

Razlike u preživljenju bolesnika sa karcinomom pluća ovisno o stadiju bolesti i uvođenju novih kombinacija lijekova

Perić, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:641627>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Luka Perić

RAZLIKE U PREŽIVLJENJU
BOLESNIKA S KARCINOMOM PLUĆA
OVISNO O STADIJU BOLESTI I
UVOĐENJU NOVIH KOMBINACIJA
LIJEKOVA

Diplomski rad

Osijek, 2020.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Luka Perić

RAZLIKE U PREŽIVLJENJU
BOLESNIKA S KARCINOMOM PLUĆA
OVISNO O STADIJU BOLESTI I
UVOĐENJU NOVIH KOMBINACIJA
LIJEKOVA

Diplomski rad

Osijek, 2020.

Rad je izrađen u Zavodu za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ilijan Tomaš, dr. med.

Rad sadrži: 84 lista, 40 tablica i 7 slika.

ZAHVALE

Ovim putem želim prvenstveno zahvaliti svojoj obitelji na potpori koju su mi pružili tijekom cjelokupnog školovanja i želim izraziti zahvalanost svim ljudima i prijateljima koji su bili dio mog fakultetskog obrazovanja i pružali mi podršku. Također želim zahvaliti i mentoru doc. dr. sc. Ilijanu Tomašu, dr. med. na pružanju pomoći u pisanju ovog rada.

SADRŽAJ RADA

| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Epidemiologija | 1 |
| 1.2. Etiologija | 2 |
| 1.3. Rizični čimbenici..... | 3 |
| 1.3.1. Pušenje | 3 |
| 1.3.2. Genetska predispozicija..... | 3 |
| 1.3.3. Ostali čimbenici..... | 4 |
| 1.4. Klinička slika..... | 5 |
| 1.4.1. Simptomi povezani s primarnim tumorom..... | 5 |
| 1.4.2. Simptomi i znakovi širenja tumora | 6 |
| 1.4.3. Simptomi distalnih metastaza..... | 6 |
| 1.4.4. Simptomi povezani uz paraneoplastični sindrom..... | 7 |
| 1.5. Patohistologija karcinoma pluća | 7 |
| 1.5.1. Rak pluća ne-malih stanica (NSCLC, engl. <i>non-small cell lung carcinoma</i>) | 8 |
| 1.5.2. Rak pluća malih stanica (SCLC, engl. <i>small cell lung carcinoma</i>) | 8 |
| 1.6. Dijagnostika karcinoma pluća | 8 |
| 1.7. Određivanje stadija karcinoma pluća | 10 |
| 1.8. Liječenje karcinoma pluća | 13 |
| 1.8.1. Liječenje raka pluća ne-malih stanica (NSCLC, engl. <i>non-small cell lung carcinoma</i>) | 13 |
| 1.8.1.1. Kemoterapijski režimi na bazi platine..... | 14 |
| 1.8.1.2. Liječenje <i>gemcitabinom</i> , <i>paclitaxelom</i> ili <i>docetaxelom</i> | 15 |
| 1.8.1.3. Liječenje <i>etoposidom</i> | 16 |
| 1.8.1.4. Novije mogućnosti liječenja..... | 16 |
| 1.8.1.5. Liječenje radioterapijom | 16 |
| 1.8.2. Liječenje raka pluća malih stanica (SCLC, engl. <i>small cell lung carcinoma</i>)..... | 17 |

| | |
|------------------------------------|----|
| 2. CILJEVI RADA | 18 |
| 3. ISPITANICI I METODE | 19 |
| 3.1. Ustroj studije | 19 |
| 3.2. Ispitanici | 19 |
| 3.3. Metode..... | 19 |
| 3.4. Statističke metode | 20 |
| 4. REZULTATI..... | 21 |
| 4.1. Obilježja bolesnika | 21 |
| 4.2. Prva linija terapije | 24 |
| 4.3. Druga linija terapije..... | 30 |
| 4.4. Treća linija terapije..... | 37 |
| 4.5. Četvrta linija terapije | 42 |
| 4.6. Peta linija terapije..... | 44 |
| 4.7. Šesta linija terapije | 45 |
| 4.8. Radioterapija | 46 |
| 4.9. Ukupno preživljenje | 50 |
| 5. RASPRAVA..... | 57 |
| 6. ZAKLJUČAK | 63 |
| 7. SAŽETAK..... | 64 |
| 8. SUMMARY | 65 |
| 9. LITERATURA | 66 |
| 10. ŽIVOTOPIS | 83 |

POPIS KRATICA (redom kako se u tekstu pojavljuju)

ASR-W – engl. *age-standardized rates to standard world population*; dobno-standardizirana stopa za standardno svjetsko stanovništvo

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

GWA – engl. *genome-wide association*

RTK – receptorska tirozin kinaza

NNK – [4-(N-metil-N-nitrozoamino)-1-(3-piridil)-1-butanon

SIADH – engl. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*

NSCLC – engl. *non-small cell lung carcinoma*

SCLC – engl. *small cell lung carcinoma*

RTG – rendgen

CT – računalna tomografija

PET – pozitronska emisijska tomografija

VATS – engl. *video-assisted thoracoscopic surgery*

LDCT – engl. *low dose computed tomography*

NLST – engl. *National Lung Screening Trial*

FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen u jednoj sekundi

DLCO – difuzijski kapacitet pluća

SABR – stereotaksijska ablativna radioterapija

VEGF – vaskularni endotelni čimbenik rasta

ALK – anaplastična limfomna kinaza

RT – radioterapija

OMD – oligometastatska bolest

KT – kemoterapija

1. UVOD

1.1. Epidemiologija

Karcinom pluća nalazi se na prvom mjestu među svim zloćudnim novotvorinama u cijelome svijetu, a ujedno je i vodeći uzrok smrti od svih vrsta raka (1). Upravo iz tog razloga predmet je brojnih istraživanja. Posljednjih godina rak postaje sve veći javnozdravstveni problem u većini razvijenih, ali i nerazvijenih zemalja. Broj novooboljelih od bilo koje vrste raka u 2018. godini na razini cijeloga svijeta u oba spola iznosio je 18 078 957. S obzirom na sveukupni broj novooboljelih, novooboljeli od raka pluća iznose 2 093 876 (11,6 %). Taj postotak ukazuje nam da je rak pluća najčešća dijagnosticirana maligna neoplazma na svijetu. Također, ukupni broj umrlih od bilo koje vrste raka 2018. godine iznosi 9 555 027, gledajući da 18,4 % (1 761 007) otpada na karcinome pluća, možemo reći da je karcinom pluća najsmrtonosniji rak na svijetu (1). Rak pluća prije 100 godina smatrao se rijetkom bolešću. Upravo proizvodnja i popularizacija cigareta uzrokovala je porast nastanka te smrtonosne bolesti (2). U zemljama kao što su Ujedinjeno Kraljevstvo, Sjedinjene Američke Države, Kanada i Australija, odnosno zemljama u kojima je prihvaćanje pušenja počelo najranije, vidljivo je opadanje obolijevanja od raka pluća i njegove smrtnosti u razdoblju od 1970. – 1990. godine. Stope oboljelih sada opadaju i u većini zemalja Europe i nekim zemljama Južne Amerike (Argentina, Čile, Kostarika, Meksiko). Suprotno tome, u zemljama u kojima se epidemija pušenja javlja sve više u posljednje vrijeme, uključujući zemlje Azije i Južne Amerike koje imaju nizak i srednji stupanj dohotka, stopa smrtnosti od raka pluća i dalje raste (3).

Hrvatska je 2012. godine bila među 20 zemalja s najvećom incidencijom raka pluća na svijetu: stopa incidencije (dobno-standardizirana za standardno svjetsko stanovništvo; engl. *age-standardized rates to standard world population*, ASR-W) iznosila je 34,2 za muškarce i 13,6 za žene na 100 000 osoba (4). S druge strane stopa incidencije (ASR-W) 2018. godine u svijetu iznosi 31,5 za muškarce, a 14,6 za žene na 100 000 osoba. Iz toga možemo zaključiti da se u usporedbi s 2012. godinom uočava blagi pad pojavnosti raka pluća u muškaraca, ali i blagi porast raka pluća u žena (1). Republika Hrvatska pripada području Južne Europe. Incidencija raka pluća 2012. godine na području Južne Europe (dobno-standardizirana; engl. *age-standardized rates*, ASR) iznosi 46,4 za muškarce i 12,8 za žene na 100 000 osoba, što je za razliku od standardnih vrijednosti za svjetsko stanovništvo iznimno veća stopa za muškarce, dok samo blago manja za žene (4). 2018. godine stopa pojavnosti maligne neoplazme pluća na istom području (ASR) iznosi 43,1 za muškarce i 15,7 za žene (1). Podatci

govore u prilog da posljednjih godina dolazi do pada incidencije raka pluća u muškaraca, ali porasta incidencije u žena. S obzirom na to da je rak drugi najvažniji uzrok smrti u Republici Hrvatskoj, odmah nakon bolesti srca i krvnih žila, vrlo je važno pospješiti prevenciju takve bolesti. Za bilo koji oblik raka dobno standardizirana stopa za standardno europsko stanovništvo iznosila je u 2015. godini za Hrvatsku 369,9 za incidenciju i 207,5 za mortalitet na 100 000 ljudi. Gledajući samo rak pluća, dobno standardizirana stopa za standardno europsko stanovništvo u 2015. godini za Hrvatsku iznosi 79,8/100 000 za incidenciju u muškaraca i 23,9/100 000 za incidenciju u žena. Iste vrijednosti za 2011. godinu iznosile su 82,3 za muškarce i 22,2 za žene na 100 000, iz čega se zaključuje da dolazi do blagog pada incidencije raka pluća, no i dalje se Republika Hrvatska nalazi u samom vrhu pojavnosti raka pluća u svijetu (5). Gledajući vrijeme od 2001. do 2013. godine uočava se pad od 15,5 % ukupnog broja dijagnosticiranih slučajeva raka pluća u Hrvatskoj (6). Iako je došlo do samo blagog pada pojavnosti, Hrvatska treba nastaviti s tim trendom. Dobra je strategija ulaganje u prevenciju pušenja. Može pomoći povećanje poreza, kako bi došlo do povećanja cijena duhanskih proizvoda zato što je to najučinkovitije i najisplativije sredstvo za poticanje korisnika da odustanu od pušenja, čime dolazi do smanjenja uporabe duhana i manje učestalosti nastanka malignoma pluća (7).

1.2. Etiologija

Jedna od najznačajnijih hipoteza nastanka karcinoma pluća, odnosno karcinogeneze pluća ta je da se razvoj tumora odvija u više faza, koje naposljetku dovode do akumulacije genetskih i epigenetskih poremećaja (8). Trajne genetske promjene kao što su točkaste mutacije, translokacije i delecije, odnosno njihovo nakupljanje, okidači su pokretanja, ali i naknadnog napredovanja razvitka maligne neoplazme pluća (9). Također zabilježene su kromosomske promjene koje dovode do povećane mogućnosti nastanka malignoma pluća. Dokazano je da kratki krak kromosoma 3 (3p) koji sadrži mnogo tumor-supresorskih gena najčešće bude obrisan početkom razvoja karcinoma pluća i zabilježen je kod svih podtipova raka pluća (10). Tumor-supresorski geni normalni su geni koji sudjeluju u usporavanju diobe stanica, popravljanju pogrešaka u DNA i u procesu programirane stanične smrti, odnosno apoptoze. Kada je tumor-supresorski gen oštećen ili ne radi ispravno, stanice mogu početi nekontrolirano rasti, što dovodi do nastanka malignog tumora (11). Drugi najčešći lokus koji je obrisan u bolesnika s rakom pluća uključuje CDKN2A koji kodira ARF i p16 koji su važni u regulaciji tumor-supresorskog gena p53 i regulaciji CDK4/6/pRB (10). Pušenje je najčešći uzrok nastanka karcinoma pluća, a izostanak pušenja preventivan je (12). Jedan od načina na

koji pušenje utječe na nastanak malignoma pluća jest cigaretni dim koji povećava oksidativno oštećenje DNA u plućima (13). Iako postoje razne genetske promjene koje potiču nastanak karcinoma pluća, dinamičke epigenetske promjene na koje utječu čimbenici okoliša bitne su zato što ih možemo smanjiti prevencijom pušenja.

1.3. Rizični čimbenici

1.3.1. Pušenje

U današnje vrijeme malignomi pluća najčešće su uzrokovani udisanjem duhanskog dima. Zato je ta bolest bila rijetka sve do 20. stoljeća kada započinje popularizacija pušenja. Rak pluća nije bio medicinski prepoznat do 18. stoljeća (2). Uporaba duhana samovoljna je pa treba poraditi na njezinoj prevenciji. Pušenje duhana uzrokuje brojne promjene koje potiču karcinogenezu, a jedna od njih je oštećenje gena p53, čija je mutacija odgovorna za stvaranje malignoma pluća (14). Treba naglasiti da uporaba duhana nije povezana samo s malignomima pluća nego i s bolestima u gotovo svim organima u tijelu, najviše s bolestima respiratornog i kardiovaskularnog sustava (15). Duhanski dim ima 98 od preko 5000 kemijskih spojeva koji su karcinogeni pa pospješuju nastanak maligne neoplazme pluća. Svi karcinogeni u duhanskom dimu mogu potaknuti regulaciju onkogeni i transkripcijskih čimbenika koji mogu inducirati karcinogenezu (16). Djeluju tako što oštećuju stanične molekule kao što su DNA, proteini ili lipidi (17). Jedni su od najčešćih toksičnih kemijskih spojeva u duhanskom dimu N-nitrozamini koji su specifični za duhan, a osim njih pojavljuju se i aromatski amini, aldehidi, fenoli te policiklički aromatski ugljikovodici (16).

1.3.2. Genetska predispozicija

U nekoliko studija otkriveno je da ljudi s pozitivnom obiteljskom anamnezom raka pluća imaju veći rizik za raniji početak karcinogeneze malignoma pluća (18, 19). U jednoj od analiza u kojoj je bilo uključeno 28 publikacija pokazana je 1,88 puta veća mogućnost nastanka karcinoma pluća u osoba čiji su roditelji imali navedenu bolest nego u onih kod kojih je obiteljska anamneza malignoma pluća negativna (19). Budući da bilo kakve mutacije u tumor-supresorskom genu p53 mogu povećavati rizik od nastanka maligne neoplazme pluća, rizik od raka pluća povećava se u okviru Li-Fraumenijevog sindroma koji se odlikuje upravom tom mutacijom (20). Posljednje studije GWA (engl. *genome-wide association*) detektirale su tri potencijalna lokusa čiji se polimorfizmi dovode u vezu s pojavom karcinoma pluća. Tri glavna lokusa koja su povezana s povećanim rizikom malignoma pluća utvrđena su

u regijama 6p21, 5p15 i 15q25 (21-24). Mutacije kao što su TP53 i CDKN2A često se nalaze i u adenokarcinomima pluća i u planocelularnim karcinomima pluća (10). Utvrđeno je da planocelularni karcinomi imaju manje mutacija u genima koji kodiraju receptorsku tirozin kinazu (RTK) i imaju veću učestalost gubitka tumor-supresorskih gena koji reguliraju i utječu na gene kao što su RB, PTEN i NOTCH1 (25, 26). Kod adenokarcinoma pluća češće dolazi do mutacija u onkogenima kao što su KRAS (u 33 % karcinoma), EGFR (14 %), BRAF (10 %), MET (7 %) i PIK3CA (7 %) (27). U jednoj studiji napravljeno je cjelokupno sekvencioniranje uzoraka uzetih iz pluća pušača duhana i dokazana je srednja stopa somatske mutacije oko 8 do 10 mutacija po megabazi, bez obzira na njihov histološki tip. Megabaza iznosi 1 milijun baznih parova. S druge strane mutacijski teret u uzorcima osoba koje nisu nikada pušile, a imale su adenokarcinom znatno je niži i iznosi od 0,8 do 1 mutacije po megabazi (25, 27-29). Ta činjenica upućuje na kompleksnost i izazov u liječenju navedenih tumora.

1.3.3. Ostali čimbenici

Jedan od čimbenika koji dokazano povećava mogućnost za nastanak maligne neoplazme pluća, a nije već navedeno pušenje jest i azbestoza (30). Rak pluća uzrokovan azbestom učestaliji je nego maligni mezoteliom istog uzroka. Bitno je otkriti uzrok raka pluća jer je u literaturi zabilježeno često neadekvatno prepoznavanje azbesta kao uzroka nastanka malignoma pluća (31). Azbest je glavni uzrok malignog mezotelioma u muškaraca i odgovoran je za najmanje 85 do 90 % slučajeva (32, 33).

Karcinogenost radona zapažena je u rudara, a postoje i manje česti rizični čimbenici kao što su određeni metali, najčešće arsen, berilij, nikal, silicijev dioksid, heksavalentni krom i čestice dizela (34-37).

Radon nastaje razgradnjom urana iz tla zemlje i radioaktivni je plin. Zbog njegovog radioaktivnog raspadanja, udisanje radona može uzrokovati oštećenja pluća (38). Iako se povezanost između nastanka karcinoma pluća i izloženosti radonu pretpostavljala još davnih 1920-ih godina, tek obdukcijom 1988. godine u kojoj je utvrđen rak pluća kao uzrok smrti radnika u rudniku koji je bio izložen radonu pojavile su se brojne studije i dokazi te hipoteze. Međunarodna agencija za istraživanje raka (engl. *International Agency for Research on Cancer*) klasificirala je radon kao kancerogen za ljude (38, 39). Radon je glavni rizični

čimbenik u nepušača za razvoj karcinoma pluća (37). Apsolutni je rizik pušača za rak pluća izazvan radonom 25 puta veći nego kod nepušača. Mutacijski teret tumora također je veći i bolesnici koji su izloženi radonu imaju gotovo dvostruko veći broj mutacija po megabazi u usporedbi s onima s niskom izloženosti (40).

Upale ili infekcije respiratornog sustava, točnije upale pluća također su u bliskoj povezanosti s povećanim rizikom nastanka neoplazme pluća (41-44). Brojna istraživanja govore da, neovisno o pušenju, bolesnici s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća imaju povećani rizik od nastanka raka pluća (43-45). Također, otkriveno je da bolesnici s plućnom tuberkulozom imaju povećan rizik za malignu transformaciju stanica pluća (41, 42).

U prethodnim istraživanjima dokazano je da prisutnost *Helicobacter pylori* u respiratornom traktu može povećati rizik od nastanka malignoma pluća (46).

U posljednje vrijeme dolazi do većeg broja rasprava i radova vezanih za korištenje e-cigareta i njihov utjecaj na ljudsko zdravlje. Većina tih rasprava usredotočena je na povezanost raka pluća i korištenje e-cigareta. Dokazano je da e-cigarete isporučuju niže doze štetnih produkata odnosno kancerogenih tvari nego što to rade klasične cigarete (47). Pušači imaju veće koncentracije kancerogena nego korisnici e-cigareta (48). Iako nam to govori da su e-cigarete manje kancerogene nego klasične cigarete, treba biti pažljiv s njima zato što e-cigarete također povećavaju razinu karcinogenih tvari, samo manje drastično (49). Najbitniji je karcinogen u e-cigaretama NNK, [4-(N-metil-N-nitrosoamino)-1-(3-piridil)-1-butanon (47, 48, 50).

1.4. Klinička slika

1.4.1. Simptomi povezani s primarnim tumorom

Znakovi i simptomi tumora ovise o njegovoj veličini, stupnju proširenosti, histološkoj slici i lokalizaciji. Ako se ne otkrije dovoljno rano pomoću testova probira, karcinom pluća najčešće se dijagnosticira tek u kasnijim stadijima (51). Malignomi pluća koji se dijagnosticiraju u kasnim stadijima imaju vrlo lošu prognozu te možemo reći da je stadij bolesti najbitniji prediktor preživljenja (52, 53). Manji tumori najčešće su asimptomatski. Ako se radi o većim tumorima, najčešći su simptomi kašalj, dispneja, bol u prsima, hemoptiza i nastanak batičastih prstiju (51, 54). Od svih simptoma najčešći je kašalj koji se javlja u gotovo polovici svih

malignoma pluća (55). Treba obratiti pozornost na pušača koji se prezentira novim kašljem ili promjenom dosadašnjeg kašlja (55). Ako u bolesnika dolazi do čestih pogoršanja kronične opstruktivne bolesti pluća ili se javljaju uzastopne pneumonije na istom anatomskom području moramo posumnjati na malignu neoplazmu pluća (56). Hemoptiza je karakterističniji znak za malignom pluća nego kašalj i javlja se u otprilike četvrtine ljudi s tom bolešću (57).

1.4.2. Simptomi i znakovi širenja tumora

Širenjem, tumor može zahvatiti brojne strukture unutar toraksa. Najčešće će se širenje prezentirati simptomima zahvaćanja živaca, pleure, krvnih žila i zida prsnog koša. Ako dolazi do zahvaćanja živaca, najčešće je to rekurentni laringealni živac, pogotovo lijevi, a to se očituje kao promuklost (56). Drugi simptomi koji mogu nastati zbog širenja unutar toraksa uključuju bolnost ruke ili ramena, disfagiju i sindrom gornje šuplje vene (56, 58, 59). Tumori koji se nalaze u vrhu pluća i to najčešće ne-sitnostanični karcinomi pluća mogu biti povezani s nekim ili svim kliničkim manifestacijama Pancoastovog sindroma (60). Pancoastov sindrom nastaje zbog prodiranja u brahijalni pleksus, a očituje se boli u ramenu/ruci, parestezijama i atrofijom tenara mišića ruke te zahvaćanjem cervikalnog stelatnog ganglija i paravertebralnog simpatičkog lanca, što tada uzrokuje Hornerov sindrom koji se očituje ptozom, miozom, anhidrozom i enoftalmusom (59, 61, 62). Karcinom pluća najčešći je uzrok sindroma gornje šuplje vene. Stanje se očituje dilatacijom vena vrata i prsnog koša, facijalnim edemom, bolom u prsima te otežanim i ubrzanim disanjem (58, 63, 64).

1.4.3. Simptomi distalnih metastaza

Budući da rak pluća može metastazirati u bilo koji organ, bolesnici mogu imati ekstratorakalne simptome (65, 66). Najčešće su ti simptomi nespecifični, a predstavljaju ih smanjenje apetita, umor ili gubitak kilograma (67). Simptomi ovise o mjestu metastaze. Najčešće se radi o metastazama limfnih čvorova, jetre, mozga, kostiju, pleure i nadbubrežnih žlijezda (65, 66). Ako karcinom pluća metastazira u jetru, simptomi su najčešće slabost i gubitak kilograma (56). Metastaze u limfne čvorove i nadbubrežne žlijezde često su asimptomatske, a zahvaćanje mozga odlikuje se specifičnim kliničkim manifestacijama (56, 68). Zanimljiva je činjenica da je primarni tumor pluća odgovaran za simptomatske metastaze na mozgu u otprilike 70 % slučajeva metastaza mozga svih uzroka (69). Neki pacijenti mogu biti asimptomatski, ali najčešće se simptomi metastaza na mozgu očituju glavoboljama,

epileptičnim napadajima, mučninama i povraćanjem (68). Općenito, najbolnije su metastaze maligne neoplazme pluća metastaze u kost (70). One se prezentiraju boli i osjetljivošću na području kosti koja je zahvaćena metastazom ili nastankom patoloških fraktura (70, 71).

1.4.4. Simptomi povezani uz paraneoplastični sindrom

Paraneoplastični sindrom je skupina znakova i simptoma koji se javljaju zbog sistemskih učinaka tumora kemijskom signalizacijom ili imunološkom reakcijom koja nije vezana za veličinu i prostor koji zauzima sam tumor, njegovu invaziju ili metastaze (72). Prisutnost takvih rijetkih znakova, odnosno nastup paraneoplastičnih sindroma može dodatno otežati već tešku manifestaciju bolesti (56). Postoji veliki broj vrsta paraneoplastičnih sindroma vezanih za karcinome pluća. Ako se radi o hormonalno posredovanim sindromima, najčešće se radi o endokrinim sindromima kao SIADH (engl. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*) ili Cushingov sindrom, zatim neurološkim sindromima kao što je subakutna senzorna neuropatija, intestinalna pseudoopstrukcija i Lambert – Eatonov mijastenički sindrom (73-79). Mogu se također javiti renalni, hematološki i kožni sindromi (80-82). Od imunološko posredovanih paraneoplastičnih sindroma javljaju se Anti-Hu i Anti-Yo sindrom te paraneoplastička disautonomija i dermatomiozitis (79, 83-85).

1.5. Patohistologija karcinoma pluća

Prema zadnjoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2015. godine tumori pluća dijele se na epitelne, mezenhimalne, limfohistiocitne, tumore ektopičnog podrijetla i metastatske tumore (86). Svaka od tih velikih skupina ima svoje podskupine (86). Najčešće podskupine, odnosno najčešći tipovi epitelnih tumora jesu adenokarcinom i planocelularni karcinom (86, 87). Ne-sitnostanični karcinom (engl. *non-small cell lung carcinoma*, NSCLC) obuhvaća epitelne tumore kao što su adenokarcinom i planocelularni karcinom te neke neuroendokrine tumore kao što su karcinom velikih stanica i sarkomatoidni karcinom (86, 88). Ostatak karcinoma pripada sitnostaničnim karcinomima (engl. *small cell lung carcinoma*, SCLC) koji pripadaju u skupinu neuroendokrinih tumora (86). Tradicionalna podjela karcinoma pluća dijeli ih na ne-sitnostanične (NSCLC) na koje otpada oko 80 % slučajeva i sitnostanične (SCLC) koji se javljaju u 20 % slučajeva (89). Njihovo razlikovanje bitno je zbog procjene mogućnosti liječenja (89).

1.5.1. Rak pluća ne-malih stanica (NSCLC, engl. *non-small cell lung carcinoma*)

Glavne su vrste NSCLC-a planocelularni karcinom, adenokarcinom i karcinom velikih stanica (89). Najčešći je od ta tri tipa adenokarcinom koji je odgovoran za 60 % slučajeva NSCLC karcinoma, odnosno 40 % slučajeva ukupno svih vrsta karcinoma pluća (90). Unazad nekoliko desetljeća uočen je porast slučajeva adenokarcinoma u ženskoj populaciji (91). Odmah nakon adenokarcinoma po učestalosti dolazi planocelularni karcinom pluća koji je odgovoran za 20 % svih malignih neoplazmi pluća (90). Budući da je glavni rizični čimbenik nastanka planocelularnog karcinoma pušenje, zbog smanjenja popularizacije pušenja posljednjih desetljeća, dolazi do pada njegove incidencije (89, 90, 92). Za razliku od adenokarcinoma koji se obično nalazi periferno sa središnjom fibrozom, planocelularni karcinom češće je smješten u centralnom području pluća (89).

1.5.2. Rak pluća malih stanica (SCLC, engl. *small cell lung carcinoma*)

SCLC je vrsta malignih neoplazmi pluća koja se očituje malim tumorskim stanicama koje su dijametrom manje od tumorskih stanica ostalih tipova karcinoma pluća (89). SCLC se javlja u otprilike 10 % svih malignih novotvorina pluća i gotovo ga isključivo uzrokuje pušenje. Gotovo u svim slučajevima SCLC-a prisutno je uživanje cigareta u bolesnikovoj anamnezi (90, 93). SCLC je iznimno progresivan tip karcinoma pluća koji najčešće u vrijeme dijagnoze ima već prisutne metastaze u velikom postotku između 60 i 65 % (93). Tumorske stanice imaju jaku mitotsku aktivnost, ali su i podvrgnute apoptozi te nekrozi, što se može vidjeti po velikom broju prisutnih nekrotičnih žarišta (89, 94).

1.6. Dijagnostika karcinoma pluća

U nekih bolesnika javljaju se klasični simptomi koji mogu usmjeriti liječnika prema dijagnozi karcinoma pluća. Najčešće se radi o hemoptizi, teškom kroničnom kašlju te gubitku kilograma (51, 52, 54, 55). Malignomi pluća često su u početku bolesti asimptomatski. Iz tog razloga većina pacijenata dolazi u već uznapredovalim stadijima (III. i IV. stadij po AJCC klasifikaciji – klasifikacijski sustav za određivanje stadija tumora osmišljen od strane američke organizacije *The American Joint Committee On Cancer*) (52, 53). Loša prognoza malignih neoplazmi pluća usko je povezana s njihovom kasnom dijagnozom. Pri svakom pregledu važno je obratiti pozornost na anamnezu, posebno ispitati bolesnikove navike, odnosno puši li ili je u prošlosti pušio ili koristio proizvode duhana (na primjer žvakanje

duhana). Bitno je ispitati radnu anamnezu, odnosno izloženost rizičnim čimbenicima poput azbesta ili radona koji mogu povećati mogućnost nastanka karcinoma pluća (30, 37, 38). Osim toga, treba provjeriti je li bolesnikova obiteljska anamneza pozitivna na malignome pluća (19). Fizikalni pregled nekada otkriva uvećanje limfnih čvorova koji mogu odgovarati metastatskoj prirodi bolesti. Ako postavimo sumnju na malignu bolest pluća, treba se učiniti rendgenska snimka torakalnih organa. Negativan nalaz rendgenske snimke ne isključuje dijagnozu malignoma pluća, stoga treba napraviti CT torakalnih organa (95). Također preporučuje se učiniti i PET (pozitronska emisijska tomografija) za isključivanje mogućih drugih sjela metastaza (96). Za postavljanje dijagnoze karcinoma pluća CT pluća važan je dijagnostički alat, no konačna dijagnoza postavlja se citološkom ili patohistološkom obradom. Postoje brojne mogućnosti uzimanja citološkog ili patohistološkog uzorka kako bismo utvrdili radi li se o karcinomu. Jedan od najčešćih načina transbronhalna je aspiracija iglom vođena endobronhalnim ultrazvukom koja se radi za vrijeme bronhoskopije (95, 97, 98). Ako ne možemo vizualizirati tumorsku masu bronhoskopijom, potrebno je pokušati s lavažom bronha i citološki dokazati postojanost malignih stanica. Postoji mogućnost citološke obrade uzorka sputuma. Jedna od početnih metoda probira centralno lociranih karcinoma pluća jest citologija sputuma. Sedamdesetih godina prošlog stoljeća proveden je velik broj studija koje su dokazale da metode probira pomoću citologije sputuma imaju vrlo malen uspjeh koji ima vrlo nisku osjetljivost za ranu dijagnostiku malignih neoplazmi pluća (99-101). U današnje vrijeme ne preporučuje se metoda probira pomoću rendgenske snimke pluća ili citologije sputuma za ranu dijagnozu te bolesti (102). Jedna je od najučinkovitijih i najsigurnijih metoda za utvrđivanje dijagnoze maligne neoplazme pluća perkutana biopsija iglom vođena CT-om (103-105). Toj se tehnici daje prednost kod novih ili tek rastućih plućnih čvorića, a ima veliku osjetljivost i specifičnost i to 93 % do 98 % te 98 % do 100 % (106, 107). Ako se niti jednom od navedenih metoda nije uspio prikupiti niti citološki niti patohistološki uzorak kako bi se dokazao malignom pluća, može se pristupiti i kirurškim metodama prikupljanja adekvatnog uzorka. Jedna od metoda kojom se može uzeti uzorak tkiva za analizu, ali i učiniti brojni drugi kirurški zahvati kao što je lobektomija, prvi puta pojavljuje se još 1992. godine i minimalno je invazivni zahvat koji se naziva VATS (engl. *video-assisted thoracoscopic surgery*), odnosno video-asistirana torakoskopska kirurgija (108, 109).

Donedavno niti jedna metoda probira raka pluća nije bila dovoljno učinkovita (99-101). Nekoliko studija istraživalo je ulogu računalne tomografije niske doze zračenja (LDCT, engl. *low dose computed tomography*), od kojih je uvjerljivo najveća *National Lung Screening*

Trial (NLST) (110, 111). NLST je studija koja je obuhvaćala više od 50 000 pacijenata (110). Zaključeno je kako je smrtnost od raka pluća 20 % manja u pacijenata kod kojih se radi godišnji LDCT u usporedbi s onima kojima se radi godišnja rendgenska snimka pluća kao metoda probira, u kojoj dolazi do smanjenja smrtnosti za samo 6,7 % (55, 110). Karcinom pluća opasna je i progresivna bolest pa je važno provoditi metode probira poput računalne tomografije niske doze zračenja koja može spasiti ljudske živote.

1.7. Određivanje stadija karcinoma pluća

Klasifikacija tumora po stadiju jedna je od najbitnijih stavki za određivanje budućeg liječenja bolesnika te predstavlja univerzalnu nomenklaturu koja daje informacije o anatomskom stupnju proširenosti bolesti. Anatomski stupanj proširenosti opisuje se TNM klasifikacijskim sustavom. Pomoću te klasifikacije odabiru se mogućnosti liječenja i procjenjuju bolesnikove moguće reakcije. TNM klasifikacija sastoji se od triju komponenti: (T) značajke, odnosno opseg primarnog tumora, (N) zahvaćanje regionalnih limfnih čvorova i (M) prisutnost udaljenih metastaza (112, 113). Nedavno je predstavljeno najnovije osmo izdanje TNM klasifikacije karcinoma pluća (114, 115). Po uzoru na osmo izdanje TNM klasifikacije tumora možemo vidjeti klasifikaciju anatomskog opsega, odnosno veličine tumora (T) (Tablica 1), zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova od strane tumora (N) (Tablica 2) i prisutnost ili odsutnost metastaza tumora (M) (Tablica 3). Također možemo prikazati stadij tumora (I – IV), koji je utemeljen, odnosno dobiva se pomoću T, N i M kategorija (Tablica 4) (114, 115).

Tablica 1. Kategorizacija, odnosno definicija veličine primarnog tumora (T) u TNM klasifikaciji

| Veličina primarnog tumora (T) | |
|-------------------------------|---|
| T Kategorija | Definicija |
| Tx | Tumor koji je dokazan patohistološki (maligne stanice u bronhopulmonalnim izlučevinama ili ispiranjima), ali se ne može procijeniti ili se ne može dokazati radiološki ili bronhoskopski. |
| T0 | Nema dokaza o primarnom tumoru. |
| Tis | Karcinom <i>in situ</i> : Planocelularni karcinom <i>in situ</i> . Adenokarcinom <i>in situ</i> (≤ 3 cm u najvećoj dimenziji). |
| T1 | Veličina ≤ 3 cm. Položaj u dišnim putevima: u ili distalno od lobarnog bronha. Lokalna invazija: nijedna (okružena plućnom ili visceralnom pleurom). Podtipovi: T1mi: minimalno invazivni adenokarcinom (≤ 3 cm najveće dimenzije i invazija ≤ 5 mm) – T1a (veličina ≤ 1 cm) – T1b (1 cm < veličina ≤ 2 cm) – T1c (2 cm < veličina ≤ 3 cm). |
| T2 | Bilo koja od sljedećih karakteristika: Veličina: > 3 cm ali ≤ 5 cm. Položaj u dišnim putevima: invazija glavnog bronha (bez obzira na udaljenost od carine) ili prisutnost atelektaze ili opstrukcije. Pneumonitis koji se proteže na hilarnu regiju (bilo da zahvaća dio ili cijela pluća). Lokalna invazija: visceralna pleura (PL1 ili PL2). Podtipovi: T2a (3 cm < veličina ≤ 4 cm ili se ne može odrediti) i T2b (4 cm < veličina ≤ 5 cm). |
| T3 | Bilo koja od sljedećih karakteristika: Veličina: > 5 cm, ali ≤ 7 cm. Lokalna invazija: izravna invazija na zid prsnog koša (uključujući i superiorne tumore sulcusa), parijetalna pleura (PL3), <i>nervus phrenicus</i> ili parijetalni perikard. Odvojeni tumorski čvorići (noduli) u istom lobusu primarnog tumora. |
| T4 | Bilo koja od sljedećih karakteristika: Veličina: > 7 cm. Položaj u dišnim putevima: invazija carine ili traheje. Lokalna invazija: invazija dijafragme, medijastinuma, srca, velikih krvnih žila, rekurentnog laringealnog živca, jednjaka ili tijela kralježaka. Odvojeni tumorski čvorići (noduli) u ipsilateralnom različitom režnju od primarnog tumora. |

Tablica 2. Kategorizacija, odnosno definicija zahvaćanja limfnih čvorova (N) u TNM klasifikaciji

| Zahvaćanje limfnih čvorova (N) | |
|--------------------------------|---|
| N Kategorija | Definicija |
| Nx | Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova ne može se procijeniti. |
| N0 | Nema zahvaćanja regionalnih limfnih čvorova. |
| N1 | Zahvaćenost ipsilateralnih peribronhijalnih i/ili ipsilateralnih hilarnih limfnih čvorova (uključuje se i izravno proširenje na intrapulmonalne čvorove). |
| N2 | Zahvaćenost ipsilateralnih medijastinalnih i/ili subcarinalnih limfnih čvorova. |
| N3 | Zahvaćanje bilo koje od sljedećih skupina limfnih čvorova: kontralateralni medijastinalni, kontralateralni hilarni, ipsilateralni ili kontralateralni skalenski ili supraklavikularni limfni čvorovi. |

Tablica 3. Kategorizacija, odnosno definicija prisutnosti distalnih metastaza (M) u TNM klasifikaciji

| Prisutnost distalnih metastaza (M) | |
|------------------------------------|--|
| N Kategorija | Definicija |
| M0 | Nema distalnih metastaza. |
| M1 | Potvrđena je prisutnost metastaza. Podtipovi: M1a (odvojeni tumorski čvorići u kontralateralnom režnju od primarnog tumora ili tumor s pleuralnim ili perikardijalnim čvorovima ili malignim izljevom); M1b (pojedinačna ekstratorakalna metastaza); M1c (višestruka ekstratorakalna metastaza na jedan ili više organa). |

Tablica 4. Stadij tumora prikazan na temelju TNM kategorija

| Stadij tumora utemeljen na TNM kategorijama | |
|---|------------------------------------|
| Stadij | TNM kategorije |
| Okultni (neotkriven) karcinom | (TxN0M0) |
| Stadij 0 | (TisN0M0) |
| Stadij IA1 | (T1aN0M0) (T1(mi)N0M0) |
| Stadij IA2 | (T1bN0M0) |
| Stadij IA3 | (T1cN0M0) |
| Stadij IB | (T2aN0M0) |
| Stadij IIA | (T2bN0M0) |
| Stadij IIB | (T(1-2)N1M0) (T3N0M0) |
| Stadij IIIA | (T(1-2)N2M0) (T3N1M0) (T4N(0-1)M0) |
| Stadij IIIB | (T(1-2)N3M0) (T(3-4)N2M0) |
| Stadij IIIC | (T(3-4)N3M0) |
| Stadij IVA | (bilo koji T, bilo koji N, M1a,b) |
| Stadij IVB | (bilo koji T, bilo koji N, M1c) |

1.8. Liječenje karcinoma pluća

Liječenje karcinoma najviše ovisi o stadiju tumora, odnosno njegovoj veličini, zahvaćenosti limfnih čvorova, prisutnostima metastaza, molekularnim biljezima i histološkom tipu tumora, no i o bolesnikovim komorbiditetima, općem stanju i željom za liječenjem. Postoje razne kombinacije i mogućnosti liječenja od kojih se najčešće koriste operativni zahvati, kemoterapija i/ili radioterapija.

1.8.1. Liječenje raka pluća ne-malih stanica (NSCLC, engl. *non-small cell lung carcinoma*)

Ako se maligna neoplazma pluća dijagnosticira u ranom stadiju, najčešće se daje prednost kirurškoj resekciji tumora (116). Mogućnost resekcije tumora najviše ovisi o lokaciji tumora i pacijentovom stanju pluća, točnije kiruršku resekciju nije moguće napraviti ako bolesnik nema dovoljnu plućnu rezervu. Iz tog razloga moraju se testirati plućni parametri kao što su forsirani ekspiratorni volumen u jednoj sekundi (FEV1) i difuzijski kapacitet pluća (DLCO) kako bismo odlučili je li bolesnik kandidat za određeni kirurški zahvat (117-120). Kirurški

zahvat najčešće je metoda izbora za stadij bolesti I i II, ali može se učiniti i u III.B i IV. stadiju (116). Nakon potpune resekcije stadija II NSCLC-a preporučuje se adjuvantna kemoterapija, dok se kod karcinoma pluća stadija I najčešće nakon kirurškog zahvata ne preporučuje krenuti s adjuvantnom kemoterapijom. Iako se u jednoj studiji spominje mogućnost davanja adjuvantne kemoterapije (*carboplatina* i *paclitaxel*) bolesniku u stadiju IB malignoma pluća, čime se povećava preživljenje bolesnika u početku, ali u 74. mjesecu bolesti razlika preživljenja bolesnika koji su primili kemoterapiju nije bila statistički značajna u odnosu na one koji istu nisu primali (121). Poslijeoperativno zračenje, odnosno radioterapija ne preporučuje se, osim ako je resekcija bila nepotpuna (55). Ako je bolesnik u ranom stadiju karcinoma pluća, ali se zbog lokacije tumora ne može kirurški obraditi, može se pokušati sa stereotaksijskom ablativnom radioterapijom (SABR) (122).

Liječenje bolesnika u stadiju III NSCLC-a obuhvaća veliku mogućnost i različitost u liječenju. Mogućnosti liječenja najviše ovise o zahvaćenosti limfnih čvorova. Bolesnici koji imaju (N1) kategoriju zahvaćenosti limfnih čvorova, odnosno imaju samo ograničenu zahvaćenost limfnih čvorova, mogu biti kandidati za kirurški zahvat nakon kojeg se treba pristupiti kemoterapiji i/ili radijacijskoj terapiji, odnosno zračenju (123, 124). Bolesnici koji su u kategoriji (N2) zahvaćanja limfnih čvorova, koja uključuje zahvaćanje ipsilateralnih mediastinalnih i/ili subcarinalnih limfnih čvorova, također mogu pristupiti kirurškom zahvatu, ali kod takvih bolesnika preporučuje se učiniti indukcijsku kemoterapiju prije samog zahvata (125). Bolesnici koji imaju najveće zahvaćanje limfnih čvorova, odnosno kategoriju (N3) nisu pogodni za kirurški zahvat (125).

Bolesnici u stadiju IV NSCLC-a obično nisu dobri kandidati za operaciju pa ih se liječi kemoterapijom ili kemoradioterapijom (126). Najčešće se koristi kombinacija dvaju lijekova od kojih je jedan uvijek na bazi platine (npr. *cisplatina*, *carboplatina*), a protokoli su standardni (127, 128). Posljednjih godina dolazi do progresije novih načina dodatnih terapije usmjerene na specifičnu mutaciju (129).

1.8.1.1. Kemoterapijski režimi na bazi platine

Lijekovi koji su na bazi platine (*cisplatina* i *carboplatina*) koriste se i za liječenje brojnih drugih malignih bolesti (130, 131). Željeni učinci vezani za citotoksičnost i liječenje karcinoma postižu se interferiranjem s replikacijom nuklearne DNA (132). Kako se većina bolesnika s NSCLC-om kasno dijagnosticira i već se nalaze u stadiju III ili IV, mora se

provesti kemoterapija. U kliničkoj praksi kemoterapeutici na bazi platine najčešći su izbor u liječenju NSCLC-a jer su studije pokazale prosječno bolje opće preživljenje bolesnika liječenih kemoterapijom na bazi platine nego bolesnika koji su bili izloženi najboljem mogućem suportivnom liječenju (133, 134). Najveći nedostatak *cisplatine* nije samo to što je izrazito emetogena nego i to što je uz korištenje *cisplatine* zabilježen i velik broj drugih nuspojava kao što su anemija, nefrotoksičnost, periferna neurotoksičnost i ototoksičnost. Broj nuspojava *carboplatine* puno je manji (135-137). Svejedno treba pripaziti kod određivanja doza u primjeni *carboplatine* jer su kod većih doza zabilježene nuspojave kao što su mijelosupresija, nefrotoksičnost te povećanje vrijednosti bilirubina (128, 138, 139). Za većinu pacijenata preporučuje se 4 do maksimalno 6 ciklusa kemoterapije (140).

1.8.1.2. Liječenje *gemcitabinom*, *paclitaxelom* ili *docetaxelom*

Gemcitabin i *docetaxel* jedni su od najčešće korištenih lijekova u kombiniranoj terapiji s lijekovima na bazi platine (*cisplatina*) za liječenje stadija III i IV, odnosno uznapredovalih malignoma pluća ne-malih stanica (141). Velik broj bolesnika s dijagnozom karcinoma pluća pripada starijoj populaciji pa treba usporediti rizik od toksičnosti s jedne strane i moguće dobrobiti kemoterapije s druge strane. Kombinacija *gemcitabina* s drugim lijekom na bazi platine predstavlja temeljnu vrstu liječenja NSCLC-a (142, 143). Ako se taj oblik kemoterapije primjenjuje kao prva linija liječenja, zabilježeno je poboljšanje u bolesnika. Tim oblikom liječenja ne povećava se značajnije toksičnost, pa se može primjenjivati u starijoj populaciji. *Docetaxel* je također lijek koji se primjenjuje u liječenju takvog oblika bolesti i može se primjenjivati već u prvoj, ali se češće koristi u drugoj liniji liječenja. Ako se procjeni da je *docetaxel* pogodan za prvu liniju liječenja, može ga se preporučiti starijim osobama. *Docetaxel* je prikazao bolju učinkovitost od *vinorelbina* s podjednakim profilom toksičnosti (144, 145). Jedna studija prikazala je da je kombinacija *docetaxel/cisplatina* slična kombinaciji *gemcitabin/cisplatina* u pogledu omjera učinkovitosti i toksičnosti za starije ljude ili za bolesnike čije je opće stanje narušeno (146). Također, jedna od studija prikazala je skupinu bolesnika s neliječenim karcinomom ne-malih stanica pluća koja je bila liječena kombinacijom *paclitaxela* u obliku nanočestica vezanih na albumin i *cisplatine*, kao terapijom 1. linije. Ta skupina imala je značajno veću učinkovitost lijeka i smanjeni nastanak neutropenije kao nuspojave za razliku od skupine koja je bila liječena kombinacijom *docetaxela* i *cisplatine* (127).

1.8.1.3. Liječenje *etoposidom*

Etoposid je antineoplastični lijek koji djeluje inhibicijom topoizomeraze II, kao i *doxorubicin*. Postoje i antitumorski lijekovi koji djeluju na topoizomerazu I kao što su *irinotecan* i *topotecan*. *Etoposid* se koristi za liječenje brojnih vrsta malignih bolesti, pa tako i karcinoma pluća (147, 148). Jednom studijom dokazano je da kombinacija *carboplatina/paclitaxel* ima usporedivo bolju učinkovitost u liječenju stadija III NSCLC-a ako se koristi istovremeno s radioterapijom nego kombinacija *cisplatina/etoposid*. U istoj studiji uočena je manja toksičnost u bolesnika koji su bili liječeni kombinacijom *carboplatina/paclitaxel* (149).

1.8.1.4. Novije mogućnosti liječenja

U posljednje vrijeme dolazi do napretka i otkrića dodatnih vrsta terapija karcinoma pluća. Te nove vrste terapija temelje se na specifičnim mutacijama u tumorskom tkivu. Iz tog razloga, osim samog histološkog tipa, treba nam i molekularna analiza tumorskog tkiva za odluku o adekvatnoj terapiji (126). Molekularnom analizom najčešće se ispituje tumorsko tkivo na mutacije gena receptora epidermalnog čimbenika rasta, a u slučaju pozitivnog nalaza može se pristupiti specifičnoj molekularnoj terapiji koja uključuje davanje inhibitora tirozin kinaze *erlotiniba*, *gefitiniba* ili drugih (150). Također, ako postoji mutacija receptora vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF) može se davati lijek *ramucirumab*, a ako dolazi do mutacije proto-onkogene B-Raf, može se pokušati s kombinacijom *dabrafeniba* i *trametiniba* (150, 151). Ako je tumorsko tkivo pozitivno na anaplastičnu limfomnu kinazu (ALK), daje se jedan od inhibitora tirozin kinaze: *crizotinib*, *ceritinib*, *alectinib* ili *brigatinib* (152).

1.8.1.5. Liječenje radioterapijom

Bolesnici u ranom stadiju NSCLC-a koji nisu pogodni za operativni zahvat mogu biti podvrgnuti stereotaksijskoj ablativnoj radioterapiji (SABR), tehnici kojom se ablativna doza radioterapije (RT) dovodi s velikom preciznošću u malom broju frakcija, najčešće dozom od 54 – 60 Gy (Greja) u rasponu od 3 do 8 frakcija (153-155). Za lokalno progredirajući NSCLC radioterapijska doza slabo se mijenjala u posljednja 3 desetljeća i iznosi 60 ili 74 Gy (156-158). Ako se radi o stadiju IV NSCLC-a, odnosno bolesnik već ima prisutne metastaze, temelj liječenja predstavlja kemoterapija. U takvom slučaju radioterapija se najčešće provodi u palijativnom smislu kako bi olakšala kliničke simptome i poteškoće kao što su kašalj, bol i hemoptiza (159). U posljednje vrijeme razvio se pojam oligometastatske bolesti (OMD), a u

tom slučaju dolazi do poboljšanja preživljenja pacijenata ako im se pruži određena radioterapija (160).

1.8.2. Liječenje raka pluća malih stanica (SCLC, engl. *small cell lung carcinoma*)

Rak pluća malih stanica (SCLC) ima mnogo suženiji i jednostavniji pristup liječenju od raka ne-malih stanica (NSCLC). Svi bolesnici kojima je dijagnosticiran rak pluća malih stanica trebaju biti podvrgnuti sistemnoj terapiji. Najčešće se kod primjene kemoterapije u prvoj liniji daje lijek na bazi platine s *etoposidom* ili *topotecanom*, dok za drugu liniju koristimo kombinaciju *cyclophosphamida*, *doxorubicina* i *vincristina* (161). Bolesnici koji imaju potvrđeni SCLC ograničenog stupnja trebali bi biti podvrgnuti i radioterapiji. Ako je bolest iznimno progredirala, a prisutne su i udaljene metastaze, postoji opcija palijativne radioterapije određenih područja tumora kojom se izaziva smanjenje klinički značajnih simptoma koji otežavaju svakodnevni život. Pacijenti sa SCLC-om rijetko pristupaju kirurškim zahvatima (manje od 5 %) i to samo ako se radi o stadiju I bolesti. Nakon takvog operativnog zahvata potrebno je provesti adjuvantnu kemoterapiju (162, 163). Trenutno se kao standard liječenja karcinoma pluća malih stanica ograničenog stupnja daje kemoterapija koja se sastoji od 4 do 6 ciklusa *cisplatine* ili *carboplatine* s *etoposidom*, uz istodobnu ranu radioterapiju. U tom stadiju SCLC je moguće izliječiti. S druge strane SCLC opsežnog stadija gotovo je neizlječiva bolest čije se liječenje temelji najčešće na kemoterapijskoj kombinaciji *carboplatine* i *etoposida* te palijativne radioterapije određenih područja u kojima tumor uzrokuje poteškoće (163). U posljednje vrijeme postoji i mogućnost imunoterapije u liječenju SCLC-a. Koriste se inhibitori imunoloških kontrolnih točaka (engl. *immune checkpoint inhibitors*), najčešće protutijelo na CTLA-4 *ipilimumab*. U jednoj studiji dokazano je da bolesnici koji primaju *ipilimumab* uz *carboplatinu* i *paclitaxel* imaju bolji odgovor i bolje opće preživljenje od skupine bolesnika koji su primali placebo (164).

2. CILJEVI RADA

Ciljevi ovog istraživanja sljedeći su:

- ispitati postoji li razlika u jednogodišnjem, dvogodišnjem, trogodišnjem i ukupnom preživljenju bolesnika s karcinomom pluća dijagnosticiranih 2011. godine i onih dijagnosticiranih 2016. ovisno o stadiju bolesti i histološkoj slici (vrsti) karcinoma
- ispitati postoji li razlika u preživljenju između bolesnika dijagnosticiranih 2011. i 2016. godine s obzirom na primjenu terapije jednog lijeka ili kombinacije lijekova
- ispitati vrijeme do pojave progresije bolesti od početka određene linije terapije
- ispitati ukupno preživljenje bolesnika s obzirom na to jesu li primali radioterapiju ili ne, te ispitati doze zračenja primljene radioterapije
- ispitati ukupno preživljenje bolesnika dijagnosticiranih 2011. i 2016. godine s karcinomom pluća ovisno o tome jesu li ili nisu pristupili operacijskom zahvatu.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje će biti ustrojeno kao povijesna prospektivna studija.

3.2. Ispitanici

U studiju će biti uključeni bolesnici s karcinomom pluća čija je bolest dijagnosticirana ili 2011. ili 2016. godine, a zatim su liječeni u Zavodu za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Ukupan broj bolesnika koji je obuhvaćen studijom iznosi 203.

3.3. Metode

Pomoću povijesti bolesti bolesnika koji su liječeni od karcinoma pluća na Zavodu za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek od 1. 1. 2011. do 1. 3. 2020., a njihova bolest dijagnosticirana je 2011. ili 2016. godine, prikupljeni su i analizirani sljedeći podatci:

- dob (starost)
- spol (M ili Ž)
- datum dijagnoze (dan, mjesec i godina)
- citološka ili histološka dijagnoza tipa (vrste) karcinoma (planocelularni, mikrocelularni, adenokarcinom, carcinoma)
- stadij bolesti (I., II., III. ili IV. stadij bolesti)
- sijelo metastaza (jetra, mozak, kosti, ostala sijela)
- progresija bolesti (dan, mjesec i godina)
- provedena kemoterapija (svi lijekovi korišteni u kemoterapiji); lijekovi koji su korišteni u kemoterapiji *cisplatina, carboplatina, gemcitabin, etoposid, paclitaxel, pemetrexed, vinorelbin, Vepesid caps, Hycamtin caps, doxorubicin, cyclofosamid, vincristin, docetaxel, erlotinib, topotecan, lomustin, mitomycin, ifosfamid, atezolizumab*
- radioterapija palijativnog ili kurativnog tipa (datum zračenja odnosno radioterapije, doza zračenja u grejima (Gy), mjesto palijacije)
- provedeni operativni zahvati (dan, mjesec i godina operacije)
- ishod liječenja (živ ili mrtav).

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro – Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann – Whitneyevim U testom. Kaplan – Meierove krivulje doživljenja uspoređivane su log-rank testom. Sve P vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na Alpha = 0. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020) i IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

4. REZULTATI

4.1. Obilježja bolesnika

Istraživanje je provedeno na 203 bolesnika. Tijekom 2011. godine dijagnoza je postavljena kod 129 (63,5 %) bolesnika, a tijekom 2016. godine kod njih 74 (36,5 %). Muškaraca je 158 (77,8 %). Kod bolesnika 2016. godine značajno je češća slikovna dijagnoza postavljena CT-om nego li 2011. godine (χ^2 test, $P = 0,006$). Planocelularnih karcinoma pluća značajno je više tijekom 2011. godine, a adenokarcinoma tijekom 2016. godine (χ^2 test, $P = 0,03$). Treći stadij bolesti značajno je češće zastupljen tijekom 2011., a IV. stadij bolesti 2016. godine (Fisherov egzaktni test, $P = 0,009$). Operirano je 47 (23,2 %) bolesnika, bez značajne razlike prema godinama (Tablica 5).

Tablica 5. Osnovna obilježja bolesnika

| | Broj (%) bolesnika prema godini dijagnosticiranja bolesti | | | P* |
|---------------------------------|---|-----------|------------|---------------|
| | 2011. | 2016. | Ukupno | |
| Spol | | | | |
| Muškarci | 104 (80,6) | 54 (73) | 158 (77,8) | 0,21 |
| Žene | 25 (19,4) | 20 (27) | 45 (22,2) | |
| PHD dijagnoza | | | | |
| <i>Planocellulare</i> | 61 (47,3) | 21 (28,4) | 82 (40,4) | 0,03 |
| <i>Adenocarcinoma</i> | 24 (18,6) | 20 (27) | 44 (21,7) | |
| <i>Carcinoma</i> | 27 (20,9) | 25 (33,8) | 52 (25,6) | |
| <i>Microcellulare</i> | 17 (13,2) | 8 (10,8) | 25 (12,3) | |
| Slikovni oblik dijagnoze | | | | |
| RTG‡ | 36 (57,1) | 23 (33,3) | 59 (44,7) | 0,006 |
| CT§ | 27 (42,9) | 46 (66,7) | 73 (55,3) | |
| Ukupno | 63 (100) | 69 (100) | 132 (100) | |
| Stadij bolesti | | | | |
| I | 0 | 2 (2,7) | 2 (1) | 0,009† |
| II | 24 (18,6) | 19 (25,7) | 43 (21,2) | |
| III | 65 (50,4) | 22 (29,7) | 87 (42,9) | |
| IV | 40 (31) | 31 (41,9) | 71 (35) | |
| Operacija | | | | |
| Ne | 103 (79,8) | 53 (71,6) | 156 (76,8) | 0,18 |
| Da | 26 (20,2) | 21 (28,4) | 47 (23,2) | |

* χ^2 test; †Fisherov egzaktni test; ‡rendgen; § računalna tomografija

Medijan dobi kod postavljanja dijagnoze iznosi 62 godine (interkvartilnog raspona 57 do 69 godina) u rasponu 37 do 83 godine. Bolesnici 2016. godine značajno su stariji od onih 2011. godine (Mann – Whitneyjev U test, $P = 0,03$) (Tablica 6).

Tablica 6. Dob bolesnika prilikom postavljanja dijagnoze

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | | P* |
|-------------------------|---------------------------------|--------------|--------------|-------------|
| | 2011. | 2016. | Ukupno | |
| Dob ispitanika (godine) | 61 (56 – 68) | 63 (58 – 70) | 62 (57 – 69) | 0,03 |

*Mann – Whitneyjev U test

Adjuvantnu polikemoterapiju primalo je 14 (6,9 %) bolesnika, i to 4/14 bolesnika kombinaciju *cisplatina* + *paclitaxel*, značajnije češće 2016. godine (Fisherov egzaktni test, $P = 0,04$), zatim 10/14 bolesnika kombinaciju *cisplatina* + *gemcitabin*, značajnije češće tijekom 2011. godine (Fisherov egzaktni test, $P = 0,04$). Svi bolesnici primili su četiri ciklusa (Tablica 7).

Tablica 7. Primjena adjuvantne polikemoterapije prema godini dijagnosticiranja

| | Broj (%) bolesnika prema godini dijagnosticiranja bolesti | | | P* |
|-------------------------------|---|-------|--------|-------------|
| | 2011. | 2016. | Ukupno | |
| <i>Cisplatina, paclitaxel</i> | 1/10 | 3/4 | 4/14 | 0,04 |
| <i>Cisplatina, pemcitabin</i> | 9/10 | 1/4 | 10/14 | 0,04 |

*Fisherov egzaktni test

Metastaze je imalo 86 (42,4 %) bolesnika, na jetri, mozgu i kostima bez značajnih razlika prema godinama, ali ostale metastaze zastupljene su značajnije tijekom 2016. godine (Fisherov egzaktni test, $P = 0,02$) (Tablica 8).

Tablica 8. Raspodjela bolesnika prema pojavi metastaza i njihovom sjelju

| | Broj (%) bolesnika prema godini dijagnosticiranja bolesti | | | P* |
|----------------------|--|-----------|-----------|-------------|
| | 2011. | 2016. | Ukupno | |
| Metastaze | 49 (38) | 37 (50) | 86 (42,4) | 0,11 |
| Metastaze na jetri | 16 (12,4) | 11 (14,9) | 27 (13,3) | 0,67 |
| Metastaze na mozgu | 15 (11,6) | 5 (6,8) | 20 (9,9) | 0,33 |
| Metastaze na kostima | 12 (9,3) | 9 (12,2) | 21 (10,3) | 0,63 |
| Metastaze – ostalo | 22 (17,1) | 23 (31,1) | 45 (22,2) | 0,02 |

*Fisherov egzaktni test

4.2. Prva linija terapije

Medijan trajanja 1. linije terapije iznosi 3,4 mjeseca, u rasponu 1 do 11 mjeseci, prilikom čega je medijan broja ciklusa 6, u rasponu 1 do 12 ciklusa, bez značajne razlike u odnosu na godine i bez značajnih razlika po pojedinom obliku karcinoma i godini (Tablica 9).

Tablica 9. Broj i trajanje ciklusa 1. linije terapije prema vrsti karcinoma

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | P* |
|---------------------------------------|---------------------------------|-----------------|------|
| | 2011. | 2016. | |
| <i>Ukupno</i> | | | |
| Broj ciklusa 1. linije terapije | 6 (3 – 6) | 5 (3 – 6) | 0,45 |
| Trajanje 1. linije terapije (mjeseci) | 3,5 (2,1 – 4,1) | 3,0 (1,9 – 3,9) | 0,27 |
| <i>Planocellulare</i> | | | |
| Broj ciklusa 1. linije terapije | 6 (3 – 6) | 4 (3 – 6) | 0,66 |
| Trajanje 1. linije terapije (mjeseci) | 3,6 (1,9 – 4,1) | 2,4 (1,9 – 4,0) | 0,69 |
| <i>Adenocarcinoma</i> | | | |
| Broj ciklusa 1. linije terapije | 6 (4 – 6) | 5 (1,3 – 6) | 0,58 |
| Trajanje 1. linije terapije (mjeseci) | 3 (2 – 4) | 2,9 (0,3 – 4,3) | 0,44 |
| <i>Carcinoma</i> | | | |
| Broj ciklusa 1. linije terapije | 6 (3 – 6) | 4,5 (3,8 – 6) | 0,65 |
| Trajanje 1. linije terapije (mjeseci) | 3,5 (1,7 – 4,1) | 2,9 (2,3 – 3,8) | 0,44 |
| <i>Microcellulare</i> | | | |
| Broj ciklusa 1. linije terapije | 5 (3,5 – 7,5) | 6 (4,5 – 6) | 0,98 |
| Trajanje 1. linije terapije (mjeseci) | 3,5 (2,7 – 5,5) | 3,8 (2,5 – 4,2) | 0,98 |

*Mann – Whitneyjev U test

Najučestalija terapija 1. linije kombinacija je *cisplatina* + *gemcitabin* kod 90 (49,7 %) bolesnika. Sljedeći je izbor prema učestalosti kombinacija *cisplatina* + *etoposid* kod 57 (31,5 %) bolesnika, zatim je po 10 (5,5 %) bolesnika bilo na terapiji *carboplatina* + *paclitaxel* ili na terapiji *Vepesid caps*, dok je ostala terapija primijenjena kod manjeg broja bolesnika.

Jedan lijek uzima 15 (7,4 %) pacijenata, dok ih 188 (92,6 %) uzima kombinaciju lijekova (Tablica 10).

Na kraju 1. linije terapije zabilježeno je 89 (43,8 %) negativnih ishoda, bez značajne razlike u odnosu na vrstu karcinoma i promatranu godinu (Tablica 11).

Tablica 10. Raspodjela bolesnika prema terapiji u 1. liniji terapije

| 1. linija terapije | Broj (%) ispitanika |
|---|---------------------|
| <i>Cisplatina</i> | 3 (1,7) |
| <i>Cisplatina, paclitaxel</i> | 2 (1,1) |
| <i>Cisplatina, etoposid</i> | 57 (31,5) |
| <i>Cisplatina, gemcitabin</i> | 90 (49,7) |
| <i>Etoposid</i> | 1 (0,6) |
| <i>Cisplatina, vinorelbin</i> | 1 (0,6) |
| <i>Cisplatina, vinorelbin, Vepesid caps</i> | 1 (0,6) |
| <i>Cisplatina, Vepesid caps</i> | 2 (1,1) |
| <i>Carboplatina, etoposid</i> | 2 (1,1) |
| <i>Gemcitabin</i> | 1 (0,6) |
| <i>Hycamtin caps</i> | 1 (0,6) |
| <i>Carboplatina, paclitaxel</i> | 10 (5,5) |
| <i>Vepesid caps</i> | 10 (5,5) |

Tablica 11. Raspodjela bolesnika prema ishodu i vrsti karcinoma nakon 1. linije terapije

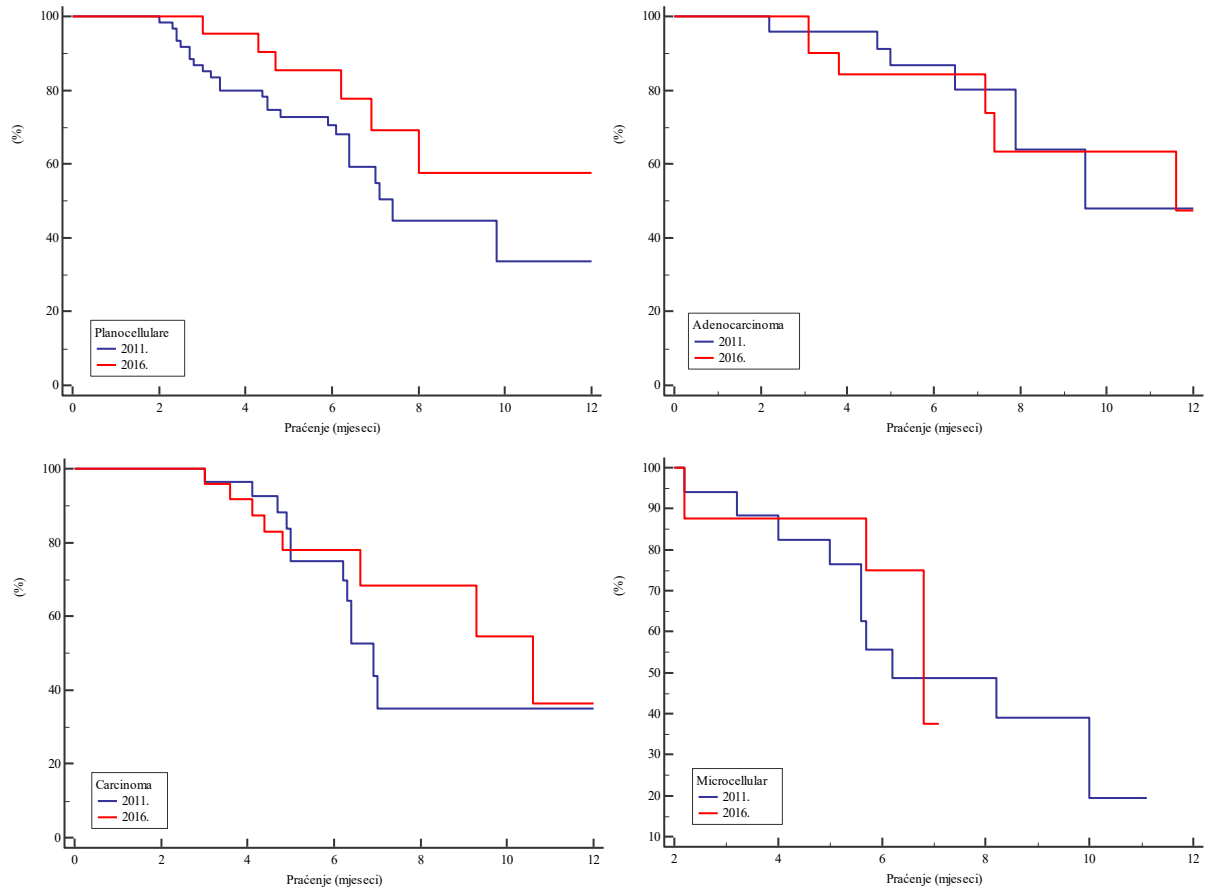
| | Broj (%) bolesnika prema ishodu na kraju 1. linije terapije | | P* |
|-----------------------|---|-----------|------|
| | Živi | Preminuli | |
| <i>Svi bolesnici</i> | | | |
| 2011. | 69 (60,5) | 60 (67,4) | 0,38 |
| 2016. | 45 (39,5) | 29 (32,6) | |
| Ukupno | 114 (100) | 89 (100) | |
| <i>Planocellulare</i> | | | |
| 2011. | 35 (72,9) | 26 (76,5) | 0,72 |
| 2016. | 13 (27,1) | 8 (23,5) | |
| Ukupno | 48 (100) | 34 (100) | |
| <i>Adenocarcinoma</i> | | | |
| 2011. | 15 (55,6) | 9 (52,9) | 0,87 |
| 2016. | 12 (44,4) | 8 (47,1) | |
| Ukupno | 27 (100) | 17 (100) | |
| <i>Carcinoma</i> | | | |
| 2011. | 12 (44,4) | 15 (60) | 0,26 |
| 2016. | 15 (56) | 10 (40) | |
| Ukupno | 27 (100) | 25 (100) | |
| <i>Microcellulare</i> | | | |
| 2011. | 7 (58,3) | 10 (76,9) | 0,32 |
| 2016. | 5 (41,7) | 3 (23,1) | |
| Ukupno | 12 (100) | 13 (100) | |

*Fisherov egzaktini test

Ukupno preživljenje nakon 1. linije terapije 2011. godine iznosi 52 %, značajnije niže nego li 2016. godine, kada je preživljenje 70,4 % (log-rank test, $P = 0,02$) (Tablica 12, Slika 1).

Tablica 12. Preživljenje u odnosu na vrstu karcinoma nakon 1. linije terapije

| 1. linija terapije | Negativan ishod | Pozitivan ishod | Ukupno bolesnika | Preživljenje | Medijan mjeseci (95 % CI) | P (log-rank test) |
|-----------------------|-----------------|-----------------|------------------|--------------|---------------------------|-------------------|
| <i>Svi bolesnici</i> | | | | | | |
| 2011. | 60 | 69 | 129 | 52 % | 8 (5,6 – 10,2) | 0,02 |
| 2016. | 29 | 45 | 74 | 70,4 % | 12 (0 – 26) | |
| Ukupno | 89 | 114 | 203 | | | |
| <i>Planocellulare</i> | | | | | | |
| 2011. | 26 | 35 | 61 | 34 % | 7 (6,1 – 8,7) | 0,08 |
| 2016. | 8 | 13 | 21 | 58 % | 22 (0 – 48,4) | |
| Ukupno | 34 | 48 | 82 | | | |
| <i>Adenocarcinoma</i> | | | | | | |
| 2011. | 9 | 15 | 24 | 48 % | 10 (0 – 19,5) | 0,40 |
| 2016. | 8 | 12 | 20 | 47 % | 12 (0 – 39,9) | |
| Ukupno | 17 | 27 | 44 | | | |
| <i>Carcinoma</i> | | | | | | |
| 2011. | 15 | 12 | 27 | 35,1 % | 7 (6,2 – 7,6) | 0,24 |
| 2016. | 10 | 15 | 25 | 36,4 % | 11 (6,1-15,1) | |
| Ukupno | 25 | 27 | 52 | | | |
| <i>Microcellulare</i> | | | | | | |
| 2011. | 10 | 7 | 17 | 19,5 % | 6 (2,4 – 10) | 0,56 |
| 2016. | 3 | 5 | 8 | 37,5 % | 7 (5,2 – 8,4) | |
| Ukupno | 13 | 12 | 25 | | | |

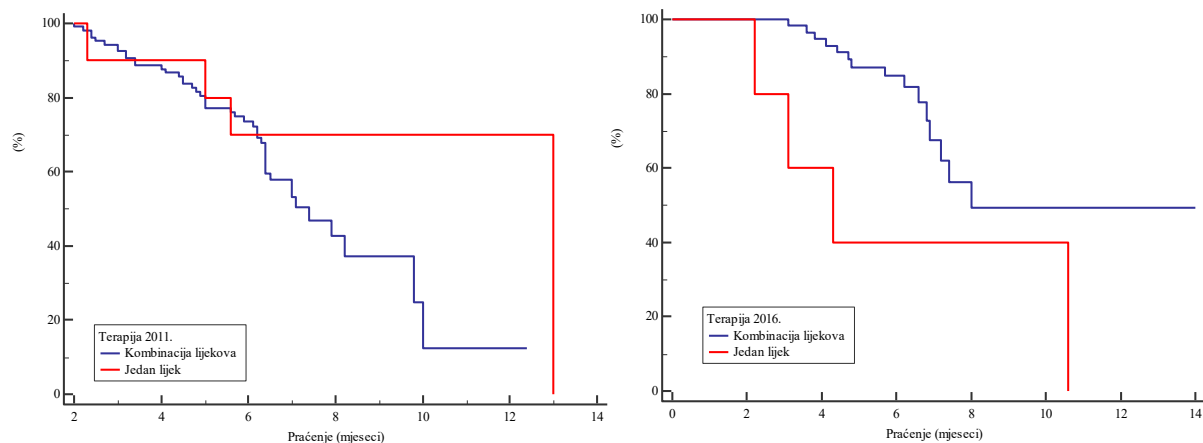


Slika 1. Kaplan – Meierova krivulja preživljenja nakon 1. linije terapije 2011. i 2016. godine prema vrsti karcinoma

S obzirom na primjenu terapije, jednog lijeka ili kombinacije lijekova, tijekom 2011. nema značajnih razlika, dok je u 2016. godini značajno dulje preživljenje bolesnika s kombinacijom lijekova u odnosu na bolesnike koji u 1. liniji terapije uzimaju samo jedan lijek (log-rank test, $P = 0,03$) (Tablica 13 i Slika 2).

Tablica 13. Preživljenje nakon 1. linije terapije s obzirom na to uzimaju li jedan lijek ili kombinaciju lijekova

| 1. linija terapije | Negativan ishod | Pozitivan ishod | Ukupno bolesnika | Preživljenje | Medijan mjeseci (95 % CI) | P (Log rank test) |
|----------------------|-----------------|-----------------|------------------|--------------|---------------------------|-------------------|
| 2011. | | | | | | |
| <i>Terapija</i> | | | | | | |
| Kombinacija lijekova | 44 | 63 | 107 | 12,4 % | 7 (6,2 – 8,6) | 0,20 |
| Jedan lijek | 4 | 6 | 10 | 0 % | 13 (7,2–13) | |
| Ukupno | 48 | 69 | 117 | | | |
| 2016 | | | | | | |
| <i>Terapija</i> | | | | | | |
| Kombinacija lijekova | 16 | 43 | 59 | 49,2 % | 8 (0 – 17) | 0,03 |
| Jedan lijek | 4 | 1 | 5 | 0 % | 4 (1,7 – 6,9) | |
| Ukupno | 20 | 44 | 64 | | | |



Slika 2. Kaplan – Meierova krivulja preživljenja s obzirom na primjenu jednog lijeka ili kombinacije lijekova u 2011. (lijevo) i 2016. godini (desno)

Nakon 1. linije terapije do progresije bolesti došlo je kod 82 (40,4 %) bolesnika, bez značajne razlike prema godinama i prema vrsti karcinoma (Tablica 14).

Tablica 14. Vrijeme do progresije bolesti nakon 1. linije terapije, prema godini dijagnoze i vrsti karcinoma

| Vrijeme do progresije nakon 1. linije terapije (mjeseci) | Medijan (interkvartilni raspon) | | P* |
|---|---------------------------------|------------------|------|
| | 2011. | 2016. | |
| Svi bolesnici (n = 48/34) | 5 (2,6 – 10,4) | 6 (5 – 10,7) | 0,14 |
| Vrsta karcinoma | | | |
| <i>Planocellulare</i> (n = 24/7) | 5,5 (3,2 – 9,5) | 6,2 (5,6 – 13,9) | 0,22 |
| <i>Adenocarcinoma</i> (n = 8/9) | 6,6 (2,1 – 11,3) | 7,1 (3,2 – 10,5) | 0,85 |
| <i>Carcinoma</i> (n = 11/12) | 4,4 (2,1 – 10,6) | 5,7 (4,4 – 12,6) | 0,11 |
| <i>Microcellulare</i> (n = 5/6) | 6,7 (3,8 – 9,6) | 5,9 (5,5 – 8,3) | 0,36 |

*Mann – Whitneyjev U test

4.3. Druga linija terapije

Drugu liniju terapije primalo je 80/203 (39,4 %) bolesnika. Trajanje 2. linije terapije 2011. godine medijana je 2,1 mjesec, u rasponu 1 do 9 mjeseci, a 2016. godine 1,7 mjeseci, u rasponu 1 do 12 mjeseci, bez značajnih razlika po godinama i po vrsti karcinoma. Nema značajnih razlika niti u broju ciklusa 2. linije terapije u odnosu na godine i vrstu karcinoma (Tablica 15).

Tablica 15. Broj i trajanje ciklusa 2. linije terapije prema godini i vrsti karcinoma

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | P* |
|---------------------------------------|---------------------------------|-----------------|--------|
| | 2011. | 2016. | |
| <i>Ukupno</i> | | | |
| Broj ciklusa 2. linije terapije | 4 (2 – 6) | 3,5 (2 – 6) | 0,89 |
| Trajanje 2. linije terapije (mjeseci) | 2,1 (0,9 – 4,2) | 1,7 (0,7 – 3,5) | 0,65 |
| <i>Planocellulare</i> | | | |
| Broj ciklusa 2. linije terapije | 4 (2 – 6) | 5 (2 – 6) | 0,54 |
| Trajanje 2. linije terapije (mjeseci) | 2,1 (1,2 – 4,6) | 2,7 (0,8 – 5) | 0,73 |
| <i>Adenocarcinoma</i> | | | |
| Broj ciklusa 2. linije terapije | 3 (1 – 5) | 2 (2 – 5) | 0,76 |
| Trajanje 2. linije terapije (mjeseci) | 1 (0,4 – 2,7) | 0,8 (0,6 – 2,8) | > 0,99 |
| <i>Carcinoma</i> | | | |
| Broj ciklusa 2. linije terapije | 4 (2 – 6) | 4 (2 – 10) | 0,55 |
| Trajanje 2. linije terapije (mjeseci) | 2,6 (1 – 4) | 3 (0,9 – 6) | 0,50 |
| <i>Microcellulare</i> | | | |
| Broj ciklusa 2. linije terapije | 3 (2 – 6) | 2 (1 – 2) | 0,13 |
| Trajanje 2. linije terapije (mjeseci) | 1,4 (0,5 – 3,5) | 0,7 (0 – 1) | 0,08 |

*Mann – Whitneyjev U test

Najučestalije su terapije 2. linije *docetaxel* kod 38/80 (60,3 %) bolesnika i *pemetrexed* kod 5/80 (7,9 %) bolesnika, dok su ostale terapije primijenjene kod manjeg broja bolesnika. Jedan lijek uzima 69/80 (86 %) pacijenata, dok ih 11/80 (14 %) uzima kombinaciju lijekova (Tablica 16).

Tablica 16. Raspodjela bolesnika prema terapiji i ishodu u 2. liniji terapije (n = 80)

| | Broj (%) bolesnika |
|---|-----------------------|
| <i>Cisplatina</i> | 1 (1,6) |
| <i>Doxorubicin, cyclofosfamid, vincristin</i> | 1 (1,6) |
| <i>Docetaxel</i> | 38 (60,3) |
| <i>Erlotinib</i> | 2 (3,2) |
| <i>Cisplatina, etoposid, Vepesid caps</i> | 1 (1,6) |
| <i>Cisplatina, etoposid</i> | 4 (6,3) |
| <i>Cisplatina, docetaxel</i> | 1 (1,6) |
| <i>Topotecan</i> | 2 (3,2) |
| <i>Lomustin</i> | 1 (1,6) |
| <i>Paclitaxel</i> | 2 (3,2) |
| <i>Cisplatina, paclitaxel</i> | 1 (1,6) |
| <i>Vepesid caps</i> | 2 (3,2) |
| <i>Cisplatina, gemcitabin</i> | 1 (1,6) |
| <i>Pemetrexed</i> | 5 (7,9) |
| <i>Cisplatina, pemetrexed</i> | 1 (1,6) |

Na kraju 2. linije terapije zabilježeno je 36/82 (44 %) negativnih ishoda, bez značajne razlike u odnosu na vrstu karcinoma i promatranu godinu (Tablica 17).

Tablica 17. Raspodjela bolesnika prema ishodu i vrsti karcinoma nakon 2. linije terapije

| | Broj (%) bolesnika prema ishodu na kraju 2. linije | | P* |
|-----------------------|--|-----------|--------|
| | Živi | Preminuli | |
| <i>Svi bolesnici</i> | | | |
| 2011. | 26 (56,5) | 20 (55,6) | > 0,99 |
| 2016. | 20 (43,5) | 16 (44,4) | |
| Ukupno | 46 (100) | 36 (100) | |
| <i>Planocellulare</i> | | | |
| 2011. | 12/17 | 12/15 | 0,69 |
| 2016. | 5/17 | 3/15 | |
| Ukupno | 17/17 | 15/15 | |
| <i>Adenocarcinoma</i> | | | |
| 2011. | 5/12 | 1/5 | 0,60 |
| 2016. | 7/12 | 4/5 | |
| Ukupno | 12/12 | 5/5 | |
| <i>Carcinoma</i> | | | |
| 2011. | 5/11 | 6/12 | > 0,99 |
| 2016. | 6/11 | 6/12 | |
| Ukupno | 11/11 | 12/12 | |
| <i>Microcellulare</i> | | | |
| 2011. | 4/6 | 1/4 | 0,52 |
| 2016. | 2/6 | 3/4 | |
| Ukupno | 6/6 | 4/4 | |

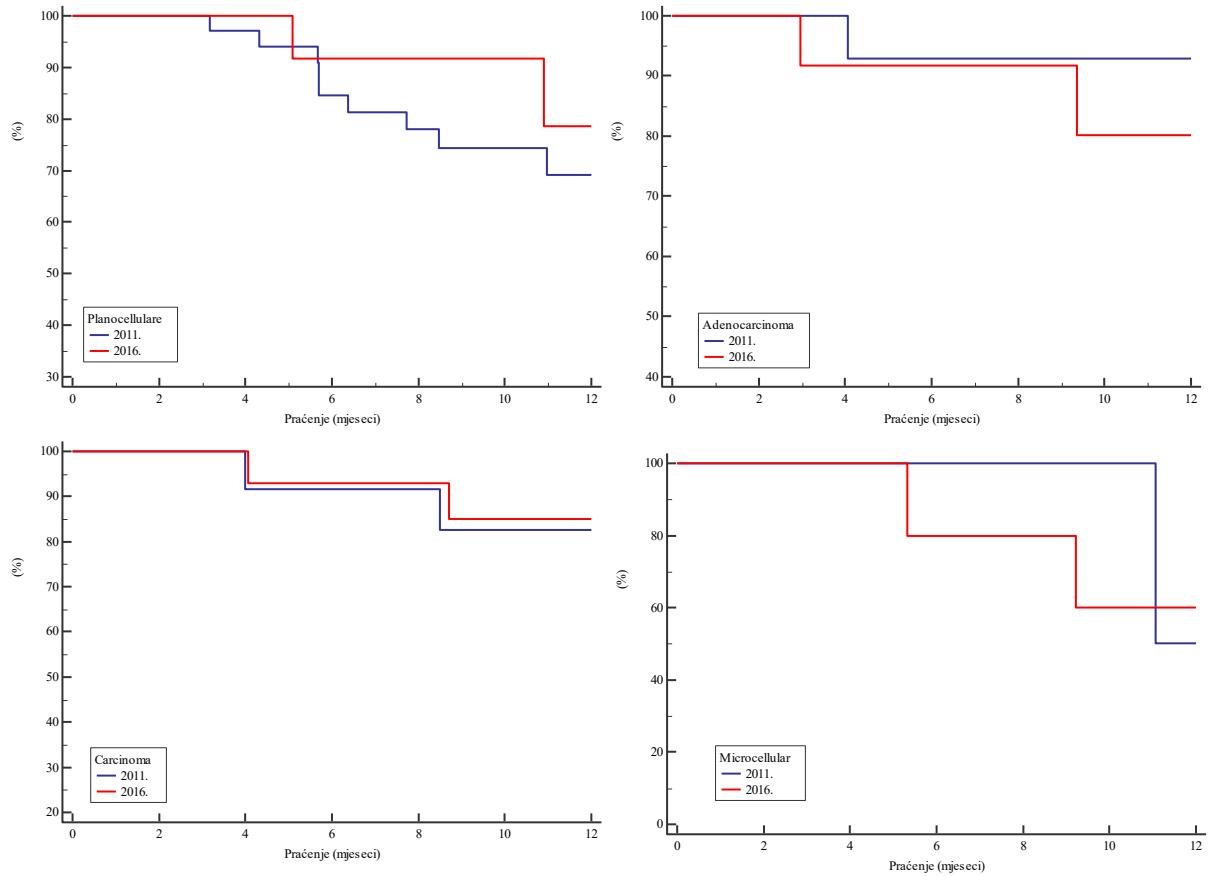
*Fisherov egzaktni test

Sveukupno nakon 1. i 2. linije terapije negativan ishod zabilježen je kod 125 (61,6 %) bolesnika.

Nema značajne razlike u preživljenju nakon 2. linije terapije između promatranih godina i vrste karcinoma (Tablica 18, Slika 3).

Tablica 18. Preživljenje nakon 2. linije terapije

| 2. linija terapije | Negativan ishod | Pozitivan ishod | Ukupno bolesnika | Preživljenje | Medijan mjeseci (95 % CI) | P (log-rank test) |
|-----------------------|-----------------|-----------------|------------------|--------------|---------------------------|-------------------|
| <i>Svi bolesnici</i> | | | | | | |
| 2011. | 20 | 49 | 69 | 41 % | 14 (11,8 – 16) | 0,66 |
| 2016. | 16 | 29 | 45 | 27 % | 16 (13 – 20) | |
| Ukupno | 36 | 78 | 114 | | | |
| <i>Planocellulare</i> | | | | | | |
| 2011. | 12 | 23 | 35 | 69 % | 14 (9,7 – 19,1) | 0,56 |
| 2016. | 3 | 10 | 13 | 79 % | 16 (6,8 – 25) | |
| Ukupno | 15 | 33 | 48 | | | |
| <i>Adenocarcinoma</i> | | | | | | |
| 2011. | 1 | 14 | 15 | 92 % | 29 (0 – 66) | 0,16 |
| 2016. | 4 | 8 | 12 | 80 % | 17 (9,4 – 24,2) | |
| Ukupno | 5 | 22 | 27 | | | |
| <i>Carcinoma</i> | | | | | | |
| 2011. | 6 | 6 | 12 | 73 % | 14 (12 – 16,6) | 0,66 |
| 2016. | 6 | 9 | 15 | 85 % | 16 (12 – 20,2) | |
| Ukupno | 12 | 15 | 27 | | | |
| <i>Microcellulare</i> | | | | | | |
| 2011. | 1 | 6 | 7 | 50 % | 13 (4,9 – 21,2) | 0,43 |
| 2016. | 3 | 2 | 5 | 0 % | 12 (8,4 – 16,3) | |
| Ukupno | 4 | 8 | 12 | | | |

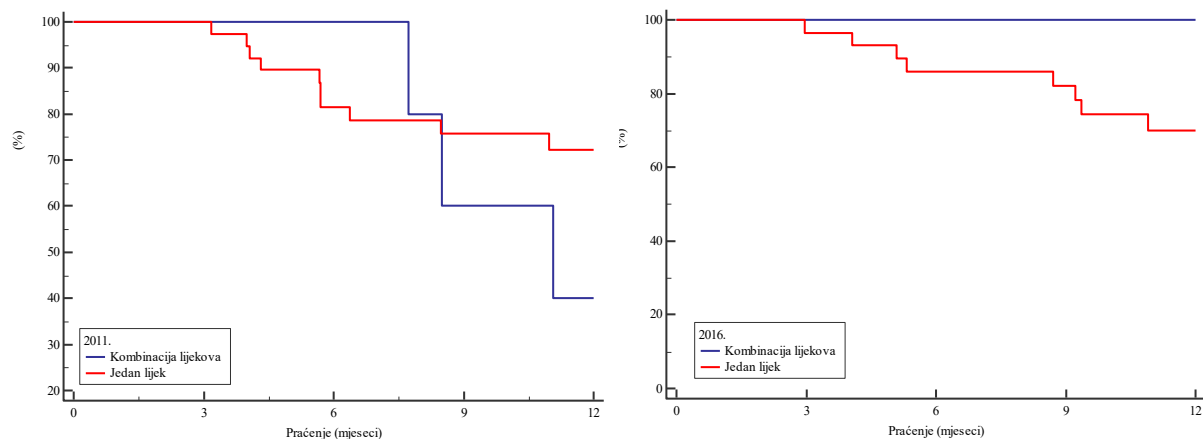


Slika 3. Kaplan – Meierova krivulja preživljenja nakon 2. linije terapije prema godinama i vrsti karcinoma (n = 114)

S obzirom na primjenu terapije, jednog lijeka ili kombinacije lijekova, tijekom 2011. i 2016. godine nema značajnih razlika (Tablica 19 i Slika 4).

Tablica 19. Preživljenje nakon 2. linije terapije s obzirom na to uzimaju li jedan lijek ili kombinaciju lijekova

| 2. linija terapije | Negativan ishod | Pozitivan ishod | Ukupno bolesnika | Preživljenje | Medijan mjeseci (95 % CI) | P (log-rank test) |
|----------------------|-----------------|-----------------|------------------|--------------|---------------------------|-------------------|
| 2011. | | | | | | |
| <i>Terapija</i> | | | | | | |
| Kombinacija lijekova | 3 | 3 | 6 | 40 % | 11 (5,6 – 16,6) | 0,90 |
| Jedan lijek | 17 | 23 | 40 | 72 % | 21 (7,6 – 34,4) | |
| Ukupno | 20 | 26 | 46 | | | |
| 2016. | | | | | | |
| <i>Terapija</i> | | | | | | |
| Kombinacija lijekova | 1 | 4 | 5 | 100 % | - | 0,79 |
| Jedan lijek | 5 | 14 | 29 | 70 % | 17 (15,8 – 17,7) | |
| Ukupno | 16 | 18 | 34 | | | |



Slika 4. Kaplan – Meierova krivulja preživljenja s obzirom na primjenu jednog lijeka ili kombinacije lijekova u 2011. i 2016. godini

Do progresije bolesti nakon 2. linije terapije došlo je kod 35 (17,2 %) bolesnika, 2011. godine nakon medijana 5,4 mjeseca, u rasponu 1 do 27 mjeseci, a 2016. godine nakon medijana 6 mjeseci, od najmanje jednog do 14 mjeseci, bez značajne razlike u odnosu na godine (Tablica 20).

Tablica 20. Vrijeme do progresije bolesti od početka 2. linije terapije, prema godini dijagnoze i vrsti karcinoma

| Vrijeme do progresije od početka 2. linije terapije (mjeseci) | Medijan (interkvartilni raspon) | | P* |
|--|---------------------------------|------------------|------|
| | 2011. | 2016. | |
| Svi bolesnici (n = 19/16) | 5,4 (3 – 8,5) | 6 (3 – 9) | 0,92 |
| Vrsta karcinoma | | | |
| <i>Planocellulare</i> (n=8/5) | 5,6 (2,6 – 9,8) | 6,6 (3,3 – 11,5) | 0,77 |
| <i>Adenocarcinoma</i> (n=4/3) | 4,2 (1,7 – 14,8) | 2,4 (1,2 – 7,2) | 0,72 |
| <i>Carcinoma</i> (n=4/6) | 6,2 (3,5 – 8,2) | 8,2 (4,2 – 10,3) | 0,39 |
| <i>Microcellulare</i> (n=3/2) | 5,4 (3 – 10,1) | 3,1 (1,5 – 5,7) | 0,25 |

*Mann – Whitneyjev U test

4.4. Treća linija terapije

Treću liniju terapije primalo je 35/203 (17,2 %) bolesnika. Trajanje 3. linije terapije 2011. godine medijana je 2,5 mjeseca, u rasponu 1 do 12 mjeseci, a 2016. godine 2 mjeseca, u rasponu 1 do 7 mjeseci, bez značajnih razlika po godinama i po vrsti karcinoma. Nema značajnih razlika niti u broju ciklusa 3. linije terapije u odnosu na godine i vrstu karcinoma (Tablica 21).

Tablica 21. Broj i trajanje ciklusa 3. linije terapije prema godini i vrsti karcinoma

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | P* |
|---------------------------------------|---------------------------------|-----------------|-----------|
| | 2011. | 2016. | |
| <i>Ukupno</i> | | | |
| Broj ciklusa 3. linije terapije | 2,5 (2 – 5) | 2 (1,5 – 3) | 0,27 |
| Trajanje 3. linije terapije (mjeseci) | 1,9 (0,9 – 3,8) | 1,2 (0,5 – 3,6) | 0,52 |
| <i>Planocellulare</i> | | | |
| Broj ciklusa 3. linije terapije | 2,5 (1,3 – 5,3) | 2 (1 – 4) | 0,37 |
| Trajanje 3. linije terapije (mjeseci) | 1,9 (0,2 – 2,7) | 0,9 (0,2 – 3,1) | 0,66 |
| <i>Adenocarcinoma</i> | | | |
| Broj ciklusa 3. linije terapije | 5 (2,5 – 9,8) | 2 (1,3 – 5,8) | 0,24 |
| Trajanje 3. linije terapije (mjeseci) | 4,4 (3,8 – 8,3) | 2,5 (0,2 – 4,4) | 0,25 |
| <i>Carcinoma</i> | | | |
| Broj ciklusa 3. linije terapije | 2 (1 – 2) | 2 (1,8 – 2,2) | 0,44 |
| Trajanje 3. linije terapije (mjeseci) | 1,8 (0,1 – 1,9) | 1,1 (0,5 – 2,4) | > 0,99 |
| <i>Microcellulare</i> | | | |
| Broj ciklusa 3. linije terapije | 3 (2 – 3) | 4,5 (2,2 – 4,9) | 0,20 |
| Trajanje 3. linije terapije (mjeseci) | 1,4 (0,7 – 1,4) | 6,2 (2,3 – 7,3) | 0,08 |

*Mann – Whitneyjev U test

Najučestalija terapija 3. linije je *erlotinib* kod 23/35 (66 %) bolesnika, dok su ostale terapije primijenjene kod manjeg broja bolesnika. Jedan lijek uzima 27/35 (77 %) pacijenata, dok ih 8/35 (23 %) uzima kombinaciju lijekova (Tablica 22).

Tablica 22. Raspodjela bolesnika prema terapiji u 3. liniji terapije (n = 35)

| | Broj (%) bolesnika |
|--|--------------------|
| <i>Erlotinib</i> | 23 (66) |
| <i>Topotecan</i> | 1 (3) |
| <i>Doxorubicin, cyclofosamid</i> | 1 (3) |
| <i>Doxorubicin, cyclofosamid, vincristin</i> | 1 (3) |
| <i>Mitomycin, ifosfamid, cisplatina</i> | 4 (11) |
| <i>Docetaxel</i> | 1 (3) |
| <i>Vepesid caps</i> | 2 (5) |
| <i>Cisplatina, etoposid</i> | 1 (3) |
| <i>Pemetrexed</i> | 1 (3) |

Na kraju 3. linije terapije zabilježeno je 54/78 (69 %) negativna ishoda, značajno više tijekom 2011. godine (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$). Značajno je više bolesnika s pozitivnim ishodom u 2016. godini kod adenokarcinoma ($P = 0,01$) i mikrocelularnih karcinoma ($P = 0,04$) u odnosu na 2011. godinu (Tablica 23).

Tablica 23. Raspodjela bolesnika prema ishodu i vrsti karcinoma nakon 3. linije liječenja (n = 78)

| | Broj (%) bolesnika prema ishodu na kraju 3. linije | | P* |
|-----------------------|--|-----------|-------------------|
| | Živi | Preminuli | |
| <i>Svi bolesnici</i> | | | |
| 2011. | 8 (33) | 41 (76) | < 0,001 |
| 2016. | 16 (67) | 13 (24) | |
| Ukupno | 24 (100) | 54 (100) | |
| <i>Planocellulare</i> | | | |
| 2011. | 3/6 | 20/27 | 0,34 |
| 2016. | 3/6 | 7/27 | |
| Ukupno | 6/6 | 27/27 | |
| <i>Adenocarcinoma</i> | | | |
| 2011. | 3/9 | 11/13 | 0,01 |
| 2016. | 6/9 | 2/13 | |
| Ukupno | 9/9 | 13/13 | |
| <i>Carcinoma</i> | | | |
| 2011. | 2/7 | 4/8 | 0,61 |
| 2016. | 5/7 | 4/8 | |
| Ukupno | 7/7 | 8/8 | |
| <i>Microcellulare</i> | | | |
| 2011. | 0/2 | 6/6 | 0,04 |
| 2016. | 2/2 | 0/6 | |
| Ukupno | 2/2 | 6/6 | |

*Fisherov egzaktni test

Na kraju 3. linije terapije zabilježeno je još 54/78 (69 %) negativna ishoda, tako da je sveukupno nakon tri linije terapije negativan ishod zabilježen kod 179/203 (88,2 %) bolesnika.

Značajno je bolje preživljenje u 2016. godini nakon 3. linije terapije (log-rank test, $P = 0,02$), dok nema značajnih razlika u godinama unutar pojedine vrste karcinoma (Tablica 24).

Tablica 24. Preživljenje nakon 3. linije terapije

| 3. linija terapije | Negativan ishod | Pozitivan ishod | Ukupno bolesnika | Preživljenje | Medijan mjeseci (95 % CI) | P (log-rank test) |
|-----------------------|-----------------|-----------------|------------------|--------------|---------------------------|-------------------|
| <i>Svi bolesnici</i> | | | | | | |
| 2011. | 41 | 8 | 49 | 83 % | 11 (8,8 – 13,3) | 0,02 |
| 2016. | 13 | 16 | 29 | 93 % | 14 (7 – 20,3) | |
| Ukupno | 54 | 24 | 78 | | | |
| <i>Planocellulare</i> | | | | | | |
| 2011. | 20 | 3 | 23 | 90,9 % | 10 (7,5 – 12,6) | 0,09 |
| 2016. | 7 | 3 | 10 | 100 % | 19 (7,6 – 30,5) | |
| Ukupno | 27 | 6 | 33 | | | |
| <i>Adenocarcinoma</i> | | | | | | |
| 2011. | 11 | 3 | 14 | 100 % | 17 (9,5 – 24) | 0,23 |
| 2016. | 2 | 6 | 8 | 85 % | 15 (4,8 – 25) | |
| Ukupno | 13 | 9 | 22 | | | |
| <i>Carcinoma</i> | | | | | | |
| 2011. | 4 | 2 | 6 | 100 % | 9 (7,9 – 10,1) | 0,69 |
| 2016. | 4 | 5 | 9 | 89 % | 13 (2,2 – 23,7) | |
| Ukupno | 8 | 7 | 15 | | | |
| <i>Microcellulare</i> | | | | | | |
| 2011. | 6 | 0 | 6 | 66 % | 10 (6,5 – 13,5) | 0,10 |
| 2016. | 0 | 2 | 2 | 100 % | 9 (8,9 – 9,5) | |
| Ukupno | 6 | 2 | 8 | | | |

S obzirom na primjenu terapije jednog lijeka ili kombinacije lijekova, tijekom 2011. i 2016. godine nema značajnih razlika (Tablica 25).

Tablica 25. Preživljenje nakon 3. linije terapije s obzirom na to uzimaju li jedan lijek ili kombinaciju lijekova

| 3. linija terapije | Negativan ishod | Pozitivan ishod | Ukupno bolesnika | Preživljenje | Medijan mjeseci (95 % CI) | P (log-rank test) |
|-----------------------|-----------------|-----------------|------------------|--------------|---------------------------|-------------------|
| <i>Terapija 2011.</i> | | | | | | |
| Kombinacija lijekova | 5 | 2 | 7 | 85,7 % | 22 (14 – 30) | 0,28 |
| Jedan lijek | 6 | 5 | 11 | 100 % | 24 (14 – 35) | |
| Ukupno | 11 | 7 | 18 | | | |
| <i>Terapija 2016.</i> | | | | | | |
| Kombinacija lijekova | 0 | 1 | 1 | 100 % | - | 0,80 |
| Jedan lijek | 5 | 11 | 16 | 93 % | 26 (13 – 27) | |
| Ukupno | 5 | 12 | 17 | | | |

Do progresije bolesti od početka 3. linije terapije došlo je kod 3/19 bolesnika u 2011. godini i kod 8/16 bolesnika u 2016. godini (Tablica 26).

Tablica 26. Vrijeme do progresije bolesti od početka 3. linije terapije, prema godini dijagnoze i vrsti karcinoma

| Vrijeme do progresije od početka 3. linije terapije (mjeseci) | Medijan (interkvartilni raspon) | | P* |
|---|---------------------------------|----------------|------|
| | 2011. | 2016. | |
| Svi bolesnici (n = 3/8) | 2 (2 – 8) | 3 (2 – 5) | 0,84 |
| Vrsta karcinoma | | | |
| <i>Planocellulare</i> (n = 0/1) | - | 2 | - |
| <i>Adenocarcinoma</i> (n = 1/2) | 8 | 2 mj. i 5 mj. | - |
| <i>Carcinoma</i> (n = 1/3) | 2 | 3 (1 – 3) | - |
| <i>Microcellulare</i> (n = 1/2) | 2 | 4 mj. i 11 mj. | - |

*Mann – Whitneyjev U test

4.5. Četvrta linija terapije

Četvrtu liniju terapije primalo je 8/203 (3,9 %) bolesnika (svi iz 2016. godine). Trajanje 4. linije terapije medijana je 2 mjeseca, u rasponu 1 do 6 mjeseci, prilikom čega je medijan ciklusa 4, u rasponu 1 do 12 ciklusa (Tablica 27).

Tablica 27. Broj i trajanje ciklusa 4. linije terapije te vrijeme do progresije bolesti nakon 4. linije terapije (n = 8)

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | P* |
|--|---------------------------------|-----------------|----|
| | 2011. | 2016. | |
| Trajanje 4. linije terapije (mjeseci) | - | 2 (0,8 – 2,5) | - |
| Broj ciklusa 4. linije terapije | - | 4 (1 – 6) | - |
| Vrijeme do progresije nakon 4. linije terapije (mjeseci) (n = 3) | | 3,4 (2,5 – 5,1) | - |

*Mann – Whitneyjev U test

Po 1/8 bolesnik primao je *paclitaxel*, *paclitaxel* + *carboplatina*, *Vepesid caps*, *gemcitabin*, *cisplatina* + *etoposid* i *atezolizumab*, dok ih je 2/8 primilo *vinorelbin* (Tablica 28).

Tablica 28. Raspodjela bolesnika prema terapiji i ishodu u 4. liniji terapije (n = 8)

| 4. linija terapije (2016. godina) | Ukupno |
|-----------------------------------|--------|
| <i>Paclitaxel</i> | 1/8 |
| <i>Vinorelbin</i> | 2/8 |
| <i>Paclitaxel, carboplatina</i> | 1/8 |
| <i>Vepesid caps</i> | 1/8 |
| <i>Gemcitabin</i> | 1/8 |
| <i>Cisplatina, etoposid</i> | 1/8 |
| <i>Atezolizumab</i> | 1/4 |

Na kraju 4. linije terapije zabilježeno je još 17/24 (71 %) negativnih ishoda, tako da je sveukupno nakon četiri linije terapije negativan ishod zabilježen kod 196/203 (96,6 %) bolesnika (Tablica 29).

Tablica 29. Preživljenje nakon 4. linije terapije prema godini dijagnosticiranja

| 4. linija terapije | Negativan ishod | Pozitivan ishod | Ukupno bolesnika | Preživljenje | Medijan mjeseci (95 % CI) | P (log-rank test) |
|--------------------|-----------------|-----------------|------------------|--------------|---------------------------|-------------------|
| <i>Godina</i> | | | | | | |
| 2011. | 8 | 0 | 8 | 0 % | 11 (8 – 13) | 0,08 |
| 2016. | 9 | 7 | 16 | 33 % | 13 (8 – 17) | |
| Ukupno | 17 | 7 | 24 | | | |

4.6. Peta linija terapije

Petu liniju terapije primila su tri bolesnika. Nakon 5. linije terapije do progresije bolesti došlo je kod 2 (1,4 %) bolesnika, kod jednog za 7 mjeseci, a kod drugog za 10 mjeseci (Tablica 30).

Tablica 30. Vrijeme do progresije bolesti nakon 4. linije terapije, broj i trajanje ciklusa 5. linije terapije kod bolesnika

| | Bolesnik | | |
|--|----------|-----|----|
| | 1. | 2. | 3. |
| Vrijeme do progresije nakon 4. linije terapije (mjeseci) | 7 | - | 10 |
| Broj ciklusa 5. linije terapije | 3 | 3 | 10 |
| Trajanje 5. linije terapije (mjeseci) | 1 | 1,5 | 8 |

Tijekom ciklusa 5. linije terapije po 1/3 bolesnika su primala *doxorubicin* + *cyclofosamid* + *vincristin*, *Vepesid caps* ili *carboplatina* + *paclitaxel*.

4.7. Šesta linija terapije

Šestu liniju terapije primila su 2 (0,9 %) bolesnika, jedan za 3 mjeseca, drugi za 10 mjeseci, od početka 5. linije terapije. Jedan je primio 10, a drugi 12 ciklusa terapije i to *gemcitabin* ili *pemetrexed* (Tablica 31).

Tablica 31. Vrijeme do progresije bolesti nakon 5. linije terapije, broj i trajanje ciklusa 6. linije terapije

| | Bolesnik | |
|--|-----------|------------|
| | 1 | 2 |
| Vrijeme do progresije nakon 5. linije terapije | 8 mjeseci | 10 mjeseci |
| Broj ciklusa 6. linije terapije | 10 | 12 |
| Trajanje 6. linije terapije | 5 mjeseci | 6 mjeseci |

4.8. Radioterapija

Radioterapiju je ukupno imao 51/203 (25 %) bolesnik, i to 3/51 (6 %) uz KT, a njih 48/51 (94 %) nakon provedenog KT-a, bez značajne razlike u odnosu na godine. Palijativnu radioterapiju imala su ukupno 22/203 (11 %) bolesnika. Doze zračenja koje su primili bolesnici 2016. godine značajnije su veće u odnosu na 2011. godinu (Mann – Whitneyjev U test, $P = 0,03$) . Više od 39 Gy primilo je 19/51 (37 %) bolesnika (Tablica 32, Tablica 33, Tablica 34).

Tablica 32. Vrijeme od dijagnoze do radioterapije i doza zračenja

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | P* |
|---|---------------------------------|------------------|-------------|
| | 2011. | 2016. | |
| Vrijeme od dijagnoze do RT [†] (mjeseci) | 7,32 (5,8 – 8,4) | 5,8 (3,1 – 8,9) | 0,32 |
| Doza radioterapije (Gy [‡]) | 39 (39 – 50) | 46 (39 – 58) | 0,03 |
| Vrijeme od dijagnoze do RT [†] palijativno (mjeseci) | 4,1 (2,1 – 16,7) | 2,9 (0,6 – 12,4) | 0,43 |
| Doza palijativne radioterapije (Gy [‡]) | 20 (8,5 – 23) | 27 (20 – 30) | 0,08 |

*Fisherov egzaktni test; [†] radioterapija; [‡] Grej

Tablica 33. Raspodjela bolesnika prema radioterapiji u odnosu na godine i vrstu karcinoma

| | Broj (%) | | | P* |
|---------------------------------------|--------------|--------------|-----------|------|
| | 2011. | 2016. | Ukupno | |
| <i>Ukupno</i> | | | | |
| Radioterapija uz KT [†] | 1 (3,1) | 2 (10,5) | 3 (5,9) | 0,55 |
| Radioterapija nakon KT-a [†] | 31 (96,9) | 17 (89,5) | 48 (94,1) | |
| Radioterapija paliјativno | 16/22 | 6/22 | 22/22 | |
| <i>Planocellulare</i> | | | | |
| Radioterapija uz KT [†] | - | - | - | - |
| Radioterapija nakon KT-a [†] | 17/17 | 6/6 | 23/23 | |
| Radioterapija paliјativno | 4/5 | 1/5 | 5/5 | |
| <i>Adenocarcinoma</i> | | | | |
| Radioterapija uz KT [†] | 1/4 | 0 | 1/8 | > |
| Radioterapija nakon KT-a [†] | 3/4 | 4/4 | 7/8 | 0,99 |
| Radioterapija paliјativno | 5/8 | 3/8 | 8/8 | |
| <i>Carcinoma</i> | | | | |
| Radioterapija uz KT [†] | 0 | 2/8 | 2/14 | > |
| Radioterapija nakon KT-a [†] | 6/6 | 6/8 | 12/14 | 0,99 |
| Radioterapija paliјativno | 4/5 | 1/5 | 5/5 | |
| <i>Microcellulare</i> | | | | |
| Radioterapija uz KT [†] | - | - | - | - |
| Radioterapija nakon KT-a [†] | 5/5 | 1/1 | 6/6 | |
| Radioterapija paliјativno | 3/4 | 1/4 | 4/4 | |

*Fisherov egzaktni test; [†] kemoterapija

Tablica 34. Raspodjela bolesnika prema dozi zračenja u odnosu na godine i vrstu karcinoma

| | Broj (%) | | | P* |
|----------------------------|--------------|--------------|-----------|--------|
| | 2011. | 2016. | Ukupno | |
| <i>Ukupno</i> | | | | |
| do 39 Gy [†] | 23 (71,9) | 9 (47,4) | 32 (62,7) | 0,13 |
| više od 39 Gy [†] | 9 (28,1) | 10 (52,6) | 19 (37,3) | |
| Ukupno | 32 (100) | 19 (100) | 51 (100) | |
| <i>Planocellulare</i> | | | | |
| do 39 Gy [†] | 12/17 | 2/6 | 14/23 | 0,16 |
| više od 39 Gy [†] | 5/17 | 4/6 | 9/23 | |
| Ukupno | 17/17 | 6/6 | 23/23 | |
| <i>Adenocarcinoma</i> | | | | |
| do 39 Gy [†] | 4/4 | 1/4 | 5/8 | 0,14 |
| više od 39 Gy [†] | 0 | 3/4 | 3/8 | |
| Ukupno | 4/4 | 4/4 | 8/8 | |
| <i>Carcinoma</i> | | | | |
| do 39 Gy [†] | 4/6 | 5/8 | 9/14 | > 0,99 |
| više od 39 Gy [†] | 2/6 | 3/8 | 5/14 | |
| Ukupno | 6/6 | 8/8 | 14/14 | |
| <i>Microcellulare</i> | | | | |
| do 39 Gy [†] | 3/5 | 1/1 | 4/6 | > 0,99 |
| više od 39 Gy [†] | 2/5 | 0 | 2/6 | |
| Ukupno | 5/5 | 1/1 | 6/6 | |

*Fisherov egzaktini test; [†] Grej

Sijelo palijacije su za 6/22 pacijenta kosti, za jednog bolesnika kosti i neurokranij, za 13/22 bolesnika samo neurokranij, a po dva bolesnika imaju sijelo palijacije na vratu ili u plućima. Većina bolesnika, njih 21/22 pri palijativnoj radioterapiji primili su zračenja do 39 Gy. Samo je jedan bolesnik s adenokarcinomom primio palijativnu dozu veću od 39 Gy (Tablica 35).

Tablica 35. Raspodjela bolesnika prema palijativnoj dozi zračenja u odnosu na godine i vrstu karcinoma

| | Broj (%) | | | P* |
|----------------------------|----------|-------|--------|------|
| | 2011. | 2016. | Ukupno | |
| <i>Ukupno</i> | | | | |
| do 39 Gy [†] | 15/16 | 6/6 | 21/22 | > |
| više od 39 Gy [†] | 1/16 | 0 | 1/22 | 0,99 |
| Ukupno | 16/16 | 6/6 | 22/22 | |
| <i>Planocellulare</i> | | | | |
| do 39 Gy [†] | 4/4 | 1/1 | 5/5 | - |
| <i>Adenocarcinoma</i> | | | | |
| do 39 Gy [†] | 4/5 | 3/3 | 4/8 | > |
| više od 39 Gy [†] | 1/5 | 0 | 1/8 | 0,99 |
| Ukupno | 5/5 | 3/3 | 8/8 | |
| <i>Carcinoma</i> | | | | |
| do 39 Gy [†] | 4/4 | 1/1 | 5/5 | - |
| <i>Microcellulare</i> | | | | |
| do 39 Gy [†] | 3/3 | 1/1 | 4/4 | - |

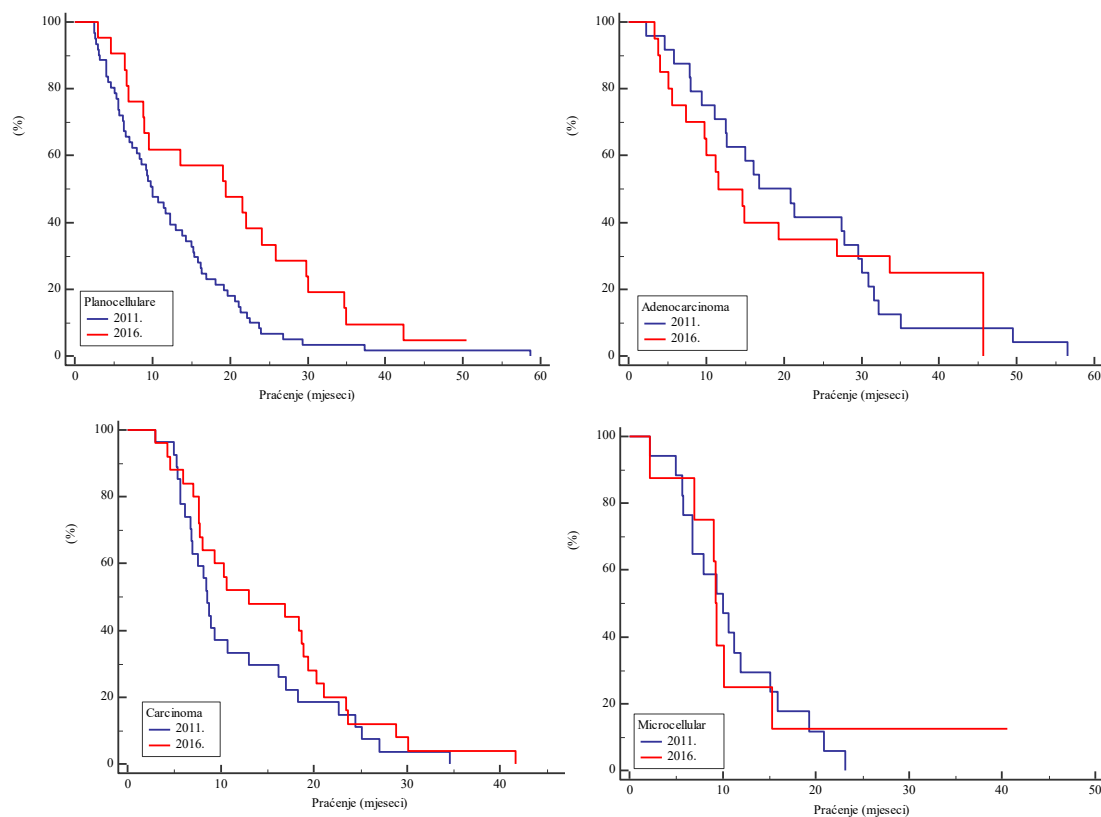
*Fisherov egzaktni test; [†] Grej

4.9. Ukupno preživljenje

U jednogodišnjem preživljenju nema značajnih razlika po godinama, dok je dvogodišnje (log-rank test, $P = 0,04$) i trogodišnje preživljenje (log-rank test, $P = 0,04$) značajno duže 2016. godine (Tablica 36 i Slika 5).

Tablica 36. Preživljenje s obzirom na godinu dijagnoze ($n = 203$)

| | Negativan ishod | Pozitivan ishod | Ukupno bolesnika | Preživljenje | Medijan mjeseci (95 % CI) | P (log- rank test) |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Jednogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 72 | 57 | 129 | 44,2 % | 11 (9 – 13) | 0,27 |
| 2016. | 36 | 38 | 74 | 51,4 % | 19 (18 – 34) | |
| Dvogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 111 | 18 | 129 | 14 % | 11 (9 – 13) | 0,04 |
| 2016. | 55 | 19 | 74 | 26 % | 13 (9 – 19) | |
| Trogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 125 | 4 | 129 | 3,1 % | 11 (9 – 13) | 0,01 |
| 2016. | 65 | 9 | 74 | 12,2 % | 13 (10 – 19) | |



Slika 5. Kaplan – Meierova krivulja ukupnog preživljenja prema godini dijagnoze i vrsti karcinoma

Kod planocelularnih karcinoma značajno je dulje dvogodišnje (medijan 19 mjeseci uz 95 % CI 8 – 22, P = 0,003) i trogodišnje preživljenje (medijan 19 mjeseci uz 95 % CI 9 – 26 mjeseci, P = 0,009) dok u ostalim vrstama karcinoma nema značajnih razlika po godinama od jednogodišnjeg do trogodišnjeg preživljenja (Tablica 37).

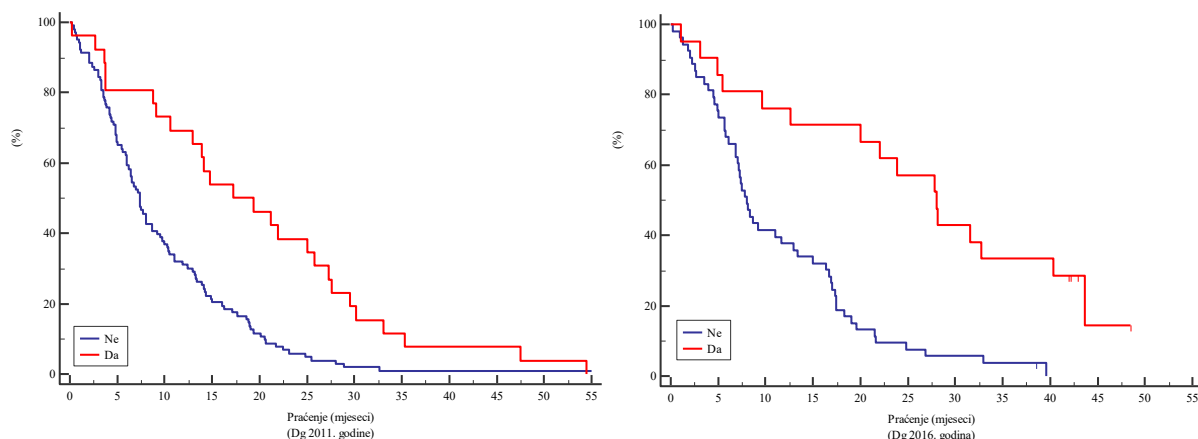
Tablica 37. Preživljenje s obzirom na vrstu i godinu dijagnoze (n = 203)

| | Negativan ishod | Pozitivan ishod | Ukupno bolesnika | Preživljenje | Medijan mjeseci (95 % CI) | P (log- rank test) |
|------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------|---------------------------------|-----------------------------|
| <i>Planocellulare</i> | | | | | | |
| Jednogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 35 | 26 | 61 | 43 % | 10 (7 – 12) | 0,13 |
| 2016. | 8 | 13 | 21 | 62 % | 15 (8 – 15) | |
| Dvogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 57 | 4 | 61 | 7 % | 10 (7 – 13) | 0,003 |
| 2016. | 13 | 8 | 21 | 38 % | 19 (8 – 22) | |
| Trogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 59 | 2 | 61 | 3 % | 10 (6 – 13) | 0,009 |
| 2016. | 19 | 2 | 21 | 10 % | 19 (9 – 26) | |
| <i>Adenocarcinoma</i> | | | | | | |
| Jednogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 7 | 17 | 24 | 71 % | 15 (7 – 16) | 0,17 |
| 2016. | 10 | 10 | 20 | 50 % | 12 (6 – 12) | |
| Dvogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 14 | 10 | 24 | 42 % | 17 (11 – 21) | 0,43 |
| 2016. | 13 | 7 | 20 | 35 % | 12 (6 – 19) | |
| Trogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 22 | 2 | 24 | 8 % | 17(11 – 30) | 0,74 |
| 2016. | 15 | 5 | 20 | 25 % | 12 (6 – 34) | |
| <i>Carcinoma</i> | | | | | | |
| Jednogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 18 | 9 | 27 | 33 % | 9 (7 – 11) | 0,17 |
| 2016. | 12 | 13 | 25 | 52 % | 11 (8 – 13) | |
| Dvogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 23 | 4 | 27 | 15 % | 9 (7 – 13) | 0,42 |
| 2016. | 22 | 3 | 25 | 12 % | 13 (8 – 19) | |
| Trogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 27 | 0 | 27 | 0 % | 9 (7 – 34) | 0,24 |
| 2016. | 24 | 1 | 25 | 4 % | 13 (8 – 19) | |
| <i>Microcellulare</i> | | | | | | |
| Jednogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 12 | 5 | 17 | 29 % | 10 (6 – 12) | 0,78 |
| 2016. | 6 | 2 | 8 | 25 % | 9 (2 – 10) | |
| Dvogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 17 | 0 | 17 | 0 % | 10 (6 – 23) | 0,87 |
| 2016. | 7 | 1 | 8 | 13 % | 9 (2 – 15) | |
| Trogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 17 | 0 | 17 | 0 % | 10 (6 – 23) | 0,87 |
| 2016. | 7 | 1 | 8 | 13 % | 9 (2 – 15) | |

Nema značajnih razlika u ukupnom jednogodišnjem, dvogodišnjem i trogodišnjem preživljenju bolesnika s obzirom na to jesu li ili nisu operirani (Tablica 38 i Slika 6).

Tablica 38. Ukupno preživljenje s obzirom na to jesu li bolesnici operirani ili ne, dijagnosticirani 2011. i 2016. godine (n = 203)

| | Negativan ishod | Pozitivan ishod | Ukupno bolesnika | Preživljenje | Medijan mjeseci (95 % CI) | P (log- rank test) |
|------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------|---------------------------------|-----------------------------|
| <i>Nisu operirani</i> | | | | | | |
| Jednogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 65 | 38 | 103 | 37 % | 9 (8 – 11) | 0,46 |
| 2016. | 31 | 22 | 53 | 42 % | 10 (8 – 11) | |
| Dvogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 95 | 8 | 103 | 8 % | 9 (8 – 11) | 0,36 |
| 2016. | 48 | 5 | 53 | 9 % | 10 (9 – 15) | |
| Trogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 102 | 1 | 103 | 1 % | 9 (8 – 11) | 0,23 |
| 2016. | 51 | 2 | 53 | 4 % | 10 (9 – 15) | |
| <i>Operirani</i> | | | | | | |
| Jednogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 7 | 19 | 24 | 73 % | 43 (34 – 52) | 0,78 |
| 2016. | 5 | 16 | 21 | 76 % | 40 (32 – 48) | |
| Dvogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 16 | 10 | 26 | 38 % | 29 (21 – 38) | 0,09 |
| 2016. | 7 | 14 | 21 | 67 % | 37 (28 – 45) | |
| Trogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 23 | 3 | 26 | 12 % | 19 (13 – 28) | 0,06 |
| 2016. | 14 | 7 | 21 | 33 % | 30 (15 – 35) | |



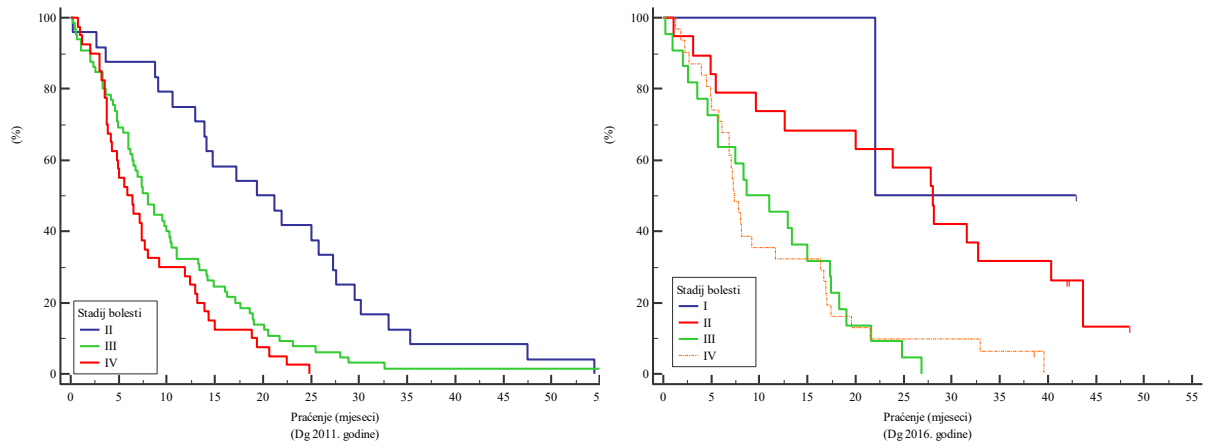
Slika 6. Kaplan – Meierove krivulje ukupnog preživljenja i preživljenja s obzirom na to jesu li bolesnici operirani ili ne s obzirom na godinu dijagnoze (n = 203)

Bolesnici bez metastaza koji su išli na radioterapiju, imaju značajno dulje trogodišnje preživljenje, medijana 22 mjeseca uz 95 % CI od 6 – 30 (log-rank test, P = 0,04) (Tablica 39).

Tablica 39. Ukupno preživljenje s obzirom na to jesu li bolesnici imali radioterapiju (bolesnici bez metastaza) (n = 191)

| | Negativan ishod | Pozitivan ishod | Ukupno bolesnika | Preživljenje | Medijan mjeseci (95 % CI) | P (log- rank test) |
|----------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Bez radioterapije | | | | | | |
| Jednogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 55 | 34 | 91 | 40 % | 9 (7 – 12) | 0,21 |
| 2016. | 30 | 27 | 57 | 47 % | 11 (9 – 12) | |
| Dvogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 77 | 14 | 91 | 15 % | 9 (7 – 12) | 0,18 |
| 2016. | 45 | 12 | 57 | 21 % | 11 (9 – 17) | |
| Trogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 87 | 4 | 91 | 4 % | 9 (7 – 12) | 0,17 |
| 2016. | 53 | 4 | 57 | 7 % | 11 (9 – 17) | |
| Radioterapija | | | | | | |
| Jednogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 10 | 17 | 27 | 63 % | 21 (18 – 26) | 0,67 |
| 2016. | 6 | 9 | 15 | 60 % | 23 (20 – 34) | |
| Dvogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 24 | 3 | 27 | 11 % | 15 (11 – 21) | 0,14 |
| 2016. | 9 | 6 | 15 | 40 % | 22 (6 – 22) | |
| Trogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 27 | 0 | 27 | 0 % | 15 (11 – 30) | 0,04 |
| 2016. | 11 | 4 | 15 | 27 % | 22 (6 – 30) | |

Nema značajnih razlika u ukupnom jednogodišnjem, dvogodišnjem i trogodišnjem preživljenju kod bolesnika s obzirom na stadij bolesti (Slika 7 i Tablica 40).



Slika 7. Kaplan – Meierove krivulje ukupnog preživljenja s obzirom na stadij bolesti i godinu dijagnoze (n = 203)

Tablica 40. Ukupno preživljenje s obzirom na stadij bolesti kod bolesnika dijagnosticiranih 2011. i 2016. godine (n = 203)

| | Negativan ishod | Pozitivan ishod | Ukupno bolesnika | Preživljenje | Medijan mjeseci (95 % CI) | P (log- rank test) |
|----------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------|---------------------------------|-----------------------------|
| I stadij | | | | | | |
| Jednogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | - | - | - | - | - | - |
| 2016. | 0 | 2 | 2 | 100 % | - | - |
| Dvogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | - | - | - | - | - | - |
| 2016. | 0 | 2 | 2 | 100 % | - | - |
| Trogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | - | - | - | - | - | - |
| 2016. | 1 | 1 | 2 | 50 % | - | - |
| II stadij | | | | | | |
| Jednogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 5 | 19 | 24 | 79 % | 46 (38 – 54) | 0,13 |
| 2016. | 5 | 14 | 19 | 74 % | 39 (30 – 47) | |
| Dvogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 14 | 10 | 24 | 42 % | 21 (15 – 24) | 0,27 |
| 2016. | 7 | 12 | 19 | 63 % | 27 (18 – 30) | |
| Trogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 21 | 3 | 24 | 13 % | 21 (15 – 29) | 0,13 |
| 2016. | 13 | 6 | 19 | 32 % | 30 (12 – 35) | |
| III stadij | | | | | | |
| Jednogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 39 | 26 | 65 | 40 % | 10 (8 – 12) | 0,50 |
| 2016. | 11 | 11 | 22 | 50 % | 11 (7 – 11) | |
| Dvogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 59 | 6 | 65 | 9 % | 10 (8 – 12) | 0,65 |
| 2016. | 20 | 2 | 22 | 9 % | 11 (7 – 19) | |
| Trogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 64 | 1 | 65 | 2 % | 10 (8 – 12) | 0,87 |
| 2016. | 22 | 0 | 22 | 0 % | 11 (7 – 29) | |
| IV stadij | | | | | | |
| Jednogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 28 | 12 | 40 | 30 % | 8 (6 – 10) | 0,33 |
| 2016. | 20 | 11 | 31 | 35 % | 9 (8 – 11) | |
| Dvogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 38 | 2 | 40 | 5 % | 8 (6 – 10) | 0,17 |
| 2016. | 28 | 3 | 31 | 10 % | 9 (8 – 14) | |
| Trogodišnje preživljenje | | | | | | |
| 2011. | 40 | 0 | 40 | 0 % | 8 (6 – 27) | 0,09 |
| 2016. | 29 | 2 | 31 | 6 % | 9 (8 – 14) | |

5. RASPRAVA

Na temelju ove povijesne prospektivne studije u kojoj su uključeni bolesnici s karcinomom pluća čija je bolest dijagnosticirana 2011. ili 2016. godine i liječeni su na Zavodu za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek možemo utvrditi kako je u navedenom razdoblju dijagnosticirano 203 bolesnika. Od navedenih 203 bolesnika velik udio iznose muškarci i to njih 158 (77,8 %), što je bilo i očekivano, jer je ta bolest kroz cijelu povijest češća u muškaraca (165). Iako u posljednje vrijeme u svijetu dolazi do postupnog pada incidencije karcinoma pluća značajnije više u muškaraca nego u žena, i dalje je karcinom pluća u muškaraca češći nego u žena, što je u skladu s podacima dobivenim iz ove studije (165). Prema podacima iz ove studije utvrđeno je da je slikovna dijagnoza RTG snimkom zastupljenija 2011. godine, dok s druge strane kod bolesnika 2016. godine značajno je češće slikovna dijagnoza postavljena CT-om. U različitim studijama vidljivo je da je metoda probira pomoću računalne tomografije niske doze zračenja (LDCT) značajnije smanjivala smrtnost od raka pluća nego što je metoda probira pomoću rendgenske snimke pluća (110, 166). U posljednje vrijeme više se obraća pozornost izvođenju CT-a pri slikovnoj dijagnostici malignih neoplazmi pluća nego izvođenje RTG snimke pluća koja se sve manje upotrebljava, što je utvrđeno i u ovoj studiji (55, 166).

U ovoj studiji dobiveno je da je planocelularnih karcinoma pluća značajno više tijekom 2011. godine, a adenokarcinoma tijekom 2016. godine. U jednoj američkoj studiji koja je pratila incidenciju karcinoma pluća ovisnu o spolu, rasi i histologiji karcinoma utvrđeno je da je stopa planocelularnih karcinoma u stalnom padu za sve kombinacije spola i rase, dok je stopa adenokarcinoma relativno konstantna kod muškaraca, a kod žena je zabilježen čak i porast (87). Podaci ove studije slažu se s trendom određenim u američkoj studiji.

Treći stadij bolesti značajno je češće zastupljen tijekom 2011., a IV. stadij bolesti 2016. godine. U ostalim svjetskim studijama utvrđeno je da gotovo polovica novootkrivenih slučajeva karcinoma pluća ne-malih stanica u trenutku dijagnoze pripada IV. stadiju, no zabilježen je i porast novodijagnosticiranih slučajeva u IA stadiju, upravo zbog povećanja korištenja slikovne dijagnostike CT-a. Uvođenje mjera testova probira pomoću LDCT-a može povećati količinu novodijagnosticiranih tumora u ranijim stadijima i time poboljšati izlječenje (110, 111, 167, 168).

Operirano je 47 (23,2 %) bolesnika, bez značajne razlike prema godinama. Taj nizak postotak operiranih pacijenata proizlazi iz toga što je kirurški zahvat metoda izbora najčešće kod I. i II. stadija bolesti. S obzirom na to da je dijagnosticiranih bolesnika koji se nalaze u I. i II. stadiju karcinoma pluća puno manje nego onih u IV. stadiju, operativni zahvati nisu metoda izbora, nego se pristupa kemoterapiji i/ili radioterapiji. Pomoću testova probira povećao bi se broj dijagnosticiranih bolesnika u operabilnim stadijima tumora i time povećao udio operiranih bolesnika od karcinoma pluća, no treba pripaziti da ne dođe do preopterećenja radne snage torakalne kirurgije (116, 169).

Medijan dobi kod postavljanja dijagnoze iznosi 62 godine (interkvartilnog raspona 57 do 69 godina) u rasponu 37 do 83 godine. Bolesnici 2016. godine značajno su stariji od onih 2011. godine. U jednoj studiji u Sjedinjenim Američkim Državama utvrđen je medijan dobi kod postavljanja dijagnoze karcinoma pluća u muškaraca i žena i iznosi oko 70 godina. Uspoređujući dvije studije možemo vidjeti kako je ovom studijom utvrđen medijan dobi manji od onog dobivenog američkom studijom, ali oba medijana predstavljaju osobe starije životne dobi (165, 168).

Adjuvantnu polikemoterapiju koja se sastojala od kombinacije *cisplatina + paclitaxel*, značajnije češće bolesnici su primili 2016. godine, a kombinaciju *cisplatina + gemcitabin*, značajnije češće tijekom 2011. godine. Ukupno gledajući više pacijenata primilo je kombinaciju *cisplatina + gemcitabin*. Svi bolesnici primili su četiri ciklusa. Adjuvantna kemoterapija preporučuje se svim pacijentima koji se nalaze u stadiju II i III i koji su pristupili kirurškom zahvatu i potpuno im je resecirano NSCLC. Gledajući ostale kliničke studije, postoje različite opcije adjuvantne kemoterapije, najčešće *cisplatina* kombinirana s *docetaxelom*, *etoposidom*, *gemcitabinom* ili *vinorelbinom*. Kombinacija *cisplatine* i *gemcitabina* u 4 ciklusa adjuvantne kemoterapije dobro se tolerira i podnosi u svrhu liječenja NSCLC-a (170, 171).

Metastaze je imala gotovo pa polovica bolesnika, na jetri, mozgu i kostima bez značajnih razlika prema godinama, ali ostale metastaze značajnije su zastupljenije tijekom 2016. godine. U jednoj švedskoj studiji utvrđeno je da su najčešća sjela metastaza karcinoma pluća upravo mozak, kosti i jetra (172). Veću prisutnost ostalih metastaza zabilježenih 2016. godine nego 2011. možemo pokušati objasniti boljim i pomnijim praćenjem te češćom slikovnom dijagnostikom i većom mogućnosti pronalaska metastaza.

Najučestalija je terapija 1. linije kombinacija *cisplatina* + *gemcitabin*. U ostalim svjetskim studijama također se najčešće radi o kombinacijama *gemcitabina* s lijekom na bazi platine (*cisplatina* ili *carboplatina*) (173, 174). Jedan lijek uzima vrlo malen postotak bolesnika, dok ih više od 90 % uzima kombinaciju lijekova.

S obzirom na primjenu terapije jednog lijeka ili kombinacije lijekova, tijekom 2011. nema značajnih razlika, dok je u 2016. godini značajno dulje preživljenje bolesnika s kombinacijom lijekova u odnosu na bolesnike koji u prvoj liniji uzimaju samo jedan lijek. Toj činjenici doprinosi to što su samo jedan lijek u prvoj liniji liječenja najčešće primali bolesnici starije dobi u uznapredovalim, teškim i kroničnim stanjima koji nisu mogli pristupiti klasičnim kombinacijama kemoterapije.

Ukupno preživljenje nakon 1. linije terapije 2011. godine iznosi 52 %, značajnije niže nego li 2016. godine, kada je preživljenje bilo 70,4 %. Najviše se povećalo preživljenje planocelularnih i microcelularnih karcinoma.

Najučestalija terapija 2. linije je *docetaxel*, koji je primilo više od polovice bolesnika, zatim druga terapija po učestalosti nakon njega je *pemetrexed*, dok su ostale terapije primijenjene kod manjeg broja bolesnika. *Docetaxel* je prvi lijek koji je odobren za liječenje naprednog NSCLC-a u sklopu 2. linije liječenja. U drugim svjetskim studijama također je *docetaxel* jedan od najčešće korištenih lijekova 2. linije liječenja NSCLC-a. Odmah nakon njega također je čest i *pemetrexed* (145, 175). Vezano za ta dva lijeka, u jednoj od studija utvrđeno je da su ishodi učinkovitosti liječenja *pemetrexedom* jednaki kao i liječenjem *docetaxelom*, samo sa znatno manje izraženim nuspojavama. No, otkrićem ciljanih mutacija tumora, razvojem inhibitora tirozin kinaze i uvođenjem imunoterapije dodatno se zakomplicirala i povećala mogućnost izbora lijekova 2. linije liječenja NSCLC-a (175, 176).

Najučestalija terapija 3. linije je *erlotinib*, a primile su otprilike dvije trećine pacijenata koji su primali treću liniju terapije, dok su ostale terapije primijenjene kod manjeg broja bolesnika. Trenutno su inhibitori tirozin kinaze *erlotinib* i *gefitinib* najčešći lijekovi koji su dokazano učinkoviti u trećoj liniji liječenja NSCLC-a (129, 177).

Na kraju 3. linije terapije zabilježeno je značajno više negativnih ishoda tijekom 2011. godine. Značajno je više bolesnika s pozitivnim ishodom u 2016. godini kod adenokarcinoma i mikrocelularnih karcinoma u odnosu na 2011. godinu.

Četvrtu liniju terapije primio je vrlo malen postotak, svega 3,9 % bolesnika (svi iz 2016. godine). U jednoj drugoj studiji utvrđeno je da čak više od petine bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om koju su bili podvrgnuti terapiji 1. linije primilo i terapiju 4. linije. Dodatno, zbog novih mogućnosti liječenja, otkrića ciljanih terapija i napredovanja onkologije, veći broj bolesnika koji nakon 3. linije bude u dobrom općem stanju moći će biti potencijalni kandidat za 4. liniju terapije. To dovodi do zaključka da su potrebne dodatne studije kako bismo utvrdili 4. liniju terapije kao standardni dio liječenja uznapredovalog NSCLC-a (178).

Radioterapiju je ukupno primila četvrtina bolesnika. Palijativnu radioterapiju primilo je samo oko jedne desetine bolesnika. U svjetskim studijama utvrđeno je da se radioterapija koristi u svim stadijima karcinoma pluća, potrebna je u više od polovice bolesnika ili u kurativne svrhe ili u svrhe palijacije. U ovoj studiji utvrđeno je da je manji broj bolesnika pristupio zračenju nego što se provodi u ostatku razvijenih zemalja, najvjerojatnije zbog preopterećenja zdravstva i manjka uređaja potrebnih za radioterapiju (179, 180). Također, u jednoj brazilskoj studiji navodi se kako zbog manjka pristupa radioterapiji u brazilskom zdravstvenom sustavu dolazi do veće smrtnosti od karcinoma. U toj studiji navodi se da, kada bi svi imali pristup radioterapiji, prevenirao bi se veći broj smrti od karcinoma pluća (181, 182). Doze zračenja koje su primili bolesnici 2016. godine značajnije su veće u odnosu na 2011. godinu. Treba paziti na visinu doza zračenja jer je u pokusima u kojima je primijenjena konkomitantna (istodobna) kemoterapija s većim dozama zračenja uočeno lošije preživljenje, što je barem dijelom uzrokovano visokim razinama toksičnosti. S druge strane, kad je primijenjena visoka doza zračenja bez kemoterapije, došlo je do progresivno dužeg preživljenja (156).

U jednogodišnjem preživljenju bolesnika s karcinomom pluća nema značajnih razlika po godinama, dok je dvogodišnje i trogodišnje preživljenje značajno duže 2016. godine. U jednoj danskoj studiji koja je bilježila više od 50 tisuća bolesnika s dijagnozom karcinoma pluća od 2000. – 2012. godine utvrđeno je da je stopa smrtnosti za pacijente znatno smanjena tijekom navedenog razdoblja. U danskoj studiji dvogodišnje preživljenje od 2000. – 2004. godine iznosi otprilike 18 %, a bolesnici koji su praćeni od 2010. godine imaju dvogodišnje preživljenje od oko 28 % (183). Uspoređujući dansku studiju s ovom studijom u kojoj je

ustanovljeno da bolesnici dijagnosticirani s karcinomom pluća 2011. godine imaju dvogodišnje preživljenje 14 %, a bolesnici dijagnosticirani 2016. godine imaju preživljenje 26 %, možemo vidjeti sličnost u poboljšanju preživljenja. Napretci vidljivi u danskim rezultatima najviše su uzrokovani poboljšanjem kvalitete dijagnostičkih metoda, ali i sve većim brojem pacijenata koji dobivaju kirurško liječenje i onkološki tretman koji poboljšava i kratkoročno i dugoročno preživljenje (184, 185).

Kod planocelularnih karcinoma značajno je dulje dvogodišnje (medijan 19 mjeseci uz 95 % CI 8 – 22) i trogodišnje preživljenje (medijan 19 mjeseci uz 95 % CI 9 – 26 mjeseci), dok u ostalim vrstama karcinoma nema značajnih razlika po godinama od jednogodišnjeg do trogodišnjeg preživljenja. I u drugim studijama vidljivo je poboljšanje preživljenja kod planocelularnog karcinoma, no ono uvelike ovisi o stadiju i stupnju proširenosti bolesti (186-188). U jednoj studiji u Litvi utvrđeno je da se ukupno petogodišnje preživljenje lokaliziranog planocelularnog karcinoma pluća povećalo za više od 10 % u razdobljima 2003. – 2007. do 2008. – 2012. godine, međutim ako se radi o metastatskoj bolesti, iznimno je malen pomak preživljenja (186).

Nema značajnih razlika u ukupnom jednogodišnjem, dvogodišnjem i trogodišnjem preživljenju bolesnika s obzirom na to jesu li ili nisu operirani, iako se u jednom članku spominje da je operativni zahvat jedini tretman liječenja primarnog karcinoma pluća povezan s dužim preživljenjem (189). U članku se navodi da je petogodišnje preživljenje nakon resekcije karcinoma pluća povećano s 25 % na 50 %. No treba napomenuti da su veće stope preživljenja rezultat rigoroznije odabranih pacijenata, a samim time i manjim brojem pacijenata (189).

Bolesnici bez metastaza koji su išli na radioterapiju, imaju značajno dulje trogodišnje preživljenje, medijana 22 mjeseca uz 95 % CI 6 – 30. U jednom osvrtu razvijajuće uloge radioterapije u liječenju bolesnika s NSCLC-om Seana Browna i suradnika jasno se govori da se posljednjih godina radioterapija razvila u vrlo precizan tretman koji dovodi do poboljšanja ishoda bolesnika koji se nalaze u ranoj fazi bolesti. Međutim kod bolesnika s lokalno uznapredovalom bolešću rezultati nisu zadovoljavajući i njihovom poboljšanju preživljenja posljednjih 20 godina nije doprinijela radioterapija, nego razvoj imunoterapije (180).

Nema značajnih razlika u ukupnom jednogodišnjem, dvogodišnjem i trogodišnjem preživljenju kod bolesnika dijagnosticiranih 2011. i bolesnika dijagnosticiranih 2016. godine s obzirom na stadij bolesti. No ako se gleda samo preživljenje bolesnika s obzirom na stadij bolesti ne uspoređujući godine, jasno je vidljiva razlika u preživljenju između nižih stadija i viših stadija. Raznim studijama utvrđeno je da veliku ulogu u prognozi bolesnika s karcinomom pluća ima stadij bolesti (167, 186). Na temelju TNM klasifikacije petogodišnje preživljenje bolesnika s NSCLC-om kreće se od 73 % u najnižem (IA stadiju) do samo 13 % u IV. stadiju bolesti (167). S druge strane petogodišnje preživljenje SCLC-a je i dalje nisko i iznosi manje od 7 %, najvjerojatnije zbog kasnog otkrivanja, brze progresije bolesti i manjka odgovora na terapiju (190).

6. ZAKLJUČAK

Na temelju ovog istraživanja koje je provedeno na Zavodu za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek i dobivenih rezultata mogu se iznijeti sljedeći zaključci:

- bolesnici su češće muškog spola (77,8 %)
- 2016. godine značajno je češća slikovna dijagnoza CT-om nego li 2011. godine
- značajno je više slučajeva planocelularnog karcinoma zabilježeno 2011. godine, dok je 2016. godine zabilježeno više slučajeva adenokarcinoma
- operirano je 47 (23,2 %) bolesnika, bez značajnih razlika prema godinama
- treći stadij bolesti značajno je češće zastupljen 2011. godine, dok je četvrti stadij češće zastupljen 2016. godine
- medijan dobi kod postavljanja dijagnoze iznosi 62 godine (interkvartilnog raspona 57 do 69 godina) u rasponu 37 do 83 godine
- bolesnici koji su dijagnosticirani 2016. godine značajno su stariji od onih dijagnosticiranih 2011. godine
- s obzirom na primjenu terapije jednog lijeka ili kombinacije lijekova, tijekom 2011. godine nema značajnih razlika, dok je u 2016. godini značajno dulje preživljenje bolesnika s kombinacijom lijekova u odnosu na bolesnike koji u 1. liniji uzimaju samo jedan lijek
- značajno je više bolesnika s pozitivnim ishodom u 2016. godini kod adenokarcinoma i mikrocelularnih karcinoma u odnosu na 2011. godinu
- doze zračenja koje su primili bolesnici 2016. godine značajno su veće u odnosu na 2011. godinu
- ovim istraživanjem utvrđeno je da u jednogodišnjem preživljenju nema značajnih razlika po godinama, dok je dvogodišnje i trogodišnje preživljenje značajno duže 2016. godine
- kod planocelularnih karcinoma značajno je dulje dvogodišnje i trogodišnje preživljenje dok u ostalim vrstama karcinoma nema značajnih razlika po godinama od jednogodišnjeg do trogodišnjeg preživljenja
- nema značajnih razlika u ukupnom jednogodišnjem, dvogodišnjem i trogodišnjem preživljenju bolesnika s obzirom na to jesu li ili nisu operirani
- utvrđeno je i da bolesnici bez metastaza koji su išli na radioterapiju imaju značajno dulje trogodišnje preživljenje, medijana 22 mjeseca uz 95 % CI od 6 do 30
- nema značajnih razlika u ukupnom jednogodišnjem, dvogodišnjem i trogodišnjem preživljenju kod bolesnika dijagnosticiranih 2011. i bolesnika dijagnosticiranih 2016. godine s obzirom na stadij bolesti.

7. SAŽETAK

CILJEVI ISTRAŽIVANJA: Ispitati postoji li razlika u jednogodišnjem, dvogodišnjem, trogodišnjem i ukupnom preživljenju bolesnika s karcinomom pluća dijagnosticiranih 2011. i 2016. godine ovisno o stadiju bolesti i vrsti karcinoma te s obzirom na primjenu terapije jednog lijeka ili kombinacije lijekova te ispitati razlike u ukupnom preživljenju bolesnika s obzirom na primanje radioterapije ili pristupanje operativnom zahvatu.

NACRT STUDIJE: Povijesna prospektivna studija.

ISPITANICI I METODE: U studiju će biti uključeni bolesnici s karcinomom pluća čija je bolest dijagnosticirana ili 2011. ili 2016. godine i liječeni su u Zavodu za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek (203 bolesnika). Pomoću povijesti bolesti nastalih od 1. 1. 2011. do 1. 3. 2020. prikupljeni su i analizirani podaci vezani uz dob, spol, datum dijagnoze, vrstu karcinoma, stadij bolesti, provedenoj kemoterapiji, radioterapiji i/ili operativnom zahvatu.

REZULTATI: Istraživanje je provedeno na 203 bolesnika, od kojih muškarci iznose 77,8 %. Planocelularnih karcinoma pluća značajno je više tijekom 2011. godine, a adenokarcinoma tijekom 2016. godine. U 2016. godini značajno je dulje preživljenje bolesnika s kombinacijom lijekova u odnosu na bolesnike koji u prvoj liniji uzimaju samo jedan lijek. Dvogodišnje i trogodišnje preživljenje značajno je duže 2016. godine. Bolesnici bez metastaza koji su išli na radioterapiju, imaju značajno dulje trogodišnje preživljenje. Kod planocelularnih karcinoma značajno je dulje dvogodišnje i trogodišnje preživljenje.

ZAKLJUČAK: Rak pluća progresivna je bolest koja u vrijeme dijagnoze često ima već prisutne metastaze te ranije prepoznavanje te bolesti može poboljšati njezino preživljenje. Ovom studijom uočeno je značajno duže dvogodišnje i trogodišnje preživljenje 2016. za razliku od 2011. godine.

KLJUČNE RIJEČI: neoplazme pluća; rak pluća ne-malih stanica; rak pluća malih stanica; kombinacija lijekova

**DIFFERENCES IN THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH LUNG CANCER
DEPENDING ON THE STAGE OF THE DISEASE AND THE INTRODUCTION OF
NEW DRUG COMBINATIONS**

8. SUMMARY

OBJECTIVES: The aim of this study was to examine the difference in one-year, two-year, three-year and overall survival of patients diagnosed with lung cancer in 2011 and those diagnosed in 2016, depending on the stage of the disease and the type of cancer, single therapy or combination of drugs, and differences in the overall survival of patients receiving radiotherapy or undergoing the surgical procedure.

STUDY DESIGN: A historical prospective study.

PARTICIPANTS AND METHODS: This study includes patients with lung cancer who were diagnosed in 2011 or 2016 and were treated at the Department of Oncology of the Clinical Hospital Center Osijek (203 patients). With the help of medical histories recorded from 1st January 2011 to 1st March 2020, data related to age, sex, date of diagnosis, type of cancer, stage of the disease, received chemotherapy, radiotherapy, and/or surgery was collected and analyzed.

RESULTS: The study included 203 patients, 77.8% of whom were men. There were more squamous cell lung cancers during 2011 and adenocarcinomas during 2016. In 2016, patients with a combination of drugs survived longer than patients who took only one drug in the first line of therapy. The two-year and three-year survival rates were much longer in 2016. Patients without metastases who underwent radiotherapy have longer three-year survival. In squamous cell carcinomas, the two-year and three-year survival rates were significantly higher.

CONCLUSION: Lung cancer is a progressive disease with commonly found metastases already present at the time of the diagnosis. Earlier recognition of this disease can improve patients' survival. The study found that two-year and three-year survival in 2016 was significantly higher as opposed to 2011.

KEYWORDS: lung neoplasms; carcinoma, non-small-cell lung; small cell lung carcinoma; drug therapy, combination

9. LITERATURA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Proctor RN. The history of the discovery of the cigarette-lung cancer link: evidentiary traditions, corporate denial, global toll. *Tob Control.* 2012;21(2):87-91.
3. World Health Organization. Cancer Mortality Database. Dostupno na adresi: <http://www-dep.iarc.fr/WHOdb/> . Datum pristupa 14.03.2020.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Cancer incidence in Croatia 2011. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/en/statistical-data/cancer-incidence-in-croatia-2011/> . Datum pristupa 14.03.2020.
6. Siroglavic KJ, Polic Vizintin M, Tripkovic I, Sekerija M, Kukulj S. Trends in incidence of lung cancer in Croatia from 2001 to 2013: gender and regional differences. *Croat Med J.* 2017;58(5):358-63.
7. Denu RA. Estimates of Cancer Deaths Prevented by Raising Cigarette Taxes. *JAMA Intern Med.* 2017;177(5):739.
8. Lantuejoul S, Salameire D, Salon C, Brambilla E. Pulmonary preneoplasia--sequential molecular carcinogenetic events. *Histopathology.* 2009;54(1):43-54.
9. Balgkouranidou I, Liloglou T, Lianidou ES. Lung cancer epigenetics: emerging biomarkers. *Biomark Med.* 2013;7(1):49-58.
10. Swanton C, Govindan R. Clinical Implications of Genomic Discoveries in Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;374(19):1864-73.
11. McDuff FK, Turner SD. Jailbreak: oncogene-induced senescence and its evasion. *Cell Signal.* 2011;23(1):6-13.
12. Bialous SA, Sarna L. Lung Cancer and Tobacco: What Is New? *Nurs Clin North Am.* 2017;52(1):53-63.

13. Cao C, Lai T, Li M, Zhou H, Lv D, Deng Z, et al. Smoking-promoted oxidative DNA damage response is highly correlated to lung carcinogenesis. *Oncotarget*. 2016;7(14):18919-26.
14. Centers for Disease Control and P, National Center for Chronic Disease Prevention and Health P, Office on Smoking and H. Publications and Reports of the Surgeon General. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010.
15. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion Office on Smoking and H. Reports of the Surgeon General. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
16. Talhout R, Schulz T, Florek E, van Benthem J, Wester P, Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(2):613-28.
17. Tonini G, D'Onofrio L, Dell'Aquila E, Pezzuto A. New molecular insights in tobacco-induced lung cancer. *Future Oncol*. 2013;9(5):649-55.
18. Bailey-Wilson JE, Sellers TA, Elston RC, Evens CC, Rothschild H. Evidence for a major gene effect in early-onset lung cancer. *J La State Med Soc*. 1993;145(4):157-62.
19. Gu J, Hua F, Zhong D, Chen J, Liu H, Zhou Q. [Systematic review of the relationship between family history of lung cancer and lung cancer risk]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2010;13(3):224-9.
20. Sejben A, Tizslavicz L, Polyak K, Kovacs L, Maraz A, Torok D, et al. [Li-Fraumeni syndrome]. *Orv Hetil*. 2019;160(6):228-34.
21. McKay JD, Hung RJ, Gaborieau V, Boffetta P, Chabrier A, Byrnes G, et al. Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33. *Nat Genet*. 2008;40(12):1404-6.
22. Amos CI, Wu X, Broderick P, Gorlov IP, Gu J, Eisen T, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet*. 2008;40(5):616-22.
23. Landi MT, Chatterjee N, Yu K, Goldin LR, Goldstein AM, Rotunno M, et al. A genome-wide association study of lung cancer identifies a region of chromosome 5p15 associated with risk for adenocarcinoma. *Am J Hum Genet*. 2009;85(5):679-91.

24. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, Boffetta P, Hashibe M, Zaridze D, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature*. 2008;452(7187):633-7.
25. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*. 2012;489(7417):519-25.
26. Kim Y, Hammerman PS, Kim J, Yoon JA, Lee Y, Sun JM, et al. Integrative and comparative genomic analysis of lung squamous cell carcinomas in East Asian patients. *J Clin Oncol*. 2014;32(2):121-8.
27. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*. 2014;511(7511):543-50.
28. Govindan R, Ding L, Griffith M, Subramanian J, Dees ND, Kanchi KL, et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers. *Cell*. 2012;150(6):1121-34.
29. George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretic L, Kong G, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature*. 2015;524(7563):47-53.
30. Weiss W. Asbestosis: a marker for the increased risk of lung cancer among workers exposed to asbestos. *Chest*. 1999;115(2):536-49.
31. Henderson DW, Rodelsperger K, Woitowitz HJ, Leigh J. After Helsinki: a multidisciplinary review of the relationship between asbestos exposure and lung cancer, with emphasis on studies published during 1997-2004. *Pathology*. 2004;36(6):517-50.
32. Markowitz S. Asbestos-related lung cancer and malignant mesothelioma of the pleura: selected current issues. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(3):334-46.
33. Leigh J, Driscoll T. Malignant mesothelioma in Australia, 1945-2002. *Int J Occup Environ Health*. 2003;9(3):206-17.
34. Samet JM, Eradze GR. Radon and lung cancer risk: taking stock at the millenium. *Environ Health Perspect*. 2000;108 Suppl 4:635-41.
35. Grosche B, Kreuzer M, Kreisheimer M, Schnelzer M, Tschense A. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946-1998. *Br J Cancer*. 2006;95(9):1280-7.
36. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, Leigh J, Concha-Barrientos M, Fingerhut M, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med*. 2005;48(6):419-31.

37. Neri A, McNaughton C, Momin B, Puckett M, Gallaway MS. Measuring public knowledge, attitudes, and behaviors related to radon to inform cancer control activities and practices. *Indoor Air*. 2018;28(4):604-10.
38. Kang JK, Seo S, Jin YW. Health Effects of Radon Exposure. *Yonsei Med J*. 2019;60(7):597-603.
39. Seo S, Ha WH, Kang JK, Lee D, Park S, Kwon TE, et al. Health effects of exposure to radon: implications of the radon bed mattress incident in Korea. *Epidemiol Health*. 2019;41:e2019004.
40. Lim SM, Choi JW, Hong MH, Jung D, Lee CY, Park SY, et al. Indoor radon exposure increases tumor mutation burden in never-smoker patients with lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2019;131:139-46.
41. Aoki K. Excess incidence of lung cancer among pulmonary tuberculosis patients. *Jpn J Clin Oncol*. 1993;23(4):205-20.
42. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(3):e17479.
43. Wu AH, Fontham ET, Reynolds P, Greenberg RS, Buffler P, Liff J, et al. Previous lung disease and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am J Epidemiol*. 1995;141(11):1023-32.
44. Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. *Am J Epidemiol*. 1999;149(1):13-20.
45. Seijo LM, Zulueta JJ. Understanding the Links Between Lung Cancer, COPD, and Emphysema: A Key to More Effective Treatment and Screening. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(2):93-102.
46. Deng B, Li Y, Zhang Y, Bai L, Yang P. Helicobacter pylori infection and lung cancer: a review of an emerging hypothesis. *Carcinogenesis*. 2013;34(6):1189-95.
47. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control*. 2014;23(2):133-9.
48. Shahab L, Goniewicz ML, Blount BC, Brown J, McNeill A, Alwis KU, et al. Nicotine, Carcinogen, and Toxin Exposure in Long-Term E-Cigarette and Nicotine Replacement Therapy Users: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med*. 2017;166(6):390-400.

49. Combes RD, Balls M. On the safety of e-cigarettes: "I can resist anything except temptation". *Altern Lab Anim.* 2015;43(6):417-25.
50. Farsalinos KE, Gillman G, Poulas K, Voudris V. Tobacco-Specific Nitrosamines in Electronic Cigarettes: Comparison between Liquid and Aerosol Levels. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(8):9046-53.
51. Latimer KM. Lung Cancer: Clinical Presentation and Diagnosis. *FP Essent.* 2018;464:23-6.
52. Yang P, Allen MS, Aubry MC, Wampfler JA, Marks RS, Edell ES, et al. Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. *Chest.* 2005;128(1):452-62.
53. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest.* 1997;111(6):1710-7.
54. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(1):320-32.
55. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer. *Med Clin North Am.* 2019;103(3):463-73.
56. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e121S-e41S.
57. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer.* 2015;87(2):193-200.
58. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1862-9.
59. Marulli G, Battistella L, Mammana M, Calabrese F, Rea F. Superior sulcus tumors (Pancoast tumors). *Ann Transl Med.* 2016;4(12):239.
60. Arcasoy SM, Jett JR. Superior pulmonary sulcus tumors and Pancoast's syndrome. *N Engl J Med.* 1997;337(19):1370-6.
61. Huehnergarth KV, Lipsky BA. Superior pulmonary sulcus tumor with Pancoast syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(10):1268.

62. Zarogoulidis K, Porpodis K, Domvri K, Eleftheriadou E, Ioannidou D, Zarogoulidis P. Diagnosing and treating pancoast tumors. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(12):1255-8.
63. Wan JF, Bezjak A. Superior vena cava syndrome. *Emerg Med Clin North Am*. 2009;27(2):243-55.
64. Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(1):37-42.
65. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Wei W, Raber MN, Lenzi R, et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer*. 2006;106(7):1624-33.
66. Engelman RM, Mc NW. Bronchiogenic carcinoma: a statistical review of two hundred and thirty-four autopsies. *J Thorac Surg*. 1954;27(3):227-37.
67. Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69(1):1-33.
68. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):6.
69. Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med*. 1989;149(5):1076-80.
70. Falk S, Bannister K, Dickenson AH. Cancer pain physiology. *Br J Pain*. 2014;8(4):154-62.
71. Tang Q, Zhao H, Jia R, Liu L. [Correlation of the levels of the bone turnover markers BAP and beta-CTX with bone metastasis progress in lung cancer patients]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2013;16(3):144-7.
72. Henry K. Paraneoplastic syndromes: Definitions, classification, pathophysiology and principles of treatment. *Semin Diagn Pathol*. 2019;36(4):204-10.
73. Efthymiou C, Spyratos D, Kontakiotis T. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Hormones (Athens)*. 2018;17(3):351-8.
74. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):197-223.
75. Paraschiv B, Diaconu CC, Toma CL, Bogdan MA. Paraneoplastic syndromes: the way to an early diagnosis of lung cancer. *Pneumologia*. 2015;64(2):14-9.
76. Dimopoulos MA, Fernandez JF, Samaan NA, Holoye PY, Vassilopoulou-Sellin R. Paraneoplastic Cushing's syndrome as an adverse prognostic factor in patients who die early with small cell lung cancer. *Cancer*. 1992;69(1):66-71.

77. Kagawa K, Fujitaka K, Isobe T, Yamasaki M, Miyazaki M, Oguri T, et al. Syndrome of inappropriate secretion of ADH (SIADH) following cisplatin administration in a pulmonary adenocarcinoma patient with a malignant pleural effusion. *Intern Med.* 2001;40(10):1020-3.
78. Dean S, McCracken J, Kosmider S, Herath D. Lambert-Eaton myasthenic syndrome developing post-diagnosis of small-cell lung cancer. *Intern Med J.* 2018;48(12):1541-2.
79. Antoine JC, Mosnier JF, Honnorat J, Convers P, Absi L, Lapras J, et al. Paraneoplastic demyelinating neuropathy, subacute sensory neuropathy, and anti-Hu antibodies: clinicopathological study of an autopsy case. *Muscle Nerve.* 1998;21(7):850-7.
80. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, Martel P, Hill GS, Jacquot C, et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int.* 2006;70(8):1510-7.
81. Rongioletti F, Fausti V, Parodi A. Erythema gyratum repens is not an obligate paraneoplastic disease: a systematic review of the literature and personal experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(1):112-5.
82. Zoppoli G, Balleari E, Bruzzone A, Mastracci L, Ghio R. Purpura as the initial presentation for small-cell lung cancer. *Onkologie.* 2009;32(5):277-9.
83. Antonioli CM, Airo P. Dermatomyositis associated with lymphoproliferative disorder of NK cells and occult small cell lung carcinoma. *Clin Rheumatol.* 2004;23(3):239-41.
84. Hasadsri L, Lee J, Wang BH, Yekkirala L, Wang M. Anti-yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration in a man with large cell cancer of the lung. *Case Rep Neurol Med.* 2013;2013:725936.
85. Mirouse A, Gobert D, Chamouard JM, Iordache L, Mekinian A, Fain O. [Sudden death occurring after anti-Hu associated paraneoplastic cerebellar degeneration and dysautonomia revealing a small cell lung carcinoma]. *Rev Med Interne.* 2014;35(11):757-9.
86. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-60.
87. Meza R, Meernik C, Jeon J, Cote ML. Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973-2010. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121323.
88. Skrickova J, Kadlec B, Vencliceck O. [Non-small cell lung cancer]. *Vnitr Lek.* 63(11):861-74.

89. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(3):447-68.
90. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, Devesa SS. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer*. 2014;120(18):2883-92.
91. Bilello KS, Murin S, Matthay RA. Epidemiology, etiology, and prevention of lung cancer. *Clin Chest Med*. 2002;23(1):1-25.
92. Jeon J, Holford TR, Levy DT, Feuer EJ, Cao P, Tam J, et al. Smoking and Lung Cancer Mortality in the United States From 2015 to 2065: A Comparative Modeling Approach. *Ann Intern Med*. 2018;169(10):684-93.
93. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006;24(28):4539-44.
94. Oberg K, Hellman P, Kwekkeboom D, Jelic S. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v220-2.
95. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e211S-e50S.
96. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e78S-e92S.
97. Herth FJ, Krasnik M, Vilman P. EBUS-TBNA for the diagnosis and staging of lung cancer. *Endoscopy*. 2006;38 Suppl 1:S101-5.
98. Fielding D, Kurimoto N. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Diagnosis and Staging of Lung Cancer. *Clin Chest Med*. 2018;39(1):111-23.
99. Motherby H, Nicklaus S, Berg A, Ohler S, Ross B, Sarbia M, et al. Semiautomated monolayer preparation of bronchial secretions using AutoCyte PREP. *Acta Cytol*. 1999;43(1):47-57.
100. Holiday DB, McLarty JW, Farley ML, Mabry LC, Cozens D, Roby T, et al. Sputum cytology within and across laboratories. A reliability study. *Acta Cytol*. 1995;39(2):195-206.

101. Inage T, Nakajima T, Yoshino I, Yasufuku K. Early Lung Cancer Detection. *Clin Chest Med.* 2018;39(1):45-55.
102. Manser RL, Irving LB, Byrnes G, Abramson MJ, Stone CA, Campbell DA. Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Thorax.* 2003;58(9):784-9.
103. Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, Galen B, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology.* 2011;258(1):243-53.
104. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology.* 237. United States 2005. p. 395-400.
105. Rosenkrantz AB, Matza BW, Foran MP, McMenemy JM. Recommendations for additional imaging on emergency department CT examinations: comparison of emergency- and organ-based subspecialty radiologists. *Emerg Radiol.* 2013;20(2):149-53.
106. Klein JS, Zarka MA. Transthoracic needle biopsy: an overview. *J Thorac Imaging.* 1997;12(4):232-49.
107. Greif J, Marmor S, Schwarz Y, Staroselsky AN. Percutaneous core needle biopsy vs. fine needle aspiration in diagnosing benign lung lesions. *Acta Cytol.* 1999;43(5):756-60.
108. Lewis RJ, Caccavale RJ, Sisler GE, Mackenzie JW. One hundred consecutive patients undergoing video-assisted thoracic operations. *Ann Thorac Surg.* 1992;54(3):421-6.
109. Berfield KS, Farjah F, Mulligan MS. Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(2):603-9.
110. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409.
111. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2020;382(6):503-13.
112. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9.

113. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.
114. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017;151(1):193-203.
115. Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *Oncologist*. 2018;23(7):844-8.
116. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e278S-e313S.
117. Datta D, Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest*. 2003;123(6):2096-103.
118. Kearney DJ, Lee TH, Reilly JJ, DeCamp MM, Sugarbaker DJ. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Importance of predicted pulmonary function. *Chest*. 1994;105(3):753-9.
119. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e166S-e90S.
120. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax*. 2001;56(2):89-108.
121. Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, 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;26(31):5043-51.
122. Stokes WA, Rusthoven CG. Surgery vs. SBRT in retrospective analyses: confounding by operability is the elephant in the room. *J Thorac Dis*. 10. China2018. p. S2007-s10.

123. Jaklitsch MT, Herndon JE, 2nd, DeCamp MM, Jr., Richards WG, Kumar P, Krasna MJ, et al. Nodal downstaging predicts survival following induction chemotherapy for stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer in CALGB protocol #8935. *J Surg Oncol*. 2006;94(7):599-606.
124. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, 3rd, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9687):379-86.
125. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e314S-e40S.
126. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, VanDam Sequist L, Ireland B, et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e341S-e68S.
127. Chen Y, Li J, Chen S, Zhang Y, Hu Y, Zhang G, et al. Nab-Paclitaxel in combination with Cisplatin Versus Docetaxel Plus Cisplatin as First-Line Therapy in Non-small Cell Lung Cancer. *Sci Rep*. 2017;7(1):10760.
128. Rossi A, Di Maio M. Platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: optimal number of treatment cycles. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(6):653-60.
129. Debieuvre D, Moreau L, Coudert M, Locher C, Asselain B, Coetmeur D, et al. [Second- or third-line treatment with erlotinib in EGFR wild-type non-small cell lung cancer: Real-life data]. *Rev Mal Respir*. 2019;36(6):649-63.
130. Sonpavde G, Watson D, Tourtellott M, Cowey CL, Hellerstedt B, Hutson TE, et al. Administration of cisplatin-based chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in the community. *Clin Genitourin Cancer*. 2012;10(1):1-5.
131. Lorusso D, Petrelli F, Coinu A, Raspagliesi F, Barni S. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133(1):117-23.
132. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 2014;740:364-78.

133. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Bmj*. 1995;311(7010):899-909.
134. 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;26(28):4617-25.
135. Dufour P, Bergerat JP, Eber M, Renaud P, Karcher V, Giron C, et al. Cisplatin-induced anemia: a potential interference with iron metabolism at erythroid progenitors level. *Anticancer Drugs*. 1990;1(1):49-54.
136. Karasawa T, Steyger PS. An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. *Toxicol Lett*. 2015;237(3):219-27.
137. Ezzi MS, Othieno-Abinya NA, Amayo E, Oyiro P, McLigeyo A, Yatich RB, et al. Prevalence and Predictors of Cisplatin-Induced Peripheral Neuropathy at the Kenyatta National Hospital. *J Glob Oncol*. 2019;5:1-6.
138. Santabarbara G, Maione P, Rossi A, Gridelli C. Pharmacotherapeutic options for treating adverse effects of Cisplatin chemotherapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(4):561-70.
139. McKeage MJ. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. *Drug Saf*. 1995;13(4):228-44.
140. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii27-39.
141. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92-8.
142. Morabito A, Gebbia V, Di Maio M, Cinieri S, Vigano MG, Bianco R, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin vs. gemcitabine alone in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: the CAPPA-2 study. *Lung Cancer*. 2013;81(1):77-83.
143. Davidoff AJ, Tang M, Seal B, Edelman MJ. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2191-7.

144. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, Katakami N, Matsui K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3657-63.
145. Shim BY, Kim CH, Song SH, Ahn MI, Hong EJ, Kim SW, et al. The safety and efficacy of second-line single docetaxel (75 mg/m²) therapy in advanced non-small cell lung cancer patients who were previously treated with platinum-based chemotherapy. *Cancer Res Treat*. 2005;37(6):339-43.
146. Jang J, Kim HK, Cho BC, Lee KH, Yun HJ, Woo IS, et al. Randomized phase II study comparing weekly docetaxel-cisplatin vs. gemcitabine-cisplatin in elderly or poor performance status patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;79(5):873-80.
147. Hande KR. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *Eur J Cancer*. 1998;34(10):1514-21.
148. Hainsworth JD, Greco FA. Etoposide: twenty years later. *Ann Oncol*. 1995;6(4):325-41.
149. Steuer CE, Behera M, Ernani V, Higgins KA, Saba NF, Shin DM, et al. Comparison of Concurrent Use of Thoracic Radiation With Either Carboplatin-Paclitaxel or Cisplatin-Etoposide for Patients With Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *JAMA Oncol*. 2017;3(8):1120-9.
150. Gridelli C, Ascierto PA, Grossi F, Baldini E, Favaretto A, Garassino MC, et al. Second-line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer Non-oncogene Addicted: New Treatment Algorithm in the Era of Novel Immunotherapy. *Curr Clin Pharmacol*. 2018;13(2):76-84.
151. Mayekar MK, Bivona TG. Current Landscape of Targeted Therapy in Lung Cancer. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(5):757-64.
152. Sullivan I, Planchard D. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: the latest evidence and developments. *Ther Adv Med Oncol*. 2016;8(1):32-47.
153. Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(12):1464-72.

154. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
155. De Ruysscher D, Faivre-Finn C, Moeller D, Nestle U, Hurkmans CW, Le Pechoux C, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol.* 2017;124(1):1-10.
156. Ramroth J, Cutter DJ, Darby SC, Higgins GS, McGale P, Partridge M, et al. Dose and Fractionation in Radiation Therapy of Curative Intent for Non-Small Cell Lung Cancer: Meta-Analysis of Randomized Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(4):736-47.
157. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):187-99.
158. Perez CA, Stanley K, Rubin P, Kramer S, Brady L, Perez-Tamayo R, et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer.* 1980;45(11):2744-53.
159. Stevens R, Macbeth F, Toy E, Coles B, Lester JF. Palliative radiotherapy regimens for patients with thoracic symptoms from non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:Cd002143.
160. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet.* 2019;393(10185):2051-8.
161. Waqar SN, Morgensztern D. Treatment advances in small cell lung cancer (SCLC). *Pharmacol Ther.* 2017;180:16-23.
162. Low M, Ben-Or S. Thoracic Surgery in Early-Stage Small Cell Lung Cancer. *Thorac Surg Clin.* 2018;28(1):9-14.
163. Kalemkerian GP. Small Cell Lung Cancer. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(5):783-96.

164. Reck M, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann Oncol.* 2013;24(1):75-83.
165. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. *Adv Exp Med Biol.* 2016;893:1-19.
166. Nanavaty P, Alvarez MS, Alberts WM. Lung cancer screening: advantages, controversies, and applications. *Cancer Control.* 2014;21(1):9-14.
167. Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. Lung Cancer Staging and Prognosis. *Cancer Treat Res.* 2016;170:47-75.
168. Chen VW, Ruiz BA, Hsieh MC, Wu XC, Ries LA, Lewis DR. Analysis of stage and clinical/prognostic factors for lung cancer from SEER registries: AJCC staging and collaborative stage data collection system. *Cancer.* 2014;120 Suppl 23:3781-92.
169. Dhanasopon AP, Kim AW. Lung Cancer Screening and Its Impact on Surgical Volume. *Surg Clin North Am.* 2017;97(4):751-62.
170. Ma D, Wang J, Hao X, Wang Y, Hu X, Xing P, et al. Gemcitabine combined with cisplatin as adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Thorac Cancer.* 2017;8(5):482-8.
171. 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;350(4):351-60.
172. Riihimaki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer.* 2014;86(1):78-84.
173. Davidson A, Veillard AS, Tognola A, Chan MM, Hughes BG, Boyer M, et al. A phase III randomized trial of adding topical nitroglycerin to first-line chemotherapy for advanced nonsmall-cell lung cancer: the Australasian lung cancer trials group NITRO trial. *Ann Oncol.* 2015;26(11):2280-6.
174. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, 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;26(21):3543-51.

175. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, 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;22(9):1589-97.
176. Durm G, Hanna N. Second-Line Chemotherapy and Beyond for Non-Small Cell Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(1):71-81.
177. Syrigos KN, Saif MW, Karapanagiotou EM, Oikonomopoulos G, De Marinis F. The need for third-line treatment in non-small cell lung cancer: an overview of new options. *Anticancer Res*. 2011;31(2):649-59.
178. Choi YW, Ahn MS, Jeong GS, Lee HW, Jeong SH, Kang SY, et al. Is fourth-line chemotherapy routine practice in advanced non-small cell lung cancer? *Lung Cancer*. 2015;87(2):155-61.
179. Kong FM, Zhao J, Wang J, Faivre-Finn C. Radiation dose effect in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2014;6(4):336-47.
180. Brown S, Banfill K, Aznar MC, Whitehurst P, Faivre Finn C. The evolving role of radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Br J Radiol*. 2019;92(1104):20190524.
181. Shafiq J, Hanna TP, Vinod SK, Delaney GP, Barton MB. A Population-based Model of Local Control and Survival Benefit of Radiotherapy for Lung Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016;28(10):627-38.
182. Mendez LC, Moraes FY, Fernandes GDS, Weltman E. Cancer Deaths due to Lack of Universal Access to Radiotherapy in the Brazilian Public Health System. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018;30(1):e29-e36.
183. Jakobsen E, Rasmussen TR, Green A. Mortality and survival of lung cancer in Denmark: Results from the Danish Lung Cancer Group 2000-2012. *Acta Oncol*. 2016;55 Suppl 2:2-9.
184. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(4):504-35.
185. Jakobsen E, Green A, Oesterlind K, Rasmussen TR, Iachina M, Palshof T. Nationwide quality improvement in lung cancer care: the role of the Danish Lung Cancer Group and Registry. *J Thorac Oncol*. 2013;8(10):1238-47.

186. Gedvilaitė V, Danila E, Cicėnas S, Smailytė G. Lung Cancer Survival in Lithuania: Changes by Histology, Age, and Sex From 2003-2007 to 2008-2012. *Cancer Control*. 2019;26(1):1073274819836085.
187. Chang JS, Chen LT, Shan YS, Lin SF, Hsiao SY, Tsai CR, et al. Comprehensive Analysis of the Incidence and Survival Patterns of Lung Cancer by Histologies, Including Rare Subtypes, in the Era of Molecular Medicine and Targeted Therapy: A Nation-Wide Cancer Registry-Based Study From Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(24):e969.
188. Fesinmeyer MD, Goulart B, Blough DK, Buchwald D, Ramsey SD. Lung cancer histology, stage, treatment, and survival in American Indians and Alaska Natives and whites. *Cancer*. 2010;116(20):4810-6.
189. Treasure T. Thoracic intervention and surgery to cure lung cancer. *J R Soc Med*. 2019;112(4):133-5.
190. Byers LA, Rudin CM. Small cell lung cancer: where do we go from here? *Cancer*. 2015;121(5):664-72.

10. ŽIVOTOPIS

Opći podaci:

Luka Perić

Datum i mjesto rođenja: 17. 2. 1996.,

Osijek

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku Kućna adresa: Zaostroška 8, 31000 Osijek

Medicinski fakultet Osijek

Josipa Huttlera 4

Obrazovanje:

2010. – 2014.: I. gimnazija Osijek

2014. – 2015.: Medicinski fakultet u Novom Sadu

2015. – 2020.: Medicinski fakultet Osijek

Nagrade:

Dekanova nagrada u području popularizacije znanosti za akademsku godinu 2018./2019.

Stručne aktivnosti:

2017. – 2020.: volonter na Tjednu mozga u Osijeku

2017.: demonstrator na Katedri za farmakologiju Medicinskog Fakulteta u Osijeku

2017.: aktivni sudionik na studentskom kongresu CROSS 13 u Zagrebu

N-acetyl-A-neuraminidase 1 deficiency

Luka Švitek¹, Luka Perić², Silvija Pušeljić³

2018.: aktivni sudionik na 7. Hrvatskom kongresu debljine u Opatiji

Maternal high fat diet during pregnancy and lactation and postnatal different diet in correspondence with lipid accumulation and pathohistological changes in liver

Luka Perić¹, Nora Pušeljić¹, Ema Poznić¹, Luka Švitek¹, Željka Perić Kačarević²

Different regime of maternal and postnatal diet are reflected in changes of hepatic TNF-alpha expression in male rat offspring

Nora Pušeljić¹ , Ema Poznić¹ , Luka Švitek¹ , Luka Perić¹ , Željka Perić Kačarević

Endocrine response of adipose tissue and its effect on bones in Sprague-Dawley rats

Ema Poznić¹ , Luka Švitek¹ , Luka Perić¹ , Nora Pušeljić¹ , Željka Perić Kačarević²

Obesity caused by Prader-Willi syndrome

Luka Švitek¹ , Luka Perić¹ , Nora Pušeljić¹ , Ema Poznić¹ , Silvija Pušeljić^{1,2}

2018.: aktivni sudionik na studentskom kongresu CROSS 14 u Zagrebu

Fragile x syndrome and correspondence with premature ovarian insufficiency

Luka Perić¹ , Nora Pušeljić¹ , Ema Poznić¹ , Luka Švitek¹ , Silvija Canecki-Varžić^{1,2}

Post-STEMI complications in patient with systemic lupus erythematosus and secondary antiphospholipid antibody syndrome

Nora Pušeljić¹ , Ema Poznić¹ , Luka Švitek¹ , Luka Perić¹ , Vedrana Baraban^{1,2}

Induction of Spermatogenesis in Male Patients with Gonadotropin Deficiency

Luka Švitek¹ , Luka Perić¹ , Nora Pušeljić¹ , Ema Poznić¹ , Silvija Canecki-Varžić^{1,2}

Wide clinical manifestations of adrenal insufficiency-case report

Ema Poznić¹ , Luka Švitek¹ , Luka Perić¹ , Nora Pušeljić¹ , Silvija Canecki-Varžić^{1,2}

2019.: stručna praksa u trajanju od 2 mjeseca u bolnici Salzkammergut Klinikum Vöcklabruck, u Austriji na odjelu kirurgije

2019. i 2020. član organizacijskog odbora i aktivni sudionik studentskog kongresa OSCON u Osijeku