti.....22
9.7.1 Nivolumab.....22
9.7.2 Pembrolizumab.....23
10. Menadžment po stadijima.....23
10.1. Stadij IA/IB 23
10. Stadij IIA/IIB 24
10.3. Stadij IIIA.....24
10.3. Stadij IIIB.....24
10.4. Stadij IV.....25
11. Primjeri kemoterapija po stadijima.....27
11.1. Stadij I /II.....27
11.2. Stadij IIIA/IIIB.....27
11.2.Stadij IV ili povrat bolesti.....27
11.2.1. Prva linija kemoterapije.....28
11.2.2. Druga linija kemoterapije.....29
11.2.3. Treća linija kemoterapije.....30
12.Rasprava.....31
13.Zaključci.....32
14.Sažetak.....33
15.Summary.....34
16.Literatura.....35
17.Životopis.....39

1. Uvod

Karcinom pluća je kao i svaki drugi rak u prirodi, kronološka nakupina prirođenih i stečenih mutacija na razini gena i epigenetike, zbog čega dolazi do abnormalne reakcije stanice na vanjske i unutarnje podražaje koja posljedično invadira okolne i udaljene strukture te uništava normalnu funkciju tkiva koja s vremenom neminovno dovodi do smrti ukoliko se ne liječi.

Karcinomi pluća se obično dijele u dvije glavne kategorije:

Mikrocelularni karcinom pluća (SLCC)

Nemikrocelularni karcinom pluća (NSCLC).

NSCLC je odgovoran za 85% svih karcinoma pluća. Histološki, NSCLC je podijeljen na adenokarcinom (ACC), skvamozni karcinom (SCC) i karcinom velikih stanica (LCC).

Karcinom pluća bio je rijedak entitet u ranim 1900. godinama, ali je s vremenom postao puno učestaliji. Prevalencija karcinoma pluća je druga po redu, odmah nakon karcinoma prostate u muškaraca i karcinoma dojke u žena. Do kraja 20. stoljeća karcinom pluća je postao vodeći uzrok smrti od malignoma u SAD-u,[1] te je nedavno nadmašio srčane bolesti kao uzrok mortaliteta povezanog s pušenjem.

Karcinom pluća je vodeći uzrok smrtnosti povezane rakom u žena i muškaraca ne samo u SAD-u nego u cijelom svijetu. 2016. očekuje se da će bolest biti odgovorna za 158 000 smrti u SAD-u, što je više od zbroja novonastalih karcinoma kolorektuma, dojke i prostate zajedno.[2] Tipovi karcinoma pluća u SAD-u kao i u mnogim drugim državama su se promijenili posljednjih desetljeća. Frekvencija adenokarcinoma je porasla a od SCC je pala.

Većina plućnih karcinoma se dijagnosticira u uznapredovalom stadiju, noseći sa sobom težinu prognoze. Potreba za ranom dijagnostikom raka pluća u potencijalno kurabilnim stadijima je očita. Nadalje većina pacijenata koja razvije rak pluća su pušači i s time imaju oštećenja srca povezana s pušenjem što uzrokuje da nerijetko agresivne kirurške terapije ili multimodalne terapije budu kontraindicirane.

Karcinom pluća najčešće počinje diskretno, ne producira simptome sve dok bolest nije vrlo uznapredovala. U 10% slučajeva se bolest dijagnosticira slučajno u asimptomatskih pacijenata, kada se rentgensko snimanje pluća izvrši radi nekih drugih razloga. Brojni plućni znakovi mogu biti povezani sa NSCLC. Sistemski znakovi često uključuju neobjašnjeni gubitak težine ili temperaturu niskog stupnja. Zbog važnosti stadija bolesti u procesu odluke o terapiji, svi pacijenti sa NSCLC moraju biti adekvatno obrađeni. Kompletna obrada staginga za NSCLC trebala bi se odraditi kako bi se procijenila proširenost bolesti.

Tretman obično uključuje kirurgiju, kemoterapiju i radioterapiju. Zbog toga što većina plućnih karcinoma ne može biti izlječenja trenutnim modalitetima, prikladna palijativna skrb je važan dio tretmana pacijenata sa NSCLC.

2. Svrha rada

Svrha navedenog rada je obraditi sve trenutno dostupne oblike terapije za liječenje nemikrocelularnog karcinoma pluća, procijeniti njihovu efektivnost, rizike te ukazati na trenutne probleme u svim aspektima bolesti od nastanka do tretmana i prevencije. Na kraju objasniti prema kojem smjeru bi trebala istraživanja ići s obzirom na to da postoji još mnogo nepoznanica u molekularnim mehanizmima bolesti.

3. Patofiziologija karcinoma pluća

Izloženost raznim okolišnim čimbenicima i individualna sklonost razvoju raka zbog tih činilaca je ono što definira rizik nastanka karcinoma pluća. Aktivno pušenje je odgovorno za otprilike 90% karcinoma pluća. Okupacijska izloženost kancerogenima je odgovorna za ostatak. [1,3,9]

3.1. Izloženost kancerogenima

Duhanski dim sadrži više od 300 štetnih supstanci do kojih je barem 40 poznatih potentnih kancerogena. Poliaromatski ugljikovodici i od nikotina deriviran keton nitrozamina (NNK) su poznati uzročnici oštećenja DNA koji imaju sposobnost stvaranja spojeva sa DNA u animalnim modelima. Benzo-A-piren također inducira molekularnu signalizaciju poput AKT, kao što i inducira mutacije u p53 i drugim genima za supresiju tumora. [3]

Najučestaliji okupacijski faktor rizika je azbest. [4]

Studije su pokazale da izloženost radonu je povezana sa 10% karcinoma pluća dok je vanjsko zagađenje odgovorno za 1-2%[5]

Također postojeće nemaligne plućne bolesti poput KOBP-a, IPF,i tuberkuloze su se pokazale da su povezane sa povećanom incidencijom raka pluća.[6]

Trenutna teorija više udaraca navodi da serije toksičnih izlaganja stanice uništavaju usklađenu funkciju gena. Simptomi se na kraju razviju od nekontroliranog i neorganiziranog rasta koji interferira s lokalnim ili udaljenim fiziološkim procesima čovjekovog tijela.[7]

Studija od Ito i sur. je proučavala promjenu u histološkom tipu karcinoma u Japanu i SAD-u u povezanosti sa promjenom sa cigareta bez filtera na cigarete sa filterom.[8]

Studija je pokazala da promjena u načinu konzumacije cigareta je promijenila samo najučestaliji tip raka pluća, čija se učestalost povećala u smjeru adenokarcinoma.

3.2. Genetska podložnost

Napredne molekularne tehnike su identificirale amplifikacije onkogena i inaktivacije tumor supresorskih gena u NSCLC. Najvažnije abnormalnosti koje su detektiranje su mutacije koje uključuju obitelj ras onkogena. Ras obitelj onkogena ima 3 člana - H-ras, K-ras i N-ras. Ovi geni kodiranju protein na unutarnjoj površini stanične membrane sa gvanozin trifosfatnom aktivnošću i vjerojatno su uključeni u prijenos vanjskih signala unutar stanice.

Studije provedene na miševima ukazuju na uključenost ras onkogena u molekularnoj patogenezi NSCLC. Studije na ljudima ukazuju na to da aktivacija ras-a pridonosi progresiji tumora u osoba sa karcinomom pluća. Mutacije ras gena se pojavljuju gotovo isključivo kod adenokarcinoma, te su pronađene u 30% takvih slučajeva. Ove mutacije nisu identificirane

kod adenokarcinoma koji su se razvili u osoba koje nisu pušile. Mutacija K-rasa je neovisan prognostički faktor. [9]

U tijeku su protokoli koji razvijaju plan tretiranja adenokarcinoma na temelju prisutnosti ili odsutnosti ras mutacija.

Druge molekularne abnormalnosti pronađene u NSCLC uključuju mutacije u onkogenima c-myc i c-raf te u tumor supresorskim genima poput Rb(retinoblastom) i p53.

Dvije studije su ustanovile da rane i obilne mutacije u karcinomima pluća su uzrok izražene tumorske heterogenosti u trenutku kada se ti tumori manifestiraju klinički – objašnjavaju zašto takvi slučajevi često ne reagiraju na terapiju. Studija od Zhanga i sur. je identificirala oko 20 poznatih mutacija gena u raku u svim regijama od 11 lokaliziranih karcinoma pluća. Prilikom praćenja pacijenti koji su imali postkirurški relaps, su imali značajno veće frakcije subklonalnih mutacija u njihovim primarnim tumorima.[10,11]

Slično, studija od Bruina i kolega u 7 operabilnih NSCLC-a je odredila da je postojao dugi period latencije tumora između ranih mutacija i kliničkih simptoma, što je se dogodilo nakon što su nove mutacije uzrokovale brzo širenje bolesti. U bivših pušača, inicijalne mutacije su sezale do vremena kad su pušili cigarete, dva desetljeća ranije. Tijekom vremena, međutim, te mutacije su postale manje važne zbog novijih mutacija koje su rezultirale novim procesom kontroliranim proteinom APOBEC.[12]

4. Klasifikacija raka pluća

Karcinomi pluća se obično dijele na dvije glavne kategorije: SCLC i NSCLC. NSCLC je zaslužan za oko 85% karcinoma pluća. NSCLC je podijeljen na adenokarcinom, skvamozni karcinom, i karcinom velikih stanica. Svi dijele sličan tretman i prognozu ali imaju različite histološke i kliničke karakteristike. [13]

4.1. Adenokarcinom

Adenokarcinom, tumor koji je nastao iz mukoznih stanica bronha je najčešći karcinom u SAD-u, odgovoran za 35-40% svih karcinoma pluća. To je podtip karcinoma najčešće viđen kod osoba koje ne puše. Obično nastaje periferno, unutar pluća, u nekim slučajevima na mjestima postojećih ožiljaka, rana ili upale. [13]

Bronhoalveolarni karcinom je odvojeni podtip adenokarcinoma s klasičnom manifestacijom kao intersticijska bolest pluća na radiološkim snimkama toraksa. Bronhoalveolarni karcinom nastaje iz pneumocita tipa II i raste uz alveolarne septe. Ovaj podtip se može manifestirati kao periferni solitarni nodus, multifokalna bolest, ili brzonapredujuća plućna forma. [14]

4.2. Skvamozni karcinomim

Skvamozni karcinom je odgovoran za 25-30% karcinoma pluća. Kako su adenokarcinomi obično periferno, skvamozni karcinom se nalazi u centralnim dijelovima pluća. Klasična manifestacija je kavitarna lezija u proksimalnim bronhima. Ovaj tip karcinoma je histološki karakteriziran perlama keratina i može se detektirati citološkim analizama jer ima tendenciju eksfolijacije.[15]

4.3. Karcinom velikih stanica

Karcinom velikih stanica je odgovoran za 10-15% karcinoma pluća, tipično se manifestira kao velika periferna masa na radiogramu pluća. Histološki ovaj tip ima slojeve visoko atipičnih stanica sa fokalnom nekrozom, bez prisutnosti keratinizacije ili žljezdanih formacija.

S naprednim patohistološkim procedurama i korištenjem elektronske mikroskopije, većina NSCLC-a koji bi prije bili klasificirani kao karcinomi velikih stanica se identificiraju na nediferencirani adenokarcinomi ili manje često kao skvamozni karcinomi.[16]

5. Uzroci:

Rak se razvija nakon oštećenja gena na DNA i zbog epigenetskih promjena. Te promjene utječu na normalnu funkciju stanica, uključujući proliferaciju, apoptozu, i popravak DNA. Što se više oštećenja na DNA nakuplja, rizik od nastanka raka se povećava.[17]

5.1. Pušenje

Prevalencija pušenja u SAD-u je postepeno opadala posljednja 4 desetljeća. U 2012. bilo je otprilike 42.1 milijuna aktivnih pušača u SAD-u Sveukupna prevalencija pušenja je pala s 20% u 2005. na 18.1% 2012.[2]

U svijetu incidencija pušenja u zemljama u razvoju je u porastu, s gotovo 320 milijuna pušača samo u Kini.[18]

Razvoj raka pluća je izravno povezan s brojem popušenih cigareta, pušačkom stažu, količini katrana i nikotina u cigaretama. Rizik je najviši kod trenutno aktivnih dugogodišnjih pušača te najniži među nepušačima. Velika studija je pokazala da kronični pušači imaju 16 puta veći rizik od razvoja raka pluća koji se dodatno udvostručuje ako je osoba počela pušiti prije 16. godine. [19]

Rizik od nastanka raka pluća polako opada nakon prestanka pušenja. Dugoročne studije su pokazale da relativni rizik ostaje visok prvih 10 godina nakon prestanka, i postepeno opada na dvostruki rizik 30 godina nakon prestanka. [19]

Ovaj dugoročni rizik objašnjava razvoj gotovo 50% slučajeva raka kod bivših pušača.

Iako pušenje duhana je glavni uzročnik raka pluća, danas se vjeruje da muškarci i žene imaju različitu podložnost kancerogenim učincima duhanskog dima. Ova razlika može biti zbog razlika u popravljačkim mehanizmima DNA. Dobro je poznato da će žene vjerojatnije razviti adenokarcinom, i da neovisno o stadiju, žene žive duže. Nadalje razlike u odgovoru na različite biološke terapije i antiangiogene agense su se uočile među spolovima.[20,21]

Manji broj karcinoma pluća nastaje kod osoba koje nisu nikad pušile. Takav tip raka je genetički različit od NSCLC uzrokovanog pušenjem, i ova razlika može imati terapeutske implikacije. Uočene genetske razlike uključuju manju frekvenciju K-ras mutacija, te veću frekvenciju mutacija EGFR, što objašnjava zašto inhibitori EGFR-a bolje djeluju u toj populaciji.[22]

Cigaretni dim koji sadrži kancerogene N-nitrozamine i aromatske policikličke ugljikovodike se može udisati pasivno. Količine tih supstanci u urinu su 1-5% naspram onih količina uočenih kod aktivnih pušača. Za otprilike 25% tumora se vjeruje da su nastali zbog pasivnog pušenja.[23]

5.2. Radon

Radon je inertan plin koji nastaje kao rezultat raspada urana. Izloženost radonu je dobro ustanovljen rizični faktor za rak pluća kod rudara urana. Za otprilike 2-3% karcinoma pluća godišnje se procjenjuje da su uzrokovani izloženošću radonom. Za izlaganje radonu u kući se nikad nije jasno dokazala uzročnost u nastanku raka pluća.[24]

5.3. HIV infekcija

Osobe s HIVinfekcijom imaju veći rizik za rak pluća nego one bez HIV infekcije. U osoba s HIV infekcijom karcinom pluća je najčešći i najsmrtonosniji malignitet neasociran sa AIDS-om.[25]

5.4. Azbest

Silikatni tip azbestnog vlakna je važan kancerogen. Izlaganje azbestu se pokazalo jako asocirano sa nastankom raka pluća, malignim pleuralnim mezoteliomom i plućnom fibrozom. Izlaganje azbestu povećava rizik za razvoj raka pluća 5 puta.

Duhanski dim i izloženost azbestu djeluju sinergistično, te je rizik za razvoj raka pluća onih koji trenutno puše i bili su izloženi azbestu 80-90 puta veći naspram kontrolne populacije.[26]

5.5. Zagađenje zraka.

Vanjsko zagađenje zraka ima mali utjecaj na rizik od raka pluća. Fine čestice(PM2.5), aerosoli sulfata, koji se mogu osloboditi u prometu su povezani s blago uvećanim rizikom. Za dušikov oksid, porast na 10 ppm povećava rizik od raka pluća za 14%. Za onečišćenje zraka se procjenjuje da je zaslužno za 1-2% plućnih tumora. Postoje dokazi za unutarnje onečišćenje zraka povezano s izgaranjem drveta, ugljena, slame i drugih ostataka bilja u svrhu kuhanja i grijanja povećava rizik od raka. Žene koje su izložene izgaranju ugljena u zatvorenom imaju dvostruki rizik a također postoje drugi brojni produkti gorućih biomasa koji su poznati kao potencijalni kancerogeni. Ovaj rizik je prisutan u 2,4 milijarde ljudi, i smatra se da je zaslužan za 1,5% smrti od raka pluća.[27]

5.6. Drugi uzroci

Brojne druge tvari, zanimanja i okolišni faktori su povezani sa rakom pluća. Internacionalna agencija za istraživanje raka je potvrdila da postoji „dovoljno dokaza“ da su navedene tvari kancerogene u plućima:

Neki metali(proizvodnja aluminija, kadmij, i spojevi kadmija, kromovi(IV) spojevi, berilij i berilijevi spojevi, proizvodnja željeza i čelika, niklovi spojevi, arsenovi i anorganski arsenovi spojevi, podzemno rudarenje hematita.

Neki proizvodi izgaranja(nepotpuno izgaranje), ugljen(izgaranje ugljena u svrhu kućnog ogrjeva), uplinjavanje ugljena, katran, proizvodnja koksa, lože, ispušni plinovi dizelovog motora), ionizirajuće zračenje(X zrake, gama zračenje, plutonij), toksični plinovi (metil eter . tehničkog stupnja), bis-krometil eter, plikavci na bazi sumpora, proizvodnja gume i silicijeva kristalina prašina.[28]

5.7. Metastaze

Pluća su uobičajeno mjesto za širenje tumora iz drugih dijelova tijela. Sekundarni tumori se klasificiraju po mjestu sijela. Metastaze najčešće imaju karakteristično kružno zasjenjenje na slici RTG pluća. Primarni tumori pluća najčešće metastaziraju u mozak, kosti, jetru, nadbubrežne žlijezde. Imunobojanje bioptata je obično korisno kako bi se odredio originalno sijelo. Prisutnost Napsina-A, TTF-1,CK7 i CK20 je od koristi u potvrdi podtipa plućnog karcinoma. [29]

6. Znakovi i simptomi:

Znakovi i simptomi koji ukazuju na mogućnost raka pluća uključuju:

Respiratorne simptome:

- Iskašljavanje krvi
- Ekspiratorni i inspiratorni hropci
- Kratkoća daha
- Sistemske simptome:
- Gubitak težine
- Slabost
- Zimica
- Oticanje prstiju

Simptomi pritiska tumorske mase na okolne strukture:

- Bol u prsištu
- Bol u kostima
- Sindrom gornje šuplje vene
- Otežano gutanje

Ako rak raste u lumenu dišnih puteva, može opstruirati tok zraka uzrokujući teškoće s disanjem. Opstrukcija može voditi do akumulacije sekreta iza blokade i stvarati predispoziciju za pneumoniju.

Ovisno o tipu tumora - paraneoplastični sindrom, tj. skup simptoma nevezanih za lokalnu prisutnost raka mogu ukazati na postojanje bolesti. Kod raka pluća ti simptomi obično uključuju hiperkalcemiju, sindrom neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona, ektopičnu produkciju ACTH, Lambert-Eatonov mijastenički sindrom. Tumori na apeksu pluća, poznati kao Pancoastovi tumori mogu vršiti lokalnu invaziju na simpatičke živce te uzrokuju Hornerov sindrom, kao što mogu uzrokovati i štetu na brahijalnom pleksusu. Mnogi simptomi karcinoma pluća, poput lošeg apetita, gubitka na težini, groznice, umora, nisu specifični. Kod mnogih ljudi rak se već proširio van izvorišnog mjesta u trenutku nastanka simptoma i traženja medicinske pomoći. Simptomi koji ukazuju na prisutnost metastatske bolesti uključuju gubitak na težini, kostobolju, neurološke simptome poput glavobolje, nesvjestica, konvulzija, ili slabosti ekstremiteta. Najčešća mjesta metastaziranja uključuju mozak, kosti, nadbubrežne žlijezde, suprotno pluće, jetru, perikard i bubrege. Oko 10% ljudi s karcinomom pluća nema simptoma za vrijeme dijagnoze; u tim slučajevima se tumorske mase obično otkriju na rutinskoj radiološkoj snimci toraksa.[30,31]

7. Dijagnoza

Nakon fizikalnog pregleda,analize rutinskih laboratorijskih nalaza i kompletne krvne slike, rentgen grudnih organa je test izbora.

Radiološke slike toraksa mogu prikazati sljedeće:

- Plućni nodus, masu ili infiltrat
- Proširenje medijastinuma
- Atelektazu
- Povećanje hilusa
- Pleuralni izljev

Postoji nekoliko metoda potvrde dijagnoze, koje se odabiru ovisno o lokaciji lezije.

Te metode uključuju sljedeće:

- Bronhoskopiju
- Citologiju sputuma
- Medijastinoskopiju
- Torakocentezu
- Torakoskopiju
- Transtorakalnu biopsiju (vođenu CT-om)

8. Utvrđivanje stadija bolesti

CT toraksa je standard u određivanju stadija raka pluća. TNM sustav se koristi za sve karcinome pluća osim mikrocelularnog. TNM klasifikacija uzima u obzir slijedeće podatke:

T - opisuje veličinu primarnog tumora

N - opisuje širenje raka u regionalne limfne čvorove

M - opisuje da li je rak metastazirao

Detaljan opis TNM klasifikacije za NSCLC se može vidjeti u **Tablici 1.**

To je jedan od faktora koji utječe na prognozu i potencijalni tretman raka pluća.

[32]

T:Primarni tumor		
TX	**Bilo što od:**	**Primarni tumor se ne može utvrditi**
		Tumorske stanice prisutne u sputumu ili bronhalnom lavatu, ali tumor nije pronađen snimanjem ili bronhoskopijom
T0		**Nema dokaza primarnog tumora:**
Tis		**Karcinom in situ**
T1		**Tumorska veličina je manja ili jednaka 3cm u promjeru, okružena plućnom ili visceralnom pleurom, bez bronhoskopskog dokaza invazije proksimalno prema lobarnom bronhu**
T1a		**Veličina tumora je manja ili jednaka 2cm u promjeru**
T1b		**Veličina tumora je veća od 2cm ali manja ili jednaka 3cm u promjeru**
T2	**Bilo što od:**	**Veličina tumora je veća od 3 com ali manja ili jednaka 7 centimetara u promjeru**
		Uključenost glavnog

N:Limfni čvorovi		
NX		**Regionalni limfni čvorovi ne mogu se procjeniti**
N0		**Bez regionalnih metastaza u limfnim čvorovima**
N1		**Metastaze u ipsilateralnim peribronhalnim i/ili hilarnim limfnim čvorovima**
N2		**Metastaze u ipsilateralne medijastinalne i/ili subkarinalne limfne čvorove**
N3	**Bilo što od:**	**Metastaze u skalenske ili supraklavikularne limfne čvorove**
		Metastaze u kontralateralne hilarne ili medijastinalne limfne čvorove

M:Metastaze		
MX	**Udaljene metastaze se ne mogu procjeniti**	
M0	**Bez udaljenih metastaza**	
M1a	**Bilo što od:**	**Plućno žarište u suprotnom plućU**
		Tumor sa pleuralnim metastazama
		Maligni pleuralni ili perikardijalni izljev
M1b	**Udaljene metastaze**	

		bronha barem dva centimetra distalno od karine		
		Invazija visceralne pleure		
		Atelektaza/opstruktivni pneumonitis koji se širi do hilusa ali ne uključuje cijelo pluće		
T2a		**Veličina tumora je veća od 3 cm ali manja ili jednaka 5cm u presjeku.**		
T2b		**Veličina tumora je veća od 5cm ali manja ili jednaka 7cm u presjeku**		
T3a	**Bilo što od:**	**Veličina tumora je veća od 7cm u presjeku**		
		Invazija prsišta, dijafragme, freničkog živca,medijastinalne pleure ili perikardija		
		Tumor manje od 2cm distalno od karine, ali bez uključivanja karine		
		Atelektaza/opsturktivni pneumonitis cijelog pluća		
T3b		**Odvojeno tumorsko žarište u istom lobusu**		
T4	**Bilo što od:**	**Invazija medijatinuma, srca, velikih krvnih žila**		
		Odvojeni tumor u različitom lobusu istog pluća.		

Tablica 1. Kompletna TNM klasifikacija NSCLC [33]

Koristeći TNM klasifikaciju možemo odabrati grupu kojoj tumor pripada. Od okultnog raka do stadija 0,1A,1B,2A,2B,3A,3B i 4. Ovaj staging po grupama pomaže pri izboru modaliteta liječenja, i određivanju prognoze.[32]

Grupni staging po TNM klasifikaciji karcinoma pluća:

TNM	Grupni staging
T1a-T1b N0 M0	IA
T2a N0 M0	IB
T1a-T2a N1 M0	IIA
T2b N0 M0	
T2b N1 M0	IIB
T3 N0 M0	
T1a-T3 N2 M0	IIIA
T3 N1 M0	
T4 N0-N1 M0	
N3 M0	IIIB
T4 N2 M0	
M1	IV

Tablica 2. Usporedba dvije klasifikacije staginga [34]

Očekivano 5-godišnje preživljenje sa pojedinim stadijem bolesti:[35]

Stadij IA – 58-73%
Stadij IB – 43-58%
Stadij IIA – 36-46%
Stadij IIB – 25-36%
Stadij IIIA - 19-24%
Stadij IIIB – 7-9%
Stadij IV – 2-13%

Za mikrocelularni i nemikrocelularni karcinom pluća postoje dva generalna tipa evaluacije. To je klinički staging i kirurški staging. Klinički staging se provodi prije definitivne operacije. Temelji se na rezultatima slikovnih metoda(CT, PET) i rezultatima biopsije. Kirurški staging se procjenjuje tijekom ili nakon operacije, i temeljen je na kombiniranim rezultatima kirurškog i kliničkog nalaza, uključujući provjeru torakalnih limfnih čvorova.

9. Načini liječenja

Operacija je tretman izbora za pacijente sa nemikrocelularnim karcinomom u u stadiju I do IIIA. [36]

Tablica 3. Preporuke tretmana po stadijima [37]

Preporuke tretmana i upute za buduća istraživanja u liječenju nemikrocelularnog karcinoma pluća

Stadij	Standardni tretman	Buduće smjernice
Stadij I	Kirurška resekcija	Adjuvantna terapija (kemoterapija/radijacija ili oboje) kemoprevencija
Stadij II	Kirurška resekcija	Kao i stadij I
Stadij IIIA	Kemoradioterapija, Kirurška resekcija kod odabranih pacijenata	Neoadjuvantni kombinirani modalitet terapije za snižavanje stadija tumora
Stadij IIIB	Kemoradioterapija	Neoadjuvantni kombinirani modalitet terapije za snižavanje stadija tumora
Stadij IV	Kemoterapija baziranja na cisplatini* Kirurška resekcija u slučaju solitarne metastatske lezije sa resektabilnim primarnim tumorom	Efikasiniji pojedini agnes i kombinacija kemoterapije

Kemoterapija korisna samo kod pacijenata sa dobrim općim statusom i gubitkom na težinim manjim od 10%

Također, pacijenti sa reseciranim karcinomom pluća imaju visoki rizik od relapsa i tretiraju se sa adjuvantnom kemoterapijom.[38] Pacijenti sa stadijem IIIB i IV nemikrocelularnog karcinoma obično dobivaju kemoterapiju sa mogućnošću operativnog zahvata. Radioterapija je razumna opcija za tertiranje pacijenata koji nisu kandidati za operaciju; **uloga adjuvantne radioterapije nakon resekcije i dalje ostaje kontroverzna.**

Zbog toga što većina nemikrocelularnih karcinoma ne može biti izliječeno s trenutno dostupnim terapijskim modalitetima, prikladna primjena vješte palijativne potporne terapije kao i potrebne simptomatske terapije je važan dio tretmana. Postoji dovoljno podataka koji potvrđuju da se treba ponuditi palijativna njega prilikom inicijalne dijagnoze nemikrocelularnog karcinoma pluća.[39]

Na primjer, kliničko istraživanje je pokazalo da pacijenti s metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća randomizirani na ranu palijativnu njegu su imali bolju kvalitetu života, i na iznenađenje dulji medijan preživljenja nego oni randomizirani na standardnu onkološku skrb. Grupa za palijativnu njegu također je imala manje depresivnih simptoma, i manje pacijenata u ovoj grupi je primalo agresivne tretmane u terminalnim stadijima [40]

9.1 Kirurški tretman

Kirurška resekcija ostaje glavni tretman za pacijente sa stadijem I i II, što znači za pacijente bez medijastinalne bolesti ili invazije lokalnih organa. Lobektomija je operacija izbora. Ishodi su bolji kada je operacija obavljena od strane kirurga sa specijaliziranim treningom, ili je obavljena u većem ili edukacijskom centru. [36]

Uloga kirurgije za stadij III je kontroverzna. Pacijenti s potpuno resektabilnim tumorima npr. T4 N0 imaju mnogo bolju prognozu od onih s proširenjem bolesti u ipsilateralne medijastinalne ili subkarinalne limfne čvorove (N2), što znači da se širenje tumora izvan primarnog tumora povezuje s lošijom prognozom. Pacijenti sa stadijem IIIB ili IV gotovo nikad nisu kirurški kandidati.

9.2.1 Preoperativna procjena

Preoperativna procjena bi trebala uključivati pažljivu procjenu resektabilnosti, kardiopulmonalne rezerve, i perioperativnog rizika. CT i PET su korisne dijagnostičke za preoperativno planiranje [41]

Kao generalna smjernica, većina pacijenata sa preoperativnim FEV1 većim od 2.5 L mogu podnijeti pneumonektomiju. S FEV1 od 1.1-2.4 L lobektomija je moguća. Pacijenti s FEV1 manjim od 1L se ne smatraju kandidatima za operaciju. Ti faktori se dalje prilagođavaju prema prisutnosti srčane bolesti ili drugim komorbiditetima.[42]

9.2.2 Lobektomija i pneumektomija

Standardna kirurška procedura ostaje lobektomija, koja pomaže u održavanju plućne funkcije dok i dalje omogućuje dobru resekciju. Hilarni i drugi proksimalni tumori znaju zahtijevati obilniju resekciju, uključujući pneumektomiju, koja nosi značajnu operativnu smrtnost i dugoročan morbiditet. Kod takvih pacijenata alternativni pristupi poput "sleeve" resekcije mogu biti od koristi .[43]

Retrospektivni podaci iz SEER baze podataka pokazuju da lobektomija i segmentektomija rezultiraju u sličnom medijanu preživljenja među pacijentima s malim karcinomima pluća (<1 cm).[44] Ovo tek treba biti potvrđeno u fazi III randomiziranih studija.

9.2.3 Wedge resekcija/segmentektomija

Sublobularne resekcije se koriste za pacijente s niskim plućnim kapacitetom i sve više se koriste u sklopu VATS-a. Studije su pokazale da u stadiju IA postoji značajno veća pojavnost lokalnog relapsa (75%) prilikom segmentektomije naspram lobektomije.[45]

Međutim pregledom SEER podataka od 1998-2998 je pokazalo da je benefit preživljenja od lobektomije naspram sublobularne resekcije za stadij I manji ili jednak $\leqslant$ 2 cm opadao s vremenom. Između 2005-2008 i wedge resekcija i segmentektomija su se pokazale podjednakim lobektomiji.[46] Kod pacijenata starijih od 74 godine za stadij I A Okami i sur. nisu pronašli značajnu razliku u petogodišnjem preživljenju naspram standardne lobektomije.[47]

9.2.4. Video-asistirana torakoskopska operacija

Video asistirana torakoskopska operacija (VATS) je minimalno invazivna vrsta operacije koja se koristi i za dijagnostiku i za terapeutsku operaciju raka pluća. Pruža niski perioperacijski morbiditet i mortalitet, smanjenu bolnost, vrijeme hospitalizacije i redukciju doze citostatika.

Udio relapsa i 5-godišnje preživljenje su podjednaki tradicionalnoj torakotomiji. Ovaj pristup se puno bolje tolerira u starijoj populaciji .[48] Napokon, pacijenti tretirani VATS-om imaju manje odgoda i redukcija doze kemoterapije prilikom adjuvantne kemoterapije. Smjernice navode da je VATS adekvatan modalitet dok god je adekvatna resekcija moguća.[49,50]

9.2.5. Medijastinalna limfadenektomija

Uloga medijastinalne limfadenektektomije, naspram uzorkovanja limfnih čvorova ostaje kontroverzna. Autori velikih randomiziranih studija preporučuju da prihvatljiva medijastinalna limfadenektomija bi trebala uključivati eksploraciju i resekciju limfnih čvorova s pozicija 2R, 4R,7,8 i 9 za desnostrane tumore, a čvorove na poziciji 4L,5,6,7,8 i 9 za lijevostrane tumore.[51]

9.2.6. Postoperativna evaluacija i komplikacije

Rezidualna pulmonalna funkcija nakon operacijske resekcije se procjenjuje testovima plućne funkcije i skenovima radionukleotidima.

Perioperativna smrtnost je 6% za pneumektomiju, za lobektomiju nešto više od segementektomije ali ne značajno, što je otprilike 1% za segmetektomiju. Ovi postoci su preslika napretka u anesteziji i kirurškim tehnikama.[53]

9.3. Radioterapija

Prilikom tretmana stadija I i II nemikrocelularnog karcinoma pluća ,radioterapija se razmatra jedino ako kirurška resekcija nije moguća zbog ograničene plućne rezerve ili prisutnosti komorbiditeta.[54] Radioterapija je odgovarajuća opcija kod pacijenata koji nisu kandidati za kirurški tretman.[55] Radioterapija kao lokalna terapija u pacijenata koji nisu kirurški kandidati je asocirana sa petogodišnjim preživljenjem od 13-39% u ranim stadijima bolesti (T1 i T2).[56]

U studiji temeljenoj na populaciji od 10,376 pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom sa neresektabilnim karcinomom u stadiju III koji nisu bili kandidati za kemoterapiju, liječenje radioterapijom je bilo asocirano sa značajno poboljšanim preživljenjem. Medijan sveukupnog preživljenja je bio 9 mjeseci u grupi tretiranoj radioterapijom (n 6468) i 7 mjeseci kod netretiranje grupe pacijenata .[57,58]

Stereotaktička radioterapije tijela (SBRT) je druga tehnika za neoperativno tretiranje ranih stadija raka. SBRT koristi precizno ciljanje tumora visokim dozama radijacije, obično u jednoj do dvije frakcije, te ujedno snižavajući na minimum toksičnost za okolna tkiva. Pacijenti koji su najbolji kandidati za SBRT uključuju one kojima su periferni limfni čvorovi negativni i koji su manji od 5 cm, kod kojih je kirurška operacija definitivno kontraindicirana.

U fazi II studije od Timmermana i sur. korištenje SBRT u pacijenata sa inoperabilnim nemikrocelularnim karcinomom je rezultiralo u trogodišnjem preživljenju od 55,8%(naspram 20%-35% u trenutnom obliku tretmana). Visoka razina lokalne kontrole tumora, i umjeren morbiditet vezan za tretman[59] Velika Japanska retrospektivna analiza je pokazala da pacijenti tretirani sa SBRT kod doza viših od 100 Gy su imali lokalni relaps bolesti od 8,4% i petogodišnje preživljenje od 70.8%[59]

9.3.1. Adjuvantna radioterapija

Uloga adjuvantne radioterapije nakon resekcije primarnog tumora ostaje kontroverzna. Radioterapija umanjuje lokalne neuspjehe u kompletno reseciranim tumorima (stadij 2 i 3A). [60,61]

.

9.4. Sistemska kemoterapija

Samo se 30-35% pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom prezentira sa dovoljno lokaliziranom bolešću prilikom dijagnoze da bi se kurativna resekcija mogla pokušati (stadiji IA,IB, IIA ,IIB, i IIIA). Nadalje u 50% pacijenata koji bivaju resecirani dolazi do lokalnog ili sistemskog relapsa. Tako da se 80% svih pacijenata s karcinomom pluća razmatra za kemoterapiju u nekoj fazi prilikom liječenja bolesti.[62]

Trenutno, sama kemoterapija nema ulogu potencijalno kurativne terapije za nemikrocelularni karcinom. Neka istraživanja su pokazala boljitak u preživljenju sa adjuvantnom kemoterapijom u resektiranim stadijima IIA, IIB i IIIA, sa prednosti preživljenja od 5-10%.[63,64] Međutim, adjuvantna kemoterapija u starijih pacijenata sa reseciranim stadijem IIIA nemikrocelularnog karcinoma nije povezana sa boljitkom u preživljenu.[65]

Kemoterapija se može uzeti u obzir kao dio multimodalne terapije za lokalno uznapredovalu bolest i koristi se samostalno za palijativni tretman stadija IV nemikrocelularnog karcinoma.[66]

U uznapredovalom stadiju pacijenti sa dobrim statusom performansa (0-2 na Zubrodovoj ili ECOG skali) ili više od 70% na skali po Karnofskom i sa manje od 10% gubitka tjelesne mase su dobri kandidati za kemoterapiju.[67]

Skala statusa performansa

Opis	Zubrod	Karnofsky
Simptomatski bez značajnog smanjenja dnevnih aktivnosti	0	90-100%
U krevetu ili kolicima manje od 50% vremena u budnom stanju	1	70-80%
	2	50-60%
U krevetu ili kolicima više od 50% vremena u budnom stanju.	3	30-40%
Vezan za krevet(nije u mogućnosti brinut za sebe)	4	10-20%

Skala statusa performansa za pacijente koji boluju od raka.[67]

Velike meta analize iz 52 randomizirane kontrolirane studije su pokazale značajnu prednost davanja kemoterapije naspram najbolje potpore. [68]

Jednogodišnje preživljenje kod bolresnika koji su primali kemoterapiju bilo je 29% naspram 20% kod onih koji su samo primali suportivnu njegu. Ova dobit u preživljenju je bila prisutna nevezano za stadij ili histološki tip raka. Čini se da nema pada kvalitete života u pacijenata koji se tretiraju kemoterapijom, tako da bi se palijativna kemoterapija trebala nuditi svim pacijentima koji žele ili mogu primiti kemoterapiju. Nemikrocelularni karcinom je samo umjereno osjetljiv na kemoterapiju, s odgovorom na jedan agens od 15% ili više. [48,49] Neki kemoterapeutici (npr. gemcitabin, vinorelbin) su pokazali obećavajuću aktivnost kao samostalan agens s odgovorom u 20-25% slučajeva.[69,70]

Studija od Wander i sur. je pokazala da pacijenti u stadiju III i 75 ili više godina mogu imati bolje preživljenje ako su tretirani s kurativnom namjerom.(samo radioterapije, sekvencijska kemoterapija i radioterapija).[71] U opservacijskoj kohortnoj studiji pacijenata od 65 ili više godina, dobit od adjuvantne kemoterapije je bila podjednaka među mlađim pacijentima. Međutim subanaliza pacijenata od 80 ili više godina je ukazivala na to da bi kemoterapija mogla imati više nuspojava u ovoj populaciji.[72]

9.4.1. Tretmani temeljeni na platini

Cisplatina je bila osnova za većinu tretmana kombinirane kemoterapije proučavanih u nemikrocelularnom karcinomu pluća.[73] Nedavno provedena meta analiza od 16 studija koje su uspoređivale tretmane temeljene na cisplatini naspram drugih tretmana, netemeljnih na platini je potvrdila superiornost platine. Značajno viši odgovor se pokazao kod tretmana temeljenih na platini kao i jednogodišnje preživljenje koje favorizira platinu. Malo veći boljitak je pokazan u slučaju kombinacija s karboplatinom, ali nije bilo značajno. Gastrointestinalna toksičnost je bila viša s cisplatinom.[74]

Američko društvo za kliničku onkologiju(ASCO) je dalo smjernice koje preporučuju da prva linija kemoterapije za nemikrocelularni karcinom pluća bi trebala uključivati kombinaciju temeljenu na cisplatini. U mlađih pacijenata, sa dobrim performans statusom ili u adjuvantnom obliku, cisplatina se preferira, ali u starijih pacijenata ili onih sa značajnim komorbiditetima, karboplatina bi se trebala razmatrati. [75]

Studija od strane Quoix i sur. je otkrila da terapija temeljena na platini je bila povezana s boljim preživljenjem među starijim pacijentima s nemikrocelularnim karcinomom u usporedbi s monoterapijom vinorelbinom, ili gemcitabinom, bez obzira na veću toksičnost .[71] Druga studija od Pallis i sur. je ustanovila da kemoterapija među starijima s nemikrocelularnim karcinomom je prihvatljiva, bez značajnih razlika u odgovoru u usporedbi sa mlađim pacijentima, iako je veća toksičnost zabilježena.[76]

9.4.2. Histološki faktori u odgovoru na kemoterapiju

Neko vrijeme se mislilo da histološki tip nemikrocelularnog karcinoma nema utjecaja na odgovor na kemoterapiju. Faza III studije koja uspoređuje tretman cisplatine-pemetrexed s cisplatinom-gemcitabinom u stadiju III i IV nemikrocelularnog karcinoma pokazala je slične odgovore. [77]

Međutim u daljnjoj podanalizi, medijan preživljenja za neskvamozni tip raka je bio značajno bolji s tretmanom cisplatine-pemetrexeda nego s cisplatina-gemcitabin tretmanom(12.6 naspram 10.9 mjeseci) među pacijentima s adenokarcinomom i naspram 6.7 mjeseci za one sa citologijom velikih stanica. Nasuprot tome pacijenti sa skvamoznom staničnom histologijom su imali bolje ishode na tretmanu s kombinacijom cisplatine-gemcitabina – 10.4 mjeseca naspram 9.4 mjeseca. Cisplatina-pemetrexed je preferirana kombinacija za adenokarcinom za sada.[78]

9.4.3. Genetski faktori u rezistenciji na komponente platine

Iako su tretmani temeljeni na kemoterapiji trenutno standardna terapija u nemikrocelularnom karcinomu, podaci ukazuju da određeni tumori imaju prirođenu otpornost na komponente temeljene na platini. Komplementarna grupa ekscizijskog popravka 1(ERCC1) je jedna takva genetska abnormalnost, i visoke razine ERCC1 mRNA u tumorskom tkivu su povezane s rezistencijom na platinu.[79]

9.4.4 Druga linija kemoterapije

Odabrani pacijenti s dobrim odgovorom na prvu liniju kemoterapije, dobrim performans statusom, i dugim periodom bez bolesti između inicijalne kemoterapije i relapsa mogu biti kandidati za drugu liniju kemoterapije. Docetaxel i pemetrexed su odobreni od strane FDA za ovu svrhu, drugi lijekovi(npr. gemcitabin, vinorelbin) ako se nisu koristili u prvoj liniji, mogu rezultirati u sličnoj koristi kod palijacije i kliničkog uspjeha.

2014. FDA je odobrila ramucirumab u kombinaciji sa docetaxelom za metastatski rak s progresijom bolesti na ili nakon tretmana temeljenom na platini. Pacijenti sa EGFR ili ALK mutacijama na genomu bi trebali primiti terapiju u skladu s tim mutacijama prije korištenja ramucirumaba. [82]

Jedna studija u fazi III je uspoređivala pemetrexed naspram docetaxela te je pokazala sličnu efikasnost za oba agensa u rekurentnom nemikrocelularnom karcinomu pluća kada se primjenjivalo kao samostalan kemoterapeutski agens. Odgovori na kemoterapiju (9.1 i 8.8 mjeseci) i sveukupno preživljenje(8.3 i 7.9 mjeseci) su bili slični.[83]

Komplikacije

Kemoterapija može donijeti razne neželjene posljedice kao što su:

- Febrilna neutropenija ili krvarenje zbog supresije koštane srži
- Hiponatremija ili hipomagneziemija zbog nefrotoksičnosti cisplatine
- Zatajenje bubrega i ototoksičnost od cisplatine
- Periferna neuropatija od cisplatine, paclitaxela, vinorelbina

9.5. Kombinirana kemoradioterapija

Trenutni standardi brige za pacijente niskog rizika(Karnofsky 70-100, minimalan gubitak težine) s lokalno uznapredovalim neresektabilnim(Stadij IIa) nemikrocelularnim karcinomom je kombinirani modalitet kemoterapije temeljen na platini zajedno sa radioterapijom. Ovaj oblik tretmana rezultira u statistički značajnom poboljšanju sveukupnog preživljenja i preživljenja bez relapsa bolesti u usporedbi s bilo kojim od modaliteta korištenih samostalno.[84,85]

Randomizirane studje pokazuju dulje preživljenje u pacijenata s neresektabilnim sadijem III bolesti kada su tretirani sa konkomitantnom umjesto sa sekvencionalnom, na platini temeljenoj kemoterapiji i radioterapiji. [86,87]

U studiji od onkološke grupe za radioterapiju (RCOG) su uspoređivali cisplatinu/vinblastin, davane nakon ili tijekom radioterapije. Konkomitantna grupa je imala bolji medijan preživljenja kao i sveukupno preživljenje(17% naspram 14,6% i 21% naspram 12%)[88]

Protokoli kemoterapije koji su se proučavali u kombinaciji s radioterapijom koristili su cisplatinu/vinblastin i cisplatinu/etopozid(5-godišnje preživljenje od 15%)[86]

U starijih pacijenata ili onih s komorbiditetima i kontraindikacijama za cisplatinu, tjedna karboplatina/paclitaxel je opcija, što je temeljeno na fazi II studije koja je pokazala medijan preživljenja od 16.7 mjeseci .[89]

Konsolidacijska kemoterapija nakon kemoradioterapije se izvorno pokazala korisnom u fazi II studije, sa docetaxelom nakon kemoradioterapije sa cisplatinom/etopozidom pokazujući medijan preživljenja od 26 mjeseci i petogodišnje preživljenja od 29%. Ovaj tretman nije pokazao poboljšanje u preživljenju u fazi III istraživanja te je iskazao preveliku toksičnost, te stoga se više ne preporuča u tretmanima izvan kliničkih studija. [90]

U fazi III studije na 610 pacijenata, tretman s kombinacijom cisplatine etopozida i radioterapije je pokazao značajno poboljšanje sveukupnog preživljenja. Istraživači su zaključili da taj tretman bi trebao biti standard među pacijentima sa stadijem III karcinoma pluća[91]

Velika količina neuspjeha lokoregionalne kontrole bolesti s kemoradioterapijom je dovela do studija korištenja kemoradioterapije nakon operacije.

Nekontrolirane studije u fazi II su ukazale na moguću dobit u preživljenju ovim pristupom, ali faza III studija je pokazala samo neznačajan boljitak u petogodišnjem preživljenju(27% naspram 20%) bez obzira na poboljšanje u preživljenju bez progresije. Postoperativna smrtnost je bila viša među onim pacijentima koji su bili tretirani kirurškom resekcijom.[92]

Europska organizacija za istraživanje i tretiranje raka(EORTC) je provela studiju u kojoj nije uspjela dokazati nikakvu dobit resekcije naspram radioterapije nakon neoadjuvantne terapije kod pacijenata u stadiju IIIA(N2) bolesti.[93]

U maloj studiji pacijenti koji su bili s negativnim limfnim čvorovima s T3 ili T4 nemikrocelularnim karcinomom pluća, su pokazali bolje preživljenje nakon neoadjuvantne kemoradioterapije.[94]

9.6.Molekularno usmjerene terapije

Sa sve većim razumijevanjem molekularnih abnormalnosti u karcinomu pluća, istraživanja su se najviše fokusirala na identificiranje molekularnih meta i korištenjem tog znanja za razvoj terapija usmjerenih na te molekule.

Mogućnost pronalaska mutacije koja je podložna molekularno usmjerenoj terapiji povlači sve više testiranja na mutacije. Međutim vjerovatnost određene mutacije također ovisi i o histološkom podtipu raka. Posljedično, histološko testiranje bi trebalo prethoditi molekularnom. [95]

Jedna takva abnormalnost, uobičajena u nemikrocelularnom karcinomu je pretjerana ekspresija receptora za epidermalni faktor rasta(EGFR). Karcinomi koji ga pretjerano eksprimiraju su se pokazali da imaju veću rezistenciju na kemoterapiju, povećan metastatski potencijal i lošije prognoze.[96]

Stimulacija EGFR signalnog puta vodi do povećane autofosforilacije tirozin kinaze povezane sa EGFR. To vodi do niza unutarstaničnih događanja koji kulminiraju do povećanog rasta, mitotskog i metastatskog potencijala i povećane angiogeneze u tumoru.[97]

Rosell i sur. su procjenjivali isplativost screeninga na EGFR mutacije u pacijenata sa uznapredovalim NSCLC. [98]

EGFR mutacije su pronađene u 350 od 2105 pacijenata (16.6%). Mutacije su bile češće kod žena (69.7%), pacijenata koji nisu nikad pušili (66.6%), i onih sa adenokarcinomom (80,9%). Ti istraživači su ustanovili da screening pacijenata sa karcinomom pluća za EGFR mutaciju je isplativ i može imati bitnu ulogu u odlukama o tretmanu. [98]

Smjernice NCCN ukazuju da EGFR mutacije su prisutne u adenokarcinomama u otprilike 10% sveukupne zapadne populacije i do 50% u azijskih pacijenata te da je EGFR mutacija češća u nepušača, žena i nemucinoznih tipova raka. U skvamoznim tipovima raka, međutim uočena incidencija EGFR mutacija je 2,7% i prava incidencija može se voditi kao manja od 3,6% - pre niska da bi se opravdalo rutinsko testiranje svih tumorskih uzoraka.[95]

9.6.1. Gefetinib

Gefitinib predstavlja klasu inhibitora tirozin kinaze EGFR-a koji djeluju intracelularno kako bi blokirali aktivaciju EGFR puta.[99]

Odobrenje za liječenje NSCLC je temeljeno na studiji koja je pokazala sveukupan odgovor na terapiju od 50% sa medijanom trajanja odgovora od 6 mjeseci. [100]

Navedena studija je podržana analizom IPASS studije koja je analizirala gefitinib naspram carboplatina/paclitaxel kao prvu liniju terapije. Podskupina pacijenata 186 od 1217 (15%) koji su bili pozitivni na EGFR mutacije su bili tretirani gefitinibom. Studija je pokazala sveukupan odgovor na terapiju od 67% i medijan trajanja odgovora od 9.6 mjeseci u pacijenata tretiranih gefitinibom dok je .druga skupina imala 41% sveukupnog odgovora na terapiju i trajanje odgovora od 5.5 mjeseci. Srednje vrijeme bez progresije je bilo 10.8 mjeseci u grupi sa gefitinibom dok je kod grupe tretirane sa carboplatinom/paclitaxelom bila 5.4 mjeseci[101]

9.6.2. Erlotinib

Erlotinib je pokazao poboljšan odgovor na terapiju od 8% naspram placeba <1% i sveukupno preživljenje od 6.7 mjeseci naspram 4.6 mjeseci.

Kao i sa gefetinibom nije pokazana dobit kada se koristio u kombinaciji s kemoterapijom, te je pokazan bolji odgovor kod ženskog spola, azijata, nepušača, posebice onih s histološkim tipom adenokarcinoma. [102,103]

9.6.3. Bevacizumab

ECOG studija je pokazala da dodavanje agensa protiv angiogeneze bevacizumaba u standardnu prvu liniju kemoterapije sa carboplatinom-paclitaxelom je rezultirala u značajnom produljenju preživljenja. Bevacizumab se nastavio koristiti kod pacijenata koji su odgovarali na 4-6 ciklusa kemoterapije. Medijan preživljenja se povećao na 12.3 sa 10.3 mjeseca i imao odgovor na kemoterapiju 35% naspram 15% u usporedbi sa samom kemoterapijom.

Pacijenti sa skvamoznom etiologijom, moždanim metastazama, klinički značajnom hemoptizom i ECOG statusom performansa većim od 1 su bili isključeni.

Bez obzira na moguće rijetke hemoraške komplikacije, i smrti povezane s tretmanom, bevacizumab je odobren za korištenje u kombinaciji s kemoterapijom.[104]

9.6.4. Crizotinib

Crizotinib je odobren za liječenje na NSCLC koji su pozitivni na kinazu anaplastičnog limfoma(ALK). Kromosomsko rearanžiranje ALK se pojavljuje na oko 5% slučajeva NSCLC.[105]

Medijan preživljenja bez progresije je duži sa crizotinibom (7.7 mj.) nego sa kemoterapijom(3.0 mj.).Odgovor na terapiju sa crizotinibom je bio 65%. Sveukupno preživljenje je bilo slično u obje grupe.[106,107]

Indikacija crizotiniba se 2016. proširila na pacijente s metastatskim tumorima koji imaju mutaciju POS-1 gena. Studija je pokazala da je crizotinib pokazao značajnu antitumorsku aktivnost u ovoj skupini bolesnika s objektivnim odgovorom na terapiju od 66% od strane radiologa neovisnih o studiji. Bio je jedan potpuni odgovor i 32 parcijalna odgovora na terapiju. Medijan trajanja odgovora je bio 18.3 mjeseca .[108]

9.6.7. Afatinib

Odobren je za prvu liniju terapije pacijenata s metastatskim NSCLC čiji tumori imaju delecije 19. egzona ili mutacije 21. egzona (L858R).[109,110] Lijek je odobren jer je pokazao kod pacijenata poboljšanje preživljenja bez progresije od 11.1 mjeseci naspram 6.9 mjeseci u odnosu na koje su tretirani sa pemetrexedom/cisplatinom [109,110]

U usporedbi s erlotinibom, afatinib je pokazao značajno usporenje progresije karcinoma pluća od 18%.Također je bilo poboljšanje sveukupnom preživljenju, smanjivši rizik od smrti za 19%.[111]

9.7. Inhibitori programirane stanične smrti 1

Inhibitori zaustavnih točaka imunološkog sustava poput PD-1 inhibitora su dobili na važnosti u terapiji raka. PD-1 eksprimiran na površini aktiviranih CD8+ T stanica i tumora koji eksprimiraju PD-1 ligand(PDL-1). On može inaktivirati T-stanice i time izbjeći njihov napad. PD-1 inhibitori se vežu za PD-1, prevenirajući interakciju s PD-1 ligandom a ujedno ne inaktivirajući T stanice, kako bi T stanice održale njihovu mogućnost napada na stanice raka. [112]

9.7.1. Nivolumab

Nivolumab je odobren za liječenje nemikrocelularnog karcinoma skvamoznog histološkog tipa.

Nivloumab je monoklonsko protutijelo koje djeluje kao inhibitor PD-1. To je prva imunoterapija odobrena za nemikrocelularni karcinom pluća. Trenutne smjernice preporučuju korištenje nivolumaba kao opciju tretmana kod pacijenata sa skvamoznim tipom raka koji je progredirao na prvoj liniji kemoterapije.[113] Pacijenti na nivolumabu su živjeli 3.2 mjeseca dulje nego oni koji su primali docetaxel. [114]

U ranoj fazi I odgovor na terapiju bio je 17%. Medijan preživljenja je bio 14.9 mjeseci. Među pacijentima koji su odgovarali na kemoterapiju odgovor je bio trajniji - 24% preživjelih nakon 24 mjeseca. Toksičnost koja je limitirala dozu je bio pneumonitis koji je bio uzrok 3 smrti.[115] FDA je nedavno odobrila proširenje indikacije za neskvamoznu etiologiju.

9.7.2. Pembrolizumab

Drugi PD-1 inhibitor pembrolizumab je pokazao 20% odgovor na terapiju kod pacijenata koji su bili prvo tretirani kemoterapijom i kod onih koji nisu bili tretirani uopće. Sveukupan odgovor na terapiju je bio puno viši kod onih koji su imali visoku ekspresiju PD-L-1 na NSCLC(45.2%). Medijan trajanja odgovora je bio više od godinu dana kod svih koji su odgovarali na terapiju bez obzira na stupanj PD-L1 ekspresije (12.5 mj), 9.3 mjeseca kod pacijenata koji su bili već tretirani te 16.2 mjeseca(ili više) kod pacijenata koji su bili netretirani.[116]

10. Preporuke liječenja po stadijima

10.1. Stadij IA/IB (T1aN0M0 , T1bN0M0, T2aN0M0)

Kirurško liječenje je tretman izbora za stadij I NSCLC.

Pažljiva procjena rezidualne plućne rezerve bi se trebala izvesti kao dio kirurškog planiranja. Iako se lobektomija obično smatra optimalnom procedurom, pacijenti s ograničenom plućnom rezervom se mogu razmatrati za ograničeniju intervenciju u smislu segmentalne ili wedge resekcije. Rizik od lokalne rekurencije bolesti je veći s ograničenom resekcijom, ali nije prijavljen neželjen učinak na sveukupno preživljenje u retrospektivnoj studiji od Video-asistirana torakoskopska kirurgija(VATS) se može koristiti za kiruršku resekciju. VATS nudi naizgled sličnu resekcijsku mogućnost i smanjen postoperativni morbiditet.

Pacijenti s nedovoljnom plućnom rezervom mogu biti tretirani s radioterapijom samostalno u kurativne svrhe. Retrospektivni podaci pokazuju petogodišnje preživljenje od 10-25% s radioterapijom samom u ovoj situaciji. Odabrani pacijenti mogu biti kandidati za stereotaktičku radioterapiju tijela ili radiofrekventnu ablaciju za izolirane lezije.[118]

Adjuvantna kemoterapija je detaljno istražena za NSCLC.[119]

Meta analiza je zaključila da adjuvantna terapija temeljena na cisplatini je poboljšala preživljenje u reseciranim stadijima IB, II, i III NSCLC. Apsolutni dobitak u preživljenju je bio 6.9%, ali prilikom podanalize, dobit kod stadija IB nije bio statistički značajan. Nije bilo utjecaja dobi, spola, histološkog tipa ili operacije. Studija CALGB 9633 je uspoređivala randomizirane pacijente u stadiju IB koji su bili tretirani s 4 ciklusa carboplatina-paclitaxel naspram opservacije. [120]

Ova studija je inicijalno pokazala poboljšanje sveukupnog preživljenja od 4 godine(71% naspram 59%), ali dugoročno praćenje do 74 mjeseca nije pokazalo promjenu u sveukupnom preživljenju, osim kod pacijenata čija je veličina tumora bila iznad 4 cm.[120]

Ovo je bilo u kontrastu s rezultatima kanadske studije koja je pokazala značajno poboljšano 5-godišnje preživljenje za stadije IB i II kod pacijenata tretiranih s cisplatinom-vinorelbinom u 4 ciklusa. Pacijenti s reseciranim stadijem IB bi stoga trebali biti savjetovani o rizicima i dobitima adjuvantne kemoterapije i imati ponuđenu dvojnu terapiju temeljenu na platini, preferirajući cisplatinu, ili opservaciju. [121]

10.2. Stadij IIA/IIB (T2bN0M0, T1aN1M0, T1bN1M0, T1bN1M0, T2aN1M0, T2bN1M0, T3N1M0)

Kirurška resekcija je tretman izbora za stadij II NSCLC, osim za one pacijente koji nisu kirurški kandidati zbog komorbiditeta ili male plućne rezerve. [122]

Pacijenti s reseciranim stadijem II bolesti su kandidati za adjuvantnu terapiju temeljenu na platini i trebali bi proći 4 ciklusa te terapije.

10.3. Stadij IIIA (T1aN2M0, T1bN2M0, T2aN2M0, T3N1M0, T3N2M0, T4N1M0)

Tretiranje stadija IIIA NSCLC je poprilično kontroverzno. Kirurška resekcija, kemoterapija, radioterapija ili kombinacija bilo kojeg od navedenih modaliteta je optimalan izbor, ovisno o kliničkoj situaciji. Sveukupno 5-godišnje preživljenje u stadiju III a iznosi 10-15%, s obzirom na to da su mogućnosti resekcije slabe i jako malo pacijenata (5-10%) postiže dugoročnu dobit sa samom radioterapijom. Posljedično stadij IIIA je područje aktivnog istraživanja.[123]

Pacijenti koji imaju zahvaćene medijastinalne limfne čvorove(N2 i N3) imaju slabe rezultate od kirurgije i trebali bi se sagledati u vidu definitivne kemoradioterapije. Kombinacije temeljene na cisplatini(npr. uz etopozid) se preferiraju, s karboplatinom kao prihvatljivom alternativom u pacijenata s kontraindikacijama na cisplatinu.[124]

Velika randomizirana studija od strane Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (EORTC) je usporedila kirurgiju naspram radioterapije nakon neoadjuvantne kemoterapije i pokazala da nema značajne razlike između dvaju pristupa u stadiju IIIA, N2 bolesti. Neoadjuvantna kemoterapija praćena kirurgijom može se razmatrati kod mlađih pacijenata sa stadijem IIIA bolesti koji imaju dobar status performansa. [124]

Pacijenti sa stadijem III(T3-4, N1) bolesti sulcusa superiora se obično tretiraju sa neoadjuvantnom kemoterapijom, a zatim kirurškom resekcijom. Dvogodišnje preživljenje u ovoj grupi je bilo 50%-70%.[125]

Pacijenti sa stadijem IIIA(T3,N1) bolesti koji su kandidati za kiruršku resekciju bi trebali imati opciju adjuvantne kemoterapije nakon definitivne kirurške resekcije, temeljene na rezultatima internacionalne adjuvantne studije za pluća(IALT) i meta analize adjuvantne kemoterapije. Ovim pacijentima bi također trebala biti izvršena disekcija medijastinalnih

limfnih čvorova. U pacijenata s pozitivnim rubovima, radioterapija bi se trebala uzet u obzir sa kemoterapijom. [126]

Neke studije su pokazale dobit u preživljenju bez povrata bolesti i sveukupnom preživljenju s neoadjuvantnom kemoterapijom temeljenoj na cisplatini za stadij IIIA NSCLC. Ovaj pristup bi se također trebao razmotriti kod prije definitivne kemoradioterapije. [127]

10.4. Stadij IIIB (T1aN3M0, T1bN3M0, T2aN3M0, T2bN3M0, T3N3M0, T4N2M0, T4N3M0)

Pacijenti sa satelitnim lezijama(T4 N0-1) bi trebali biti podvrgnuti kirurškoj resekciji ako je moguća, praćenom s adjuvantnom kemoterapijom. Svi drugi pacijenti sa stadijem IIIB bolesti obično nisu kandidati za kiruršku resekciju i obično se tretiraju kemoterapijom, kombiniranom kemoradioterapijom i radioterapijom samom, ovisno o proširenosti bolesti, zahvaćenim mjestima i performans statusu pacijenta. Pacijenti koji imaju maligni pleuralni izljev nisu kandidati za radioterapiju i tretiraju se kao stadij IV.[128]

NVALT3 studija je ustanovila da kemoterapija carboplatinom-paclitaxelom ili cisplatinom gemcitabinom u pacijenata starijih od 70 godina nije uzrokovala pad kvalitete života.[129]

Meta analiza 19 randomiziranih studija kombinirane kemoradioterapije otkrila je 10% smanjenje rizika smrti kod kombiniranih modaliteta naspram radioterapije same. Čini se da u prikladnih kandidata(sa dobrim performans statusom) kemoterapija dana konkomitantno s radioterapijom rezultira u boljem preživljenju u usporedbi s kemoterapijom prije radioterapije. [130]

Pacijenti sa stadijem IIIB NSCLC i slabim performans statusom nisu dobri kandidati za kemoterapiju ili za kombinirane modalitete. Ovi pacijenti mogu imati dobit od radioterapije same u svrhu palijacije simptoma kratkoće daha, kašlja i hemoptize. Pacijenti s invazivnom opstrukcijom dišnih puteva mogu biti kandidati za palijativnu endobronhalnu kiretažu ili stentiranje u svrhu smanjenja opstruktivne atelektaze i dispneje. [131]

10.5. Stadij IV (bilo koji T,bBilo koji M1a, bilo koji N,M1B)

Pacijenti s uznapredovalim NSCLC bi trebali ići na procjenu prisutnosti udaljenih metastaza. Pacijenti sa solitarnim moždanim lezijama mogu imati dobit od kirurške resekcije ili stereotaktičke radiokirurgije, ukoliko im je primarna bolest dobro kontrolirana. [132]

U manjoj studiji pacijenata s izoliranim metastazama raka pluća tretiranih kirurškom resekcijom u usporedbi s neoperativnim tretmanom imali su bolje petogodišnje preživljenje (34% naspram 0%)[133]

Pacijenti s dobrim performans statusom bi trebali imati ponuđenu kemoterapiju temeljenu na platini. Stariji pacijenti (>70 godina) ili oni s kontraindikacijama mogu biti tretirani s protokolom temeljenim na carboplatini, poput carboplatina-paclitaxel.

Mlađi pacijenti(<70 godina) sa neskvamoznom histologijom mogu biti kandidati za tretman s cisplatinom-pemetrexed koje izgleda da je nešto bolja naspram kombinacije cisplatine-

gemcitabina.[134]

Pacijenti sa neskvamoznom histologijom, bez prisutnosti metastaza i bez hemoptiza mogu biti kandidati za tretman bevacizumabom, koji se proučavao u kombinaciji sa carboplatinom-paclitaxelom i cisplatinom-gemcitabinom. [135]

Male molekule EGFR TKI poput gefetiniba i erlotiniba mogu stvarati dobit kod nepušača s adenokarcinomima, posebice bronhoalveolarnih karcinoma, a žene azijskog porijekla imaju veću vjerojatnost da će imati koristi. U takvih pacijenata je korisno odrediti EGFR mutacije i koristiti te agense kao prvu liniju.[95]

Pacijenti sa ECOG/Zubrod bodovima performansa većim od 2 bi se trebali razmatrati za palijativno liječenje, fokusirano na kontrolu simptoma. [39]

Američko društvo kliničke onkologije (ASCO) ima navedene smjernice za kemoterapiju za stadij IV bolesti i uključuje sljedeće preporuke:[136]

- Kombinacija 2 citotoksična agensa temeljena na platini za pacijente sa statusom performansa 0 ili 1
- Monoterapija citotoksičnog agensa za pacijente s perf. statusom 2
- Gefetinib za pacijente sa EGFR mutacijom
- Citotoksična terapija za pacijente bez EGFR mutacije
- Bevacizumab bi se trebao davati sa carboplatinom-paclitaxelom u većini situacija
- Cetuximab s cisplatinom-vinorelbinom za pacijente koji su EGFR pozitivni
- Prestati s prvom linijom kemoterapije kad bolest progredira ili nakon 4 ciklusa u pacijenata kod kojih je bolest stabilna ali ne reagira na tretman
- Dualna terapija citotoksičnih agensa se ne bi trebala davati u više od 6 ciklusa
- Za pacijente sa stabilnom bolešću ili odgovorom nakon 4 ciklusa, izravan tretman s alternativnom monoterapijom (npr. pemetrexed kod pacijenata sa neskvamoznom histologijom, ili docetaxel u neselekcioniranih pacijenata) se treba razmotriti
- Pauza od citotoksične kemoterapije nakon fiksnog tijeka je prihvatljiva s inicijacijom druge linije nakon progresije bolesti
- Druga linija terapije: docetaxel, erlotinib, gefitinib, pemetrexed
- Treća linija kemoterapije: erlotinib u slučaju da niti erlotinib ni gefitinib nisu bili administrirani prethodno.

11. Primjeri kemoterapija po stadijima

11.1. Stadij I ili II NSCLC

Sa kemoterepijom u stadijim I ili II NSCLC, cilj je proći 4 ciklusa kemoterapije.

Primjer prihvatljive adjuvantne kemoterapije:

- Cisplatina 50 mg/m2 intravenski 1. i 8. Dan uz vinorelbin 25 mg\m2 intravenski 1. i 8. 15, i 22,. dana, svakih 28 dana. [137]
- Cisplatina 100 mg/m2 intravenski 1. dan uz etopozid 100 mg/m2 intravenski 1. do 3. dana, svakih 28 dana. [137]
- Cisplatina 80 mg\m2 intravenski 1., 22., 43. i 64. dana uz vinblastin 4 mg/m2 intravenski 1., 8., 15., 29. dana a zatim svaka dva tjedna nakon 43. dana do završetka cisplatine, svaki 21 dan. [137]
- Cisplatina 75mg/m2 intravenski 1. dan uz pemetrexed 500 mg/m2 intravenski 1. dan, svaki 21 dan (za neskvamozne tipove raka). [138]

Pacijenti sa komorbiditetima ili pacijenti koji ne mogu tolerirati cisplatinu mogu alternativno koristiti slijedeći tretman:

- Karboplatina AUC 6 intravenski 1. dan uz pacllitaxel 200 mg/m2 intravenski 1. dan, svaki 21 dan. [139]

Kalkulacija AUC doze za karboplatinu [Calvertova formula]

GFR = spol * ((140 - godine) / (Serumski kreatinin)) * (Težina / 72)

Doza karboplatine = Ciljani AUC * (GFR+25)

11.2. Stadij IIIA/IIIB

Preporuke tretmana uključuju istovremeno korištenje kemoterapije i radioterapije. Kemoterapija i radioterapija mogu biti administrirane jedna za drugom(sekvencionirano) ukoliko je potrebno. Odabrani pacijenti posebice oni u stadiju IIIA mogu biti kadidati za kirurško liječenje, ti pacijenti mogu primiti samo kemoterapiju, kemoterapiju sa zračenjem prje kirurške resekcije, stadij IIIA,IIIB se obično tretira sa kombinacijom kemoterapije i radioterapije ako pacijent nije kirurški kandidat. Kemoterapiju i zračenje se obično preferira dati u istom periodu dok u lošem stanju bolesnika ove terapije se mogu dati jedna za drugom. Odluka da li bi se pacijent trebao tretirati sa kemoradioterapijom,radioterapijom naspram operacije, indvidualno bi trebala biti donešena u multidisciplinarnom timu koji uključuje citologa, radiologa, specijalista nuklearne medicine, onkologa, pulmologa, patologa i torakalnog kirurga.[140]

Primjer prihvatljivog tretmana kemoterapije za korištenje u konkomitantnoj kemoterapiji/radioterapiji je sljedeći:

- Cisplatina 100 mg/m2 intravenski 1. i 29. dana uz vinblastin 5 mg/m2/tjedno intravenski tijekom 5 tjedana. [140]

Primjer sekvencijskog tretmana kemoterapije-radioterapije:

- Cisplatina 100 mg/m2 intravenski 1. i 29. dan uz vinblastin 5 mg/m2 tjedno intravenski 1.,8.,15.,22., 29. dana uz prateću radio terapiju. [140]

- Carboplatina AUC 6 intravenski 1. dan uz paclitaxel 200 mg/m2 intravenski prvog dana svaki 21 dan tijekom dva ciklusa uz prateću radioterapiju. [140]

11.3. Stadij IV ili povrat bolesti

11.3.1. Prva linija kemoterapije

Pacijenti sa metastatskom bolešću (stadij IV) ili rekurentnom bolešću nakon primarne terapije (operacija i/ili radioterapija) trebali bi se razmatrati za kemoterapiju u svrhu poboljšanja kvalitete života, palijacije simptoma i produženja sveukupnog preživljenja. [140]

Cilj je tretirati u četiri do šest ciklusa osim ako nije drugačije specificirano.

Primjer kemoterapijskih protokola, uključujući platinu:

- Cisplatina 75 mg/m2 intravenski 1. dan uz paclitaxel 175 mg/m2 intravenski 1. dana, svaki 21 dan. [141]

- Cisplatina 100 mg/m2 intravenski 1. dan uz gemcitabin 1000 mg/m2 intravenski 1. , 8. i 15. dana, svakih 28 dana. [141]

- Cisplatina 75 mg/m2 intravenski 1. dana uz docetaxel 75 mg/m2 intravenski 1. dana, svaki 21 dan. [141]

- Carboplatina AUC 6 intravenski 1. dan uz paclitaxel 175-225 mg/m2 intravenski 1. dana, svaki 21 dan. [141]

Primjer prve linije kemoterapije za metastatski nemikrocelularni skvamozni tip karcinom:

- Paclitaxel protein bound 100 mg/m2 intravenski 1., 8., i 15. dana, svaki 21 dan. uz karboplatinu AUC 6 intravenski 1. dan. [142]

Primjer tretmana temeljenog na Bevacizumabu kod pacijenata koji ispunjaju preduvjete (neskvamozna histologija, tretiranje moždanih metastaza, bez povijesti hemoptize):

- Karboplatina AUC 6 intravenski 1. dan uz paclitaxel 200 mg/m2 intravenski 1. dan uz bevacizumab 15 mg/kg intravenski 1. dan, svaki 21 dan (nastaviti sa bevacizumabom svaki 21 dan nakon što se 4-6 ciklusa završe, nastaviti do progresije bolesti.[143]

- Cisplatina 80 mg/m2 intravenski 1. dan uz gemcitabin 1250 mg/m2 intravenski 1. i 8. dan uz bevacizumab 7.5-15 mg/kg intravenski 1. dan svaki 21 dan (nastaviti sa bevacizumabom svaki 21 dan nakon što se 4-6 ciklusa završe, nastaviti do progresije bolesti. [143]

Primjer tretmana temeljenog na pemetrexedu u pacijenata koji ispunjaju uvjete zaprimjenu(neskvamozni tip raka):

- Karboplatina AUC 5 intravenski 1. dan uz pemetrexed 500 mg/m2 intravenski 1. dan, svaki 21 dan (uz nadomjeske folata i vitamina B12, zajedno sa premedikacijom deksametazonom za pemetrexed) [144]

Erlotinib, afatinib, i gefitinib su odobreni od strane FDA za prvu liniju terapije metastatskog nemikrocelularnog karcinoma za one koji posjeduju delecije EGFR egzona 19 i mutacije egzona 21 (L858R) .

- Erlotinib 150 mg dnevno peroralno, do progresije bolesti. [137]
- Afatinib 40 mg dnevno peroralno, do progresije bolesti. [145]

- Gefitinib 250 mg dnevno peroralno, do progresije bolesti.[146]

Primjer tretmana za tumore pozitivne na kinazu anaplastičnog limfoma (ALK) u lokalno uznapredovalim ili metastaskim tumorima:

- Criznotinib 250 mg peroralno do progresije bolesti. promjene u doziranju na 200 mg mogu biti potrebne, ovisno o sigurnosti i toleranciji lijeka. smanjiti na 250 mg dnevno ukoliko je potrebna dodatna redukcija.[147]

Primjer tretmana za pacijente sa kontraindikacijom za karboplatinu ili cisplatinu:

- Gemcitabin 1100 mg/m2 intravenski 1. i 8. dan uz docetaxel 100 mg/m2 intravenski 8. dan svaki 21 dan. [148]

11.3.2. Druga linija kemoterapije

Druga linija kemoterapije za uznapredovalu ili rekurentnu bolest nakon progresije bolesti prateći prvu liniju terapije. Režimi druge linije su sljedeći:

- Nivolumab 3 mg/kg intravenski svaka 2 tjedna do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. [149]

- Pembrolizumab 2 mg/kg intravenski svaka 3 tjedna do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti kod tumora koji su PD-L1 pozitivni [150]

- Docetaxel 75 mg/m2 intravenski 1. dan svaki 21 dan (cilj je proći 4-6 ciklusa) [68] +/- ramucirumab 10 mg/kg intravenski [151]

- Erlotinib 150 mg peroralno dnevno za pacijente sa *EGFR* mutacijom ili amplifikacijom gena, do progresije bolesti [137]

Studija od Herbst i sur. potvrđuje da se bevacizumab i erlotinib ne bi smjeli koristiti zajedno za refrakterni ili rekurentni nemikrocelularni karcinom. Erlotinib se za sada koristi samostalno u drugoj i trećoj liniji kemoterapije kao standard. [152]

11.3.3. Treća linija kemoterapije

Treća linija kemoterapije se daje za uznapredovali ili rekurentni nemikrocelularni karcinom nakon progresije bolesti prilikom prve i druge linije kemoterapije. Opcije uključuju erlotinib i nivolumab.

- Erlotinib je indiciran za pacijente sa EGFR mutacijom ili amplifikacijom gena. Daje se u dozi od 150 mg peroralno dnevno do progresije bolesti.[137]

Nivolumab je indiciran za metastatski skvamozni i neskvamozni (uključujući i adenokarcinome) nemikrocelularni karcinom sa progresijom na ili nakon kemoterapije temeljene na platini.[153]

12. Rasprava

NSCLC je vrsta karcinoma koja se pokazala vrlo refrakternom na sve dostupne modalitete liječenja. Od početka rada gdje se navelo pušenje kao glavni rizični faktor koji zbog svojih kancerogenih spojeva mijenja strukturu DNK, te potiče razvoj raka i kako osobe koje su pušile imaju različit odgovor na terapiju sa pojedinim agensima, moramo imati na umu da je prevencija najvećeg faktora rizika jedino riješenje koje se nudi za sada.

Od modaliteta liječenja za sada imamo kemoterapiju, biološku, imunološku, radioterapiju i kirurgiju kao opciju

Svakoj od navedenih terapija je mana što nema mogućnost da djeluje na sve pacijente jednako. Odgovor na pojedine agense je makismalno 30%, izuzevši kirurgiju kao potencijalno kurativnu u odgovarajućim prilikama. To znači da velika većina osoba ima parcijalan ili slabiji odgovor na terapiju. Razlog tome je velika hetereogenost tumora u kojem postoje različiti enzimi koji razgrađuju agense, ili manjak receptora/liganada na koje bi djelovala terapija. Također kod osoba koje odgovaraju na terapiju neminovno dolazi do prestanka odgovora s vremenom, što također pokazuje kako tumor razvija nove mehanizme preživljavanja, indukcijom novih enzima ili prilagodbom receptora kojim bi se spriječilo njegovo propadanje, također samim uništavanjem tumora koji reagira na terapiju ostavljamo one tumorske stanice koje slabo reagiraju terapiju te imaju mogućnost budućeg rasta u citotoksičnom okolišu.

Navedeni problemi ukazuju na to da i dalje nemamo efektivnu mogućnost liječenja raka te da terapija koju znamo danas će se morati još mjenjati. Smjer kojim ide razvoj lijekova za tretiranje tumora je prema individualnoj terapiji, da za svaki rak postoji posebna paleta terapije prema karakteristikama raka na receptorskoj, metaboličkoj, epigentskoj i genetskoj razini. Navedeni oblici liječenja su pokazali obećavajuće rezultate, ali je potrebno još puno istraživanja molekularnih mehanizama ne bi li se isprofilirao rak na svim razinama navedenih funkcija i otkrile slabe točke na koje bi terapija mogla efektivno djelovati i time zalječiti, ako ne i izliječiti bolest.

Također trebalo bi razmatrati nastanak raka u samoj genetskoj podložnosti osoba nastanku raka prilikom izloženosti raznim kancerogenima. Te bi osobe, sa genetskom podložnošću za neadekvatnu razgradnjju kancerogena u budućnosti valjalo savjetovati dodatno da su pod

povećanim rizikom od nastanka karcinoma naspram opće populacije u jednakim uvjetima nezdravog ponašanja.

13. Zaključci

Karcinom pluća je vodeći uzrok smrti širom svijeta i jedina šansa za izliječenje ovog tipa raka je kirurška resekcija.

To je pretežito zato što je nekoliko faktora uključeno u razvoj i progresiju raka, a do današnjeg dana dijagnostičke metode koje bi omogućile ranu i efikasnu detekciju nisu dostatne.

Iako se količina saznanja o raku pluća akumulirala dramatično tijekom posljednjih nekoliko godina, i dalje ne postoji baza podataka koja se specifično fokusira na molekularnu biologiju raka pluća.

U ovom radu smo obuhvatili neke važne faktore koji pridonose razvoju raka pluća koji nam zapravo govore o tome da postoje mutacije proteina koje uzrokuju abnormalnu funkciju stanice naspram zdravog tkiva.

Također smo objasnili razne modalitete liječenja i njihovu efikasnost.

Sveukupno svi ovi podaci su bitni za razumijevanje prirode bolesti iza ovog tipa raka i za razumijevanje da u podlozi stoje abnormalne funkcije proteina, mRNA i epigenetičke promjene koje će postati temelj budućih istraživanja čiji bi ultimativni cilj bio individualna terapija u svrhu izlječenja raka. Dok individualna terapija ne bude u potpunosti dostupna svima, rak pluća će ostati pošast koja neumjereno krade milijune života. Današnja podjela raka nije efektivna, i sama podjela NSCLC na adenokarcinom, skvamozni karcinom i karcinom velikih stanica uopće nije bitna s obzirom da bilo koji tip od ova tri raka između dvije osobe različiti s obzirom na ekspresiju gore navedenih faktora. Zbog toga je nemoguće da današnjih nekolicinu lijekova dostupnih u terapiji NSCLC bude efektivno dulje od nekoliko mjeseci uz mutagenost raka kao dodatni faktor neuspjeha terapije. Tako da do današnjeg dana, jedino efektivno rješenje ostaje prevencija.A sa strane kurative možemo reći da je karcinom pluća, poput raka gušterače ili raka mozga, jedan veliki neuspjeh u medicini koji zahtjeva da se ulaže što više novca u daljnja istraživanja genetike raka, koja su jedino potencijalno rješenje ove teške bolesti u budućnosti.

14. Sažetak

Karcinom pluća je trenutno rangiran kao vodeći uzrok smrti povezan sa rakom kod muškaraca i žena. Rak većinom započne rast u epitelnom tkivu bronha.

Karcinom pluća je obično podjeljen na dva glavna tipa, mikrocelularni karcinom(SCLC) i nemikrocelularni karcinom(NSCLC). SCLC je agresivan oblik raka i vrlo je povezan sa pušenjem duhana. Većina slučajeva raka pluća su NSCLC koji su podjeljeni u tri kategorije: skvamozni karcinom, adenokarcinom i karcinom velikih stanica.

Aktivno i pasivno pušenje su daleko vodeći faktori rizika za razvoj raka pluća. Tvari poput radona i azbesta također povećavaju rizik od raka pluća. Kronićne plućne bolesti su također implicirane kao faktor rizika za razvoj raka.

Simptomi u uznapredovalom stadiju uključuju kroničan kašalj, hemoptizu, bol u prsima, rekurentnu pneumoniju ili bronhitis.

Uobičajene metode detekcije raka su rentgenske snimke pluća, CT sken, bronhoskopija i citologija sputima i patohistološka potvrda.

Biopsija tkiva se pregledava od strane patologa u svrhu evaluacije bioptata. Kod NSCLC se koristi TNM sustav koji određuje stupanj bolesti ovisno o uključenosti limfnih čvorova, i proširenju raka.

Alteracije u Ras,Myc,TP53 i EGFR su implicirane u razvoju raka pluća.

Tretiranje raka pluća uključuje kirurgiju, kemoterapiju i radioterapiju.

15. Summary

Lung cancer currently ist he leading cause of cancer related death in both sexes. Most lung cancers start growing in epithelial cells lining the bronchial lumen.

Lung cancer is divided into two main groups:

Small cell lung cancer (SCLC)

Non-small cell lung cancer (NSCLC).

SCLC tends to be an aggressive cancer and is highly associated with tobacco smoking.

The majority of lung cancers are NSCLC which are again subdivided into three categories: squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and giant lung cell carcinoma.

Smoking and second-hand smoke are the leading risk factors for development of lung cancer. Lung cancer risk is higher if there is positive familiy history of diagnosed relative with lung cancer. Substances such as radon and asbestos also increase lung cancer risk. Chronic lung diseases have also been implicated through inflammation mediation as a lung cancer risk.

Advanced stage lung cancer symptoms are ususally one of following: persistent cough, hemoptysis, chest pain, voice change, recurrent pneumonia or bronchitis.

Common methods for detectiom are chest x-ray, chest CT scan, bronchoscopy, and sputum cytology.

A tissue biopsy of the lung is examined by a pathologist in order to bring definitive diagnosis .NSCLC uses the T/N/M staging system which assigns a degree of severity based on size, lymph node involvement, and spread of the cancer. SCLC is diagnosed as either limited or extensive depending on the spread of the cancer.

Many genetic, and epigenetic changes occur in cancer. Alterations in Ras, Myc, Rb, TP53, and EGFR have been implicated in the development of lung cancer.

Lung cancer treatments include modalities such as
surgery, chemotherapy and radiation therapy.

16. Literatura:

1. 6- Rosen G. *A History of Public Health: Expanded Edition*. Baltimore, MD.: The Johns Hopkins University Press; 1993.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. American Cancer Society. Available at http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf. Pristupljeno: Svibanj, 2016.
3. 131. The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke, Second edition By Alan Rodgman, Thomas A. Perfetti
4. http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/substances/asbestos/asbestos-fact-sheet
5. National Research Council, Committee on Health Risks of Exposure to Radon, Board on Radiation Effects Research, Commission on Life Sciences. *Health effects of exposure to radon (BEIR VI)*. Washington, DC.: National Academy Press.; 1999.
6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19417670
7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2007940/
8. Ito H, Matsuo K, Tanaka H, et al. Nonfilter and filter cigarette consumption and the incidence of lung cancer by histological type in Japan and the United States: analysis of 30-year data from population-based cancer registries. *Int J Cancer*. 2011 Apr 15. 128(8):1918-28.
9. http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1513/pats.200809-107LC#.V1kf7BWLS70
10. Hirschler B. Scientists Find Lung Cancer Can Lie Hidden for 20 Years. Medscape Medical News. Available at http://www.medscape.com/viewarticle/833018. Pristupljeno: Svibanj, 2016.:
11. Zhang J, Fujimoto J, Zhang J, et al. Intratumor heterogeneity in localized lung adenocarcinomas delineated by multiregion sequencing. *Science*. 2014 Oct 10. 346(6206):256-9.
12. de Bruin EC, McGranahan N, Mitter R, et al. Spatial and temporal diversity in genomic instability processes defines lung cancer evolution. *Science*. 2014 Oct 10. 346(6206):251-6.
13. http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-what-is-non-small-cell-lung-cancer
14. http://cancergrace.org/lung/2010/07/09/basics-of-bac/
15. https://www.lungevity.org/about-lung-cancer/lung-cancer-101/types-of-lung-cancer/squamous-cell-lung-cancer
16. https://www.verywell.com/large-cell-carcinoma-of-the-lungs-2249356
17. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13982/ Pristupljeno: Svibanj, 2016.
18. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12856737 Pristupljeno: Svibanj, 2016.
19. http://emedicine.medscape.com/article/279960-overview#a4 Pristupljeno: Svibanj, 2016.
20. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9800795 Pristupljeno: Svibanj, 2016.
21. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17166999 Pristupljeno: Svibanj, 2016.
22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16800964 Pristupljeno: Svibanj, 2016.
23. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747086 Pristupljeno: Svibanj, 2016.
24. http://www.atsdr.cdc.gov/csem/csem.asp?csem=8&po=7 Pristupljeno: Svibanj, 2016.
25. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2121163/ Pristupljeno: Svibanj, 2016.
26. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2078131/ Pristupljeno: Svibanj, 2016.
27. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1637685/ Pristupljeno: Svibanj, 2016.
28. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3875302/ Pristupljeno: Svibanj, 2016.
29. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4129040/ Pristupljeno: Svibanj, 2016.
30. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4127595/ Pristupljeno: Svibanj, 2016.
31. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25130083 Pristupljeno: Svibanj, 2016.
32. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3709937/ Pristupljeno: Svibanj, 2016.
33. http://www.atcs.jp/pdf/2009_15_1/4.pdf Pristupljeno: Svibanj, 2016.
34. http://emedicine.medscape.com/article/2007813-overview Pristupljeno: Svibanj, 2016.
35. http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/lung-cancer/treatment/statistics-and-outlook-for-lung-cancer
36. [Guideline] Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris D, Alberts WM. Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May. 143(5 Suppl):7S-37S.
37. http://emedicine.medscape.com/article/2007153-overview Pristupljeno: Svibanj, 2016.
38. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jan 22. 350(4):351-60.
39. Greer JA, Jackson VA, Meier DE, Temel JS. Early integration of palliative care services with standard oncology care for patients with advanced cancer. *CA Cancer J Clin*. 2013 Sep. 63(5):349-63.
40. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19. 363(8):733-42.

41. Okada M, Nakayama H, Okumura S, et al. Multicenter analysis of high-resolution computed tomography and positron emission tomography/computed tomography findings to choose therapeutic strategies for clinical stage IA lung adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Jun. 141(6):1384-91. [Medline].
42. http://www.medscape.com/viewarticle/717072_7 Pristupljeno: Svibanj, 2016.
43. Ma Z, Dong A, Fan J, Cheng H. Does sleeve lobectomy concomitant with or without pulmonary artery reconstruction (double sleeve) have favorable results for non-small cell lung cancer compared with pneumonectomy? A meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 Jul. 32(1):20-8.
44. Kates M, Swanson S, Wisnivesky JP. Survival following lobectomy and limited resection for the treatment of stage I non-small cell lung cancer<=1 cm in size: a review of SEER data. *Chest*. 2011 Mar. 139(3):491-6.
45. Clinical Trials PDQ. Phase III Randomized Study of Lobectomy Versus Sublobar Resection in Patients With Small Peripheral Stage IA Non-Small Cell Lung Cancer. Available athttp://www.cancer.gov/clinicaltrials/CALGB-140503. Pristupljeno: Svibanj, 2016.
46. Yendamuri S, Sharma R, Demmy M, et al. Temporal trends in outcomes following sublobar and lobar resections for small (= 2 cm) non-small cell lung cancers--a Surveillance Epidemiology End Results database analysis. *J Surg Res*. 2013 Jul. 183(1):27-32.
47. Okami J, Ito Y, Higashiyama M, et al. Sublobar resection provides an equivalent survival after lobectomy in elderly patients with early lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2010 Nov. 90(5):1651-6
48. Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, et al. Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications. *Ann Thorac Surg*. 2008 Jan. 85(1):231-5; discussion 235-6.
49. [Guideline] National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer, v 5.2015. NCCN. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Pristupljeno: Svibanj, 2016..
50. Swanson SJ, Herndon JE 2nd, D'Amico TA, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802--a prospective, multi-institution feasibility study. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 1. 25(31):4993-7.
51. Darling GE, Allen MS, Decker PA, et al. Number of lymph nodes harvested from a mediastinal lymphadenectomy: results of the randomized, prospective American College of Surgeons Oncology Group Z0030 trial. *Chest*. 2011 May. 139(5):1124-9.
52. Yun YH, Kim YA, Min YH, et al. Health-Related Quality of Life in Disease-Free Survivors of Surgically Treated Lung Cancer Compared With the General Population. *Ann Surg*. 2012 Mar 30.
53. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15337036
54. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax*. 2001 Aug. 56(8):628-38. [Medline].
55. Strand TE, Brunsvig PF, Johannessen DC, et al. Potentially curative radiotherapy for non-small-cell lung cancer in Norway: a population-based study of survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 May 1. 80(1):133-41.
56. Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH, et al. Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992. 24(1):3-9.
57. Chustecka Z. Lung Cancer Patients on Beta Blockers Live Longer. Available athttp://www.medscape.com/viewarticle/777342. Pristupljeno: Svibanj, 2016.
58. Wang HM, Liao ZX, Komaki R, et al. Improved survival outcomes with the incidental use of beta-blockers among patients with non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy. *Ann Oncol*. 2013 Jan 8.
59. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233825
60. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet*. 1998 Jul 25. 352(9124):257-63. [Medline].
61. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3228187/
62. http://emedicine.medscape.com/article/279960-clinical
63. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1994. 330:153-158.
64. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1994. 86:673-680.
65. Sigel K, Mhango G, Cohen J, et al. Outcomes After Adjuvant Platinum-based Chemotherapy in Elderly NSCLC Patients with T4 Disease. *Ann Surg Oncol*. 2012 Nov 1.
66. [Guideline] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Lung Cancer Screening, v 1.2016. Available athttp://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf. Pristupljeno: Svibanj, 2016.:
67. http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status Pristupljeno: Svibanj, 2016.
68. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7580546 Pristupljeno: Svibanj, 2016.
69. NSCLC Meta-Analyses collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1. 26(28):4617-25. [Medline].
70. Marino P, Pampallona S, Preatoni A, et al. Chemotherapy vs supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. Results of a meta-analysis of the literature. *Chest*. 1994 Sep. 106(3):861-5. [Medline].
71. Wanders R, Steevens J, Botterweck A, et al. Treatment with curative intent of stage III non-small cell lung cancer patients of 75 years: a prospective population-based study. *Eur J Cancer*. 2011 Dec. 47(18):2691-7.[Medline].
72. Wisnivesky JP, Smith CB, Packer S, et al. Survival and risk of adverse events in older patients receiving postoperative adjuvant chemotherapy for resected stages II-IIIA lung cancer: observational cohort study.*BMJ*. 2011 Jul 14. 343:d4013.
73. Weick JK, Crowley J, Natale RB, et al. A randomized trial of five cisplatin-containing treatments in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1991 Jul. 9(7):1157-62. .
74. Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer*. 2008 Jan. 59(1):1-11. .
75. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Sep 17. 378(9796):1079-88. .
76. Pallis AG, Karampeazis A, Vamvakas L, et al. Efficacy and treatment tolerance in older patients with NSCLC: a meta-analysis of five phase III randomized trials conducted by the Hellenic Oncology Research Group. *Ann Oncol*. 2011 Nov. 22(11):2448-55.
77. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506025
78. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20. 26(21):3543-51.
79. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19574766

80. Holm B, Mellemgaard A, Skov T, Skov BG. Different impact of excision repair cross-complementation group 1 on survival in male and female patients with inoperable non-small-cell lung cancer treated with carboplatin and gemcitabine. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 10. 27(26):4254-9. .
81. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2360025/
82. http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm394260.htm
83. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004 May 1. 22(9):1589-97.
84. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1990 Oct 4. 323(14):940-5.
85. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients.*J Natl Cancer Inst*. 1991 Mar 20. 83(6):417-23.
86. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol*. 1995 Aug. 13(8):1880-92. .
87. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992 Feb 20. 326(8):524-30. .
88. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *J Clin Oncol*. 2005. 23:624s.
89. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1. 23(25):5883-91. .
90. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 10. 26(35):5755-60..
91. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Oct 5. 103(19):1452-60..
92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3791489/ Pristupljeno: Svibanj, 2016.
93. http://jnci.oxfordjournals.org/content/99/6/442.full Pristupljeno: Svibanj, 2016.
94. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4342120/ Pristupljeno: Svibanj, 2016.
95. [Guideline] National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer, v 5.2015. NCCN. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Pristupljeno: Svibanj, 2016.
96. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2104566/ Pristupljeno: Svibanj, 2016.
97. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.21479/pdf Pristupljeno: Svibanj, 2016.
98. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3. 361(10):958-67.
99. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004 May 20. 350(21):2129-39.
100. Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, Ciuleanu T, McCormack R, Webster A, et al. First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. *Br J Cancer*. 2014 Jan 7. 110 (1):55-62. . .
101. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010 Jun 24. 362 (25):2380-8. ..
102. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. *J Clin Oncol*. 2004. Vol 22, No 14S (July 15 Supplement):Abstract 7022.
103. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jul 14. 353(2):123-32. .
104. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 14. 355(24):2542-50. .
105. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Oct 28. 363(18):1693-703. [Medline]. [Full Text].
106. Barclay L. Crizotinib Beats Chemo in ALK-Positive Advanced NSCLC. Medscape [serial online]. Available at http://www.medscape.com/viewarticle/805209. Pristupljeno: Svibanj, 2016.
107. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20. 368(25):2385-94. .
108. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Nov 20. 371 (21):1963-71. . .
109. US Food and Drug Administration. FDA approves new treatment for a type of late-stage lung cancer [press release]. Available at http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm360499.htm. Pristupljeno: Svibanj, 2016.
110. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1. .
111. Soria JC, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug. 16 (8):897-907.
112. https://www.mycancergenome.org/content/drug-class/pd-1-inhibition-and-inhibitors/
113. [Guideline] National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer, v 5.2015. NCCN. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Pristupljeno: Svibanj, 2016.:
114. ClinicalTrials.gov. Study of BMS-936558 (Nivolumab) Compared to Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 017). NCT01642004.
115. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28. 366(26):2443-54.
116. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 21. 372 (21):2018-28. .

117. Karp DD, Paz-Ares LG, Novello S, et al. Phase II study of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody CP-751,871 in combination with paclitaxel and carboplatin in previously untreated, locally advanced, or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 May 20. 27(15):2516-22.
118. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925989 Pristupljeno: Svibanj, 2016.
119. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20. 26(21):3552-9. .
120. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 1. 26(31):5043-51. . .
121. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367729/ Pristupljeno: Svibanj, 2016.
122. http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-treating-by-stage Pristupljeno: Svibanj, 2016.
123. http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/search/results?protocolsearchid=6150935 Pristupljeno: Svibanj, 2016.
124. http://jnci.oxfordjournals.org/content/99/6/442.full Pristupljeno: Svibanj, 2016.
125. http://jco.ascopubs.org/content/25/3/313.full Pristupljeno: Svibanj, 2016.
126. http://jco.ascopubs.org/content/28/1/35.full Pristupljeno: Svibanj, 2016.
127. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21487288 Pristupljeno: Svibanj, 2016.
128. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16868106 Pristupljeno: Svibanj, 2016.
129. Biesma B, Wymenga AN, Vincent A, et al. Quality of life, geriatric assessment and survival in elderly patients with non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-gemcitabine or carboplatin-paclitaxel: NVALT-3 a phase III study. *Ann Oncol*. 2011 Jul. 22(7):1520-7.
130. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20556756 Pristupljeno: Svibanj, 2016.
131. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20556756https://acsearch.acr.org/docs/69349/Narrative/ Pristupljeno: Svibanj, 2016.
132. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC460026/ Pristupljeno: Svibanj, 2016.
133. Raz DJ, Lanuti M, Gaissert HC, et al. Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2011 Nov. 92(5):1788-92; discussion 1793
134. http://www.gotoper.com/publications/ajho/2015/2015july/chemotherapy-in-advanced-non-small-cell-lung-cancer-optimal-treatment-approach-for-elderly-and-patients-with-poor-performance-status Pristupljeno: Svibanj, 2016.
135. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3256471/ Pristupljeno: Svibanj, 2016.
136. [Guideline] Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20. 27(36):6251-66.
137. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008. 26:3552-9.
138. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009 Oct 24. 374(9699):1432-40.
139. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *2006 ASCO annual meeting, Abstract 7007*.
140. National Comprehensive Cancer Network Non-Small Cell Lung Cancer V. 2.2013.
141. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002. 346:92-8.
142. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10. 30(17):2055-62.
143. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006. 355:2542-50.
144. Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten O, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009. 27:3217-24.
145. Soria JC, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug. 16 (8):897-907.
146. Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, Ciuleanu T, McCormack R, Webster A, et al. First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. *Br J Cancer*. 2014 Jan 7. 110 (1):55-62.
147. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Oct 28. 363(18):1693-703. . .
148. Georgoulias V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2001. 357:1478-84.
149. ClinicalTrials.gov. Study of BMS-936558 (Nivolumab) Compared to Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 017). NCT01642004.
150. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 21. 372 (21):2018-28.
151. Bral S, Gevaert T, Linthout N, et al. Prospective, risk-adapted strategy of stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: results of a Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Aug 1. 80(5):1343-9.
152. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621716
153. ClinicalTrials.gov. Study of BMS-936558 (Nivolumab) Compared to Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 017). NCT01642004.

17. Životopis

Zovem se Ivan Dilber, rođen sam u Zagrebu 05.05.1990. gdje mi je i trenutno prebivalište. Pohađao sam osnovnu školu Josip Račić na Srednjacima. Nakon osnovne škole sam upisao Prirodoslovnu školu Vladimira Preloga u kojoj sam završio za kemijskog tehničara. Nakon toga sam godinu dana proveo na Fakultetu kemijskog inžinjestva i tehnologije, od kojeg sam odustao radi manjka interesa i upisao Mediniski fakultet putem državne mature. U međuvremenu sam završio tečaj programiranja za mobilne uređaje pa se van nastavnih aktivnosti bavim time i izrađujem razne aplikacije.