

# Preoperativna primjena imunoterapije u liječenju karcinoma pluća

---

Grgurić, Marela

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:985724>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marela Grgurić**

**Preoperativna primjena imunoterapije u liječenju karcinoma pluća**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za plućne bolesti „Jordanovac“ Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Marka Jakopovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS ČESTO KORIŠTENIH KRATICA

NSCLC	karcinom pluća nemalih stanica
SCL	karcinom pluća malih stanica
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija
PD-L1	ligand proteina programirane smrti-1
PD-1	protein programirane smrti-1
CTLA-4	citotoksični T- limfocitni antigen
IASLC	Međunarodno udruženje za proučavanje raka pluća
CT	kompjuterizirana tomografija
LDCT	niskodozna kompjuterizirana tomografija
HLA	humani leukocitni antigen
TIME	mikrookoliš tumorskog imunološkog sustava
ICIs	inhibitori imunološke kontrolne točke
FDA	Agencija za hranu i lijekove
DC	dendritičke stanice
APC	antigen-prezentirajuće stanice
MRP	problem povezan s lijekom
pCR	potpuni patološki odgovor
OR	ukupno preživljenje

## SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. KARCINOM PLUĆA.....	1
1.1. EPIDEMIOLOGIJA.....	1
1.2. ETIOLOGIJA.....	2
1.3. KLASIFIKACIJA.....	3
1.4. TNM STUPNJEVANJE.....	8
1.5. KLINIČKA PREZENTACIJA I SIMPTOMI .....	10
1.6. DIJAGNOSTIKA.....	13
1.7. PREVENCIJA I PROBIR.....	15
2. IMUNOTERAPIJA KARCINOMA PLUĆA.....	17
2.1. MONOKLONSKA PROTUTIJELA.....	19
2.1.1. BLOKATORI KOTROLNIH TOČAKA.....	19
2.1.2. KOMPETITIVNA MONOKLONSKA PROTUTIJELA.....	21
2.2. IMUNOTERAPIJA POMOĆU CJEPIVA.....	23
2.3. ADOPTIVNA STANIČNA TERAPIJA.....	24
2.4. KRIO-IMUNOTERAPIJA.....	24
3. KIRURŠKI PRISTUPI U LIJEČENJU KARCINOMA PLUĆA.....	26
4. NEOADJUVANTNA PRIMJENA IMUNOTERAPIJE KARCINOMA PLUĆA.....	27
5. ZAKLJUČAK.....	41
6. LITERATURA.....	42
7. ZAHVALA.....	46
8. ŽIVOTOPIS.....	47

## **SAŽETAK**

### **Preoperativna primjena imunoterapije u liječenju karcinoma pluća**

Karcinom pluća predstavlja velik javnozdravstveni problem. Vodeći je uzrok smrti među karcinomima u oba spola, a kasno dijagnosticiranje predstavlja velik problem. Karcinom pluća u početku ne daje simptome i to je razlog njegovog otkrivanja u poodmaklim stadijima bolesti. Kemoterapija i radioterapija, kao dosadašnje metode, relativno slabo djeluju za izlječenje ili produljenje života pacijenta. Otkriće i uvođenje imunoterapije u liječenje karcinoma pluća bilo je revolucionarni napredak prema pretvaranju karcinoma pluća u kroničnu bolest. Tumor ima sposobnost izbjegavanja nadzora imunološkog sustava te time mogućnost rasta i metastaziranja. Imunoterapija se zasniva na poticanju protutumorskih mehanizama te kočenju rasta tumora. Principi imunoterapije temelje se na blokadi kontrolnih točaka, adaptivnoj staničnoj terapiji te imunoterapiji pomoću cjepiva. Od nabrojanih metoda, blokatori kontrolnih točaka pokazuju najbolju uspješnost u liječenju karcinoma pluća te se bolesnicima sa udjelom markera PD-L1 većim od 50% daju kao prva linija liječenja. S druge strane, operabilnim bolesnicima, stadij I-IIIa, do sada se u praksi neoadjuvatno primjenjivala kemoterapija ili zračenje sa relativno slabim uspjehom. Studije koje su u tijeku pokazuju kako neoadjuvantna primjena imunoterapije temeljena na blokatorima kontrolnih točaka može biti korisna kao predoperativna metoda za smanjenje tumorske mase ili presadnica tumora u limfni čvorovima. Neoadjuvantnom primjenom imunoterapije, pojedinačno ili u kombinaciji sa kemoterapijom, preliminarni rezultati pokazuju ohrabrujuće promjene u vidu smanjenja tumora i metastaza koji bi mogli prije neoperabilne ili suspektne operabilne pacijente podvrgnuti operaciji. S druge strane, imunoterapija ima mnogo blaže simptome nego kemoterapija te manje iscrpljuje organizam pa bi samim time postoperativni oporavak bio brži i kraći. Osim usavršavanja imunoterapije kao lijeka, predoperativna primjena otvara nove mogućnosti za izlječenje i produljenje života pacijentima koji dosadašnjim metodama liječenja ne bi mogli biti operirani ili kod kojih bi oporavak bio duži i kompleksniji. Studije koje su u tijeku pokazuju pozitivne rezultate. Sumirano, neoadjuvantna primjena imunoterapije otvara nova poglavlja u liječenju karcinoma pluća te preostaje puno prostora za usavršavanje metoda i primjene.

Ključne riječi: karcinom pluća, neoadjuvantna imunoterapija, inhibitori kontrolnih točaka

## **SUMMARY**

### **Preoperative application of immunotherapy in the treatment of lung cancer**

Lung cancer is a major public health problem. It is the leading cause of death among cancers in both sexes, and late diagnosis is a major problem. Lung cancer does not show symptoms at first and that is the reason for its detection in advanced stages of the disease. Chemotherapy and radiotherapy, as current methods, have relatively little effect in curing or prolonging a patient's life. The discovery and introduction of immunotherapy in the treatment of lung cancer was a revolutionary advance towards the transformation of lung cancer into a chronic disease. The tumor has the ability to avoid the control of the immune system and thus the ability to grow and metastasize. Immunotherapy is based on stimulating antitumor mechanisms and inhibiting tumor growth. The principles of immunotherapy are based on checkpoint blockade, adoptive cell therapy, and vaccine immunotherapy. Of the listed methods, checkpoint blockers show the best performance in the treatment of lung cancer and are given as the first-line treatment to patients with a PD-L1 marker greater than 50%. On the other hand, in operable patients, stage I-III A, chemotherapy or radiation has so far been inadequately administered in practice with relatively poor success. Ongoing studies show that neoadjuvant immunotherapy based on checkpoint blockers may be useful as a preoperative method to reduce tumor mass or tumor transplants in lymph nodes. With neoadjuvant immunotherapy alone or in combination with chemotherapy, preliminary results show encouraging changes in the reduction of tumors and metastases that could undergo previously inoperable or suspiciously operable patients. On the other hand, immunotherapy has much milder symptoms than chemotherapy and is less debilitating, so postoperative recovery is faster and shorter. In addition to improving immunotherapy as a medicine, preoperative application opens up new possibilities for healing and prolonging the life of patients who could not be operated on with previous treatment methods or whose recovery would be longer and more complex. Ongoing studies show positive results. In summary, the neoadjuvant application of immunotherapy opens new chapters in the treatment of lung cancer and there is a lot of room for improvement of methods and applications.

Key words: lung cancer, neoadjuvant immunotherapy, checkpoint inhibitor

# 1. KARCINOM PLUĆA

## 1.1 EPIDEMIOLOGIJA

Karcinom pluća zauzima prvo mjesto u svijetu prema ukupnoj smrtnosti od karcinoma. U 2020. godini smrtnost u svijetu je iznosila 18% ili ukupno 1.796.144 preminulih u oba spola. Prema incidenciji obolijevanja, u ukupnom zbroju oba spola zauzima drugo mjesto u svijetu. WHO je 2020. navela kako je te godine u svijetu od karcinoma pluća oboljelo 11,4% ljudi ili 2 206 771 ljudi. Incidencija raka pluća u oba spola u Europi iznosila je 21.6%, a mortalitet u Europi je bio 21.4%. Petogodišnja prevalencija u Europi iznosila je 22.4% za oba spola. (1)

Zajednički istraživački centar objavio je procjene o opterećenju rakom u EU-27 zemljama za 2020. godinu. Na razini Europske unije, rak pluća nalazi se na četvrtom mjestu u oba spola kao najčešće dijagnosticirana zloćudna bolest sa 11.9% ili 318 000 ljudi. Kao uzrok smrtnosti, zauzima prvo mjesto u oba spola sa 20.4% ukupne smrtnosti od karcinoma. (2)

Najčešća sijela raka u Republici Hrvatskoj 2019. godine prema Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, gledano prema spolu, u muškaraca bila su rak prostate na prvom mjestu, rak traheje, bronha i pluća na drugom mjestu i rak kolona na trećem mjestu. Kod žena na prvom mjestu bio je rak dojke, na drugom mjestu rak traheje, bronha i pluća, a na trećem mjestu rak kolona. Gledano u oba spola, rak pluća zauzima drugo mjesto po incidenciji od 17%. Incidencija raka pluća bila je 2330 oboljelih muškaraca i 1089 žena. Mortalitet je za muškarce bio je 2006 preminulih i 868 preminulih žena od raka pluća. Incidencija sijela raka prema dobi i spolu pokazala je kako je najčešće oboljenje u muškaraca starosti 70-75 godina, a kod žena je vrhunac obolijevanja između 65 i 74 godine. (3)



## 1.2. ETIOLOGIJA

Pušenje cigareta koje sadrže duhan najvažniji je uzrok nastanka raka pluća. Smatra se da 90% karcinoma pluća nastaje upravo zbog uzročno-posljedične veze sa pušenjem te kako su osim samog pušenja, količina popušanih cigareta na dan i broj godina pušenja upravo proporcionalni riziku od oboljenja. Smrtnost u pušača je 40 puta veća nego u nepušača. (4)

Nakon prestanka pušenja, rizik od oboljenja pada, ali ostaje viši nego u nepušača. Rizik od obolijevanja za pasivne pušače je teško procijeniti, međutim pretpostavlja se da od ukupne smrtnosti raka pluća, na njega otpada 5%. (4)

Najpoznatija case-control studija koja je prva dala uzročno-posljedičnu vezu pušenja i raka pluća je bila ona koju su proveli Doll i Hill i nazvali je British Doctor Study. Studija je započeta 1950.-te godine i proučavala je korelaciju između pušenja i mnogih drugih kroničnih i teških bolesti (vaskularne, neoplastične i respiratorne patologije), među kojima je bio i rak pluća kod liječnika u Velikoj Britaniji. Studija je trajala 50 godina te je završena 2001. godine. (5)

Zbog ranije obrazložene visoke povezanosti raka pluća i pušenja, danas se preporuča kod svakog pacijenta pušača računati „kutije/godine“ (engl. *pack years, p/y*). Računa se na način da se prosječni broj popušanih cigareta podijeljen s 20 (kutija) pomnoži s brojem godina pušenja. . Računanje je važno zbog mutacija u samom karcinomu pluća koje su drugačije u onih koji puše malo i rijetko naspram onim koji puše dugo i u velikim količinama, a to vodi različitoj prognozi i različitom modalitetu liječenja karcinoma pluća. (6)

Osim pušenja, ostali rizici za nastanak raka pluća su dugogodišnja izloženost azbestu i posljedična azbestoza, izloženost metalima, radonu, zagađenju zraka i izloženost bojama. (7)

Postoji kumulativni učinak ekspozicije azbestu i pušenju duhana na povećani rizik za nastajanje karcinoma pluća. Zaključilo se kako je uzrok pokretanja mehanizma kojim nastaje rak pluća induciran međusobno zavisnim djelovanjem azbestnih vlakana i pušenjem duhana na biološkoj razini. To je multistadijski stohastički proces u kojem oba uzročnika (duhan i azbest) djeluju simultano, tj. postoji sinergizam kada se oba faktora jave zajedno. Zaključno, rizik za razvoj karcinoma pluća dodatno se povećava. (8)

### 1.3. KLASIFIKACIJA

Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organisation, WHO), odnosno Međunarodno udruženje za praćenje raka pluća (engl. International Association for Study of Lung Cancer, IASLC) podijelili su rak pluća na dvije glavne podvrste; rak pluća malih stanica (small cell lung cancer, SCLC) te rak pluća ne-malih stanica (non-small cell lung cancer, NSCLC). Rak pluća ne-malih stanica sadrži više histoloških podvrsta tumora.

Najveći broj NSCLC zauzima adenokarcinom sa 35-40%, slijedi ga karcinom skvamoznih stanica sa zastupljenošću od 25-30%, potom karcinom malih stanica sa 15% te karcinom velikih stanica sa zastupljenošću od 10-15%. Ostatak zauzimaju rijetki tumori pluća. (4)

Tablica 1. Terminologija i kriteriji za adenokarcinom, karcinom skvamoznih stanica i nespecificirani NSCLC u malim biopsijama i citologija u usporedbi s terminima u resekcijskim uzorcima. Tablica izrađena prema The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impacts of Genetics, Clinical and Radiological Advances Since the 2004 Classification. (9)

<u>Biopsija / klinička terminologija</u>	<u>Morfologija / histološko bojanje</u>	<u>Klasifikacija WHO-a u uzorcima za resekciju 2015</u>
<b>Adenokarcinom</b>	Morfološki uzorci adenokarcinoma jasno prisutni	Prevladavajući uzorak adenokarcinoma: <b>lepidični, acinarni, papilarni, solidni i mikropapilarni</b>
<b>Adenokarcinom s lepidičnim uzorkom</b>	-	Minimalno invazivni adenokarcinom, adenokarcinom in situ, ili invazivni adenokarcinom s lepidičnom komponentom
<b>Invazivni mucinozni adenokarcinom</b>	-	Invazivni mucinozni adenokarcinom
<b>Adenokarcinom s koloidnim značajkama</b>	-	Koloidni adenokarcinom
<b>Adenokarcinom s fetalnim značajkama</b>	-	Fetalni adenokarcinom
<b>Adenokarcinom s enteričnim značajkama</b>	-	Enterički adenokarcinom
<b>NSCLC; odgovara adenokarcinomu</b>	Morfološki obrasci adenokarcinoma nisu prisutni ali odgovaraju pojedinim obilježjima	Adenokarcinom (čvrsti uzorak može biti samo jedna komponenta tumora)
<b>Rak pločastih stanica</b>	Morfološki uzorci skvamoznih stanica jasno prisutni	Rak pločastih stanica
<b>NSCLC; odgovara karcinomu pločastih stanica</b>	Morfološki obrasci karcinoma pločastih stanica nisu prisutni ali odgovaraju pojedinim obilježjima	Karcinom skvamoznih stanica (nekeratinizirajući uzorak može biti komponenta tumora)
<b>NSCLC; neklasificirani</b>	Nema jasnog adenokarcinoma, skvamozne ili neuroendokrine morfologije ili bojenja	<b>Karcinom velikih stanica</b>

	uzorka	
--	--------	--

Tablica 2. Popis tumora pluća u klasifikaciji WHO za 2021 .godinu; tumori prsnog koša. Izrađeno prema The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. (10)

<b><u>TUMORI EPITELNOG PORIJEKLA</u></b>	
<b>PAPILOMI</b>	-papilom skvamoznih stanica, nespecifični -papilom skvamoznih stanica, obrnuti -glandularni papilom -mješoviti skvamozni i žljezdani papilom
<b>ADENOMI</b>	-skleroizirajući pneumocitom -alveolarni -papilarni -bronhiolarni -mucinozni cistadenom -mukozni glandularni
<b>PREKURSORI GLANDULARNIH LEZIJA</b>	-antipična adenomatozna hiperplazija -adenokarcinom <i>in situ</i> →mucinozni →nemucinozni
<b>ADENOKARCINOM</b>	-minimalno invazivni →mucinozni →nemucinozni -invazivni nemucinozni →leptidični →acinarni →papilarni →mikropapilarni →solidni -invazivni mucinozni →miješani mucinozni i nemucinozni -koloidni -fetalni -enterični tip -nespecifičnog porijekla

<b>SKVAMOZNE PREKURSORSKE LEZIJE</b>	-skvamozne karcinomske stanice <i>in situ</i> -skvamozna displazija →blaga →umjerena →teška
<b>SKVAMOZNI KARCINOM</b>	-nespecificirani →keratinizirajući →nekeratinizirajući →bazaloidni -limfoepitelijalni
<b>KARCINOM VELIKIH STANICA</b>	-karcinom velikih stanica
<b>ADENOSKVAMOZNI KARCINOM</b>	-adenoskvamozni karcinom
<b>SARKOMATOIDNI KARCINOM</b>	-pleomorfni adenom -pulmonarni blastom -karcinosarkom
<b>OSTALI EPITENI TUMORI</b>	-NUT karcinom - Torakalni SMARCA4-nedostatak; nediferencirani tumor
<b>TUMORI TIPA ŽLIJEZDA SLINOVNICA</b>	-pleomorfni adenom -adenoidni cistični karcinom -mukoepidermoidni karcinom -hijalinizirajući <i>clear-cell</i> karcinom -mioepiteliom -mioepitelni karcinom
<b><u>NEUROENDOKRINE NEOPLAZME PLUĆA</u></b>	
<b>PREKURSORSKE LEZIJE</b>	-difuzna idiopatska neuroendokrini stanična hiperplazija
<b>NEUROENDOKRINI TUMORI</b>	-karcinoidni tumor/ nespecificirani neuroendokrini tumor →tipični, gradus 1 →netipični, gradus 2
<b>NEUROENDOKRINI KARCINOMI</b>	-karcinom malih stanica →kombinirani -velikostanični neuroendokrini karcinom →kombinirani

<b><u>TUMORI EKTOPIČNOG TKIVA</u></b>	-MELANOM -MENINGEOM
<b><u>MEZENHIMALNI TUMORI SPECIFIČNI ZA PLUĆA</u></b>	-pulmonarni hamartom -chordeom -difuzna limfangiomatoza -pleuropulmonarni blastom -inicijalni sarkom -kongenitalni peribronhijalni miofibroblastični tumor -pulmonarni miksoidni sarkom sa EWSR1-CREB1 fuzijom - <i>PEComatous</i> tumori
<b><u>HEMATOLIMFOIDNI TUMORI</u></b>	-MALT limfom -difuzni limfom B-velikih stanica -limfomatoidna granulomatoza -intravaskularni limfom B-velikih stanica -histiocitoza Langerhansovih stanica - Erdheim–Chesterova bolest

Budući da je 70% karcinoma pluća dijagnosticirano u uznapredovalim stadijima i neresektabilni su, dijagnoza za takve bolesnike temelji se prvenstveno na maloj biopsiji i citološkim preparatima tumora. Mali uzorci tumora pluća za analizu dobivaju se raznim metodama uključujući aspiracijsku biopsiju tankom iglom i eksfolijativnim uzorkovanjem kao što su uzorak sputuma, lavaža bronha i sekreta, bronhijalno četkanje i bronhoalveolarno ispiranje. Optimalni pristup će se razlikovati od institucije do institucije ovisno o lokalnoj stručnosti liječnika (pulmolozi, radiolozi, kirurzi, citopatolozi) koji obrađuju uzorke. (10)

Trenutne međunarodne smjernice o liječenju NSCLC preporučuju rutinsko testiranje uzoraka tumora na prisutnost mutacija/fuzije pokretača u EGFR, ALK, ROS1, BRAF, V600E, NTRK1-3, RET, KRAS i ekspresiju gena MET33–35 i PD-L1 imunohistokemijski. Za razliku od genomskih promjena pokretača koje bi trebale biti prisutne u svim tumorskim stanicama, ekspresija proteina PD-L1 često je heterogena unutar tumora, a mijenja se zbog utjecaja prethodnih tretmana u liječenju tumora. (10)

U NSCLC, uz nekoliko iznimaka, samo je ekspresija PD-L1 na tumorskim stanicama relevantna kao prediktivni biomarker za imunološku terapiju inhibitorima kontrolnih točaka tumora. Najvažniji kriteriji za adekvatnost uzorka su prisutnost najmanje 100 tumorskih stanica koje se mogu procijeniti za procjenu PD-L1. Bez

obzira što je PD-L1 nesavršen marker za predviđanje kliničke koristi od terapije inhibitorima kontrolnih točaka, PD-L1 testiranje trenutno ostaje najprikladniji prediktivni marker za imunoterapiju inhibitorima kontrolnih točaka kao terapiju prvog izbora. (10)

#### **1.4. TNM STUPNJEVANJE**

Za stupnjevanje karcinoma pluća koristi se TNM klasifikacija prema Međunarodnom *staging* sustavu (eng. *International Staging System*, ISS). Stupnjevanje tumora dijeli se na pojedinačno stupnjevanje SCLC i NSCLC i ovisi o proširenosti bolesti. Samo stupnjevanje, uz određivanje histološkog tipa tumora, izrazito je važno jer određuje resektabilnost, modalitet liječenja i daje prognozu bolesti. (4)

Zbog tendencije SCLC karcinoma da se brzo širi i rano metastazira najčešće nije operabilan. Kod NSCLC upravo je proširenost bolesti jedan od ključnih parametara za operabilnost tumora. Za određivanje TNM stadija najčešće se koristi CT. Također, koristi se i PET-CT za detekciju metabolički aktivnih metastaza, bronhoskopija i medijastinoskopija za detekciju limfnih čvorova gornjeg medijastinuma te endoskopski ultrazvuk za detekciju limfnih čvorova donjeg medijastinuma. Pacijenti su podijeljeni u sedam grupa koji određuju optimalno liječenje i prognozu. (4)

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

Slika 1. Međunarodna udruga za proučavanje raka pluća (IASLC) 8. izdanje grupa po fazama raka pluća. Međunarodno udruženje za proučavanje raka pluća 2015. (engl. *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) 8th edition lung cancer stage groupings. International Association for the Study of Lung cancer 2015*) Jones GS, Baldwin DR. Recent advances in the management of lung cancer. Clin Med (Lond). 2018 Apr 1;18(Suppl 2):s41-s46. (11)

U TNM klasifikaciji oznaka T označava primarni tumor koji je podijeljen na T1a ≤ 1cm, T1b >1 do 2cm, T1c > 2 do 3cm, T2a > 3 do 4cm, T2b > 4 do 5cm, T3 >5 do 7 cm.

Oznaka N označava regionalne limfne čvorove. N1 predstavlja ipsilateralne hilarne limfne čvorove, a N2 ipsilateralne medijastinalne ili subkarinalne limfne čvorove. N3 predstavlja kontralateralne medijastinalne ili supraklavikularne/skalenske limfne čvorove. (11)

Oznak M označava metastaze. M1a označava intratorakalne metastaze, dok oznaka M1b označava jednu ekstratorakalnu metastazu u jednom organu. Oznaka M1c označava multiple ekstratorakalne metastaze u pojedinom organu ili u više organa. (11)



Prijašnji kurativni tretmani bili su rezervirani za stadije I-IIIa, ali sa napretkom medicine i liječenja, liječenje oligometastaziranih pacijenata (definirano kao više od 5 metastaza u pojedinom organu) postaje područje interesa struke. Liječenje pacijenata u oligometastaziranom stadiju sa ablativnom radioterapijom ili resekcijom u nekim studijama je pokazalo jednogodišnje produljenje života u 35-56% pacijenata. To je značajan napredak s obzirom na to da je ukupno jednogodišnje preživljenje u Ujedinjenom Kraljevstvu pacijenata u IV stadiju raka pluća oko 14%. (11)

## 1.5. KLINIČKA PREZENTACIJA I SIMPTOMI

Karcinom pluća prezentira se različitim spektrom simptoma. Uz lokalne simptome, koje uzrokuje primarna tumorska tvorba, simptome mogu dati lokalne ili udaljene metastaze te uzrokovati paraneoplastični sindrom. (4)

Kašalj je jedan od najčešćih i najvažnijih simptoma karcinoma pluća. Najčešće se radi o suhom kašlju, međutim tumor je često sijelo upale pluća sa bakterijskom suprainfekcijom te se u tim slučajevima može raditi o produktivnom kašlju. Promjene u vrsti kašlja kod dugotrajnih pušača također mogu pobuditi sumnju na karcinom pluća, pogotovo ako se uz njih javljaju i drugi novonastali nespecifični simptomi. (4)

Hemoptiza (iskašljavanje krvi iz dišnog sustava) je čest simptom, osobito kod tumora koji su smješteni centralno u plućima. Premda hemoptiza može biti posljedica bronhijalne infekcije, kod pušača se uvijek mora isključiti rak pluća kao mogući uzrok nastanka hemoptize. Također, centralno smješteni tumori pluća mogu djelomično invazirati velike krvne žile te prouzročiti iznenadnu hemoptizu koja može završiti fatalno. (4)

Bronhijalna opstrukcija je također jedan od najčešćih simptoma raka pluća, a manifestira se radiološki i simptomatološki, ovisno o veličini opstrukcije. Potpuna bronhijalna opstrukcija uzrokuje potpuni kolaps lobusa ili plućnog krila kojeg prati nedostatak zraka, pomak mediastinalnih struktura sa oslabljenim ili nečujnim disanjem na auskultacijom nalazu pluća. Djelomična bronhijalna opstrukcija može uzrokovati monomorfni, unilateralni *wheezing* koji prestane nakon što se pacijent iskašlje. Također, smanjen izbačaj i zastoj sekreta uzrokovan opstrukcijom pogoduje nastanku bakterijske suprainfekcije koja se može komplicirati razvojem pneumonije ili stvaranjem apscesa na plućima. Rekurentna pneumonija koja se opetovano javlja na

istom mjestu u plućima ili slabo reagira na terapiju, osobito u pušača, treba uvijek pobuditi sumnju na rak pluća. Čest popratni simptom opstrukcije je stridor (oštri inspiratorni zvuk) koji se javlja kada su larinks, traheja ili glavni bronh pritisnuti i suženi primarnim tumorom ili zbog kompresivnog učinka koji nastaje zbog malignog povećanja subkarinalnih ili paratrahealnih limfnih čvorova. (4)

Dispneja je također simptom koji može biti uzrokovan karcinomom pluća. Može ju uzrokovati kolaps pluća, pneumonija ili sam tumor koji uzrokuje pleuralni izljev ili pritišće frenični živac te kompresijom uzrokuje paralizu dijafragme. (4)

Bolovi i uklještenje živca također su simptom karcinoma pluća. Pleuralnu bol može izazvati maligna pleuralna invazija, iako se može javiti i zbog udaljene infekcije. Uklještenje ili zahvaćenost interkostalnih živaca tumorskom masom uzrokuje bol u pripadajućem torakalnom dermatomu. Tumor koji se nalazi u apeksu plućnog krila može uzrokovati Hornerov sindrom (ipsilateralna ptoza, endoftalmus, mioza i hiperhidroza lica ) zbog zahvaćenosti simpatičkih živčanih vlakana oka u razini ili iznad stelatnog ganglija. Također, javlja se i Pancoastov sindrom koji se očituje kao bol koja se širi unutarnjom stranom ruke, ponekad zajedno sa slabljenjem malih mišića ruke. Navedeni simptomi kod Pancoastovog sindroma javljaju se zbog destrukcije T1 i C8 korijena u nižem dijelu brahijalnog plexusa koju uzrokuje apikalno smješten tumor pluća. (4)

Širenjem tumora na medijastinum javljaju se simptomi vezani uz zahvaćenost jednjaka tumorom. Glavni simptom prodiranja tumora u jednjak očituje se kao disfagija. Ako je zahvaćen perikard može se javiti perikardijalni izljev ili aritmija. Opstrukcija superiorne vene cave malignim limfnim čvorovima uzrokuje nedostatan dotok krvi te se manifestira u obliku oticanja vrata i lica, edemom konjunktiva, glavoboljom i dilatiranim venama stijenke prsnog koša. Zahvaćenost lijevog rekurentnog laringealnog živca tumorom pluća u lijevom hilusu očituje se paralizom glasnice, promjenom boje glasa i kašljem koji liči na „tuberkulotični“ kašalj. Supraklavikularni limfni čvorovi mogu biti palpatorno uvećani. Ukoliko se sumnja na infiltraciju limfnog čvora tumorom, preporučena je aspiracija iglom pod kontrolom UZV-a kako bi se dijagnoza potvrdila citološki. (4)

Metastaze karcinoma pluća mogu dati raznolike simptome koji ovise o organu koji je zahvaćen metastazama, vrsti tkiva, o broju metastaza te o veličini metastaza.

Simptomi metastaza mogu se manifestirati kao fokalni neurološki defekti, epileptički napadi, promjene osobnosti, žutica, bol u kostima ili u obliku čvorića po koži. Umor, anoreksija i mršavljenje obično su indikatori metastatskog širenja bolesti. (4)

Batičasti prsti su jedan od rijetkih, ali svakako indikativnih simptoma raka pluća. Očituju se kao prerastanje mekog tkiva terminalnih falangi koje uzrokuje povećavanje zakrivljenosti nokatne ploče i loše prokrvljenosti nokta. (4)

Hipertrofična pulmonarna osteoartropatija (HPOA) je bolni periostitis distalne tibie, fibule, radiusa i ulne sa lokalnim oteknućem i edemom preko anteriorne plohe kosti. Na RTG-u se prikazuje kao novoformirano subperiostalno okoštavanje. Premda se HPOA najčešće veže uz karcinom pluća i drugi tumori mogu uzrokovati ovaj simptom. (4)

Od paraneoplastičnih sindroma koji se javljaju uz tumor pluća, najčešći je SIADH (*eng. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*) koji se prevodi kao sindrom neumjerene sekrecije antidiuretskog hormona. Također, drugi česti paraneoplastični sindrom je ektopična sekrecija adrenokortikotropnog hormona. Ovi paraneoplastični sindromi najčešće se javljaju kod SCLC. Hiperkalcemija može biti pokazatelj zahvaćenosti kostiju malignitetom ili produkcijom peptida sličnog hormonu (*engl. hormon-like peptides*) kojeg proizvodi sam tumor. Pridruženi neurološki sindromi mogu se pojaviti s bilo kojom vrstom raka pluća.(4)

Tablica 3. Nemetastatske ekstrapulmonalne manifestacije raka pluća. Napravljeno prema tablici iz Davidson's Principles and Practise of Medicine. (4)

<b>ENDOKRINI</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-neprikladna sekrecija antidiuretskog hormona (ADH, vazopresina) koja uzrokuje hiponatrijemiju</li><li>-ektopična sekrecija adrenokortikotropnih hormona</li><li>-hiperkalcemija uzrokovana tumorskom sekrecijom peptidima sličnim paratiroidnom hormonu</li><li>-karcinoidni sindrom</li><li>-ginekomastija</li></ul>
------------------	--

<b>NERUOLOŠKI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-polineuropatija</li> <li>-mijelopatija</li> <li>-cerebralna degeneracija</li> <li>-Lambert-Eatonov sindrom (mijastenija)</li> </ul>
<b>OSTALI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-batićasti prsti</li> <li>-hipertrofična pulmonarna osteoartropatija</li> <li>-nefrotički sindrom</li> <li>-polimiozitis i dermatomiozitis</li> <li>-eozinofilija</li> </ul>

## 1.6. DIJAGNOSTIKA

Najveći dio oboljelih od karcinoma pluća otkriva se putem simptomatologije vezane za karcinom pluća koja uključuje: kašalj, umor, dispneju, hemoptizu, bol u prsima i gubitak težine. Otkrivanje karcinoma pluća u ranim stadijima vodi boljoj prognozi i većoj mogućnosti izlječenja. Određivanje stadija i rano otkrivanje predstavlja ključnu ulogu u liječenju i produženju života pacijenata oboljelih od karcinoma pluća. (12)

Nakon postavljanja sumnje dijagnoze karcinoma pluća, prva pretraga na koju se pacijent u ambulantama obiteljske medicine upućuje je RTG pluća. Ukoliko postoji sumnja na rak pluća, pacijent se šalje na CT pluća u što kraćem vremenskom periodu. CT-om se mogu otkriti medijastinalno ili metastatsko širenje karcinoma te je pogodan za planiranje biopsije. (4)

Preko polovine primarnih tumora pluća može se vizualizirati i biti uzorkovano direktno biopsijom i četkanjem koristeći fleksibilni bronhoskop. Bronhoskopijom se također utvrđuje dostupnost tumora za operaciju, od blizine centralnog tumora do karine. Za tumore koji nisu dostupni direktnoj bronhoskopiji, koristi se ispiranje i četkasta bronhoskopija „na slijepo“ te perkutana biopsija iglom pod kontrolom CT-a ili UZV-a. Kod pacijenata kod kojih nije moguće provesti invazivnu dijagnostiku, citološki pregled sputuma može otkriti maligne stanice, premda metoda nije visokospecifična.

Kod pacijenata sa pleuralnim izljevom, pleuralna aspiracija i biopsija je preferirana vrsta dijagnostičke obrade. Kod metastaziranih pacijenata, dijagnozu često potvrđuje aspiracija iglom ili biopsija limfnih čvorova ili kožnih lezija zahvaćenih tumorom, biopsija jetre ili koštane srži. (4)

Međutim, najvažnija dijagnostička metoda za potvrdu dijagnoze je fiberoptička bronhoskopija, često proširena sa evaluacijom regionalnih limfnih čvorova endobronhijalnim ultrazvukom (EBUS) i/ili endoskopskim ultrazvukom (EUS). U većini slučajeva, ove metode biti će dovoljne za dijagnostičku potvrdu većine NSCLC premda se nerijetko dogodi kako uzorak nije dovoljno velik da se iz njega odredi subklasifikacija tumora. (13)

Uvođenje molekularne dijagnostike u patohistološku analizu tumora pluća pridonjelo je identifikaciji velikog broja potencijalnih biomarkera koji mogu biti relevantni ili su već sad relevantni za terapiju karcinoma pluća. Genomski biomarkeri koji se mogu koristiti u analizi tumorskih stanica raka pluća, a od kojih su mnogi ušli u rutinsku PHD upotrebu su; Epidermalni faktor rasta (engl. *Epidermal growth factor receptor*, EGFR), kinaza anaplastičnog limfoma (engl. *Anaplastic lymphoma kinase*, ALK), KRAS (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*), ROS proto-onkogen, humani epidermalni faktor rasta 2 (engl. *Human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), RET proto-onkogen, MET proto-onkogen, BRAF proto-onkogen, fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat-3-kinaza katalitička podjedinica alfa (engl. *Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*, PIK3CA), neurotropični receptor tirozin-kinaze 1 (engl. *Neurotrophic receptor tyrosine kinase 1*, NTRK1), faktor rasta fibroblasta (engl. *Fibroblast growth factor receptor*, FGFR) i receptor diskoidinske domene tirozin kinaze 2 (engl. *Discoidin domain receptor tyrosine kinase 2*, DDR2). Imunoterapijski markeri koji se određuju kod karcinoma pluća su CTLA-4 (*Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*), PD-1 (*Programmed death-ligand 1 receptor*) i njegov ligand PD-L1 (14).

## 1.7. PREVENCIJA I PROBIR

Prvi pokušaji probira (engl. *screening*) raka pluća počeli su 1970-tih godina prošlog stoljeća te su se bazirali na radiografiji i citološkoj analizi sputuma. Međutim, navedene metode nisu pokazale značajno smanjenje incidencije oboljenja od raka pluća. Također, ove metode davale su puno lažno pozitivnih rezultata koji su rezultirali povećanom upotrebom invazivne dijagnostike. (6)

Primarna prevencija karcinoma pluća očituje se u poticanju prestanka pušenja duhanskih proizvoda. Farmakoterapija i bihevioralna terapija korisne su pacijentima u prestanku pušenja. Doduše, kako se smanjila upotreba cigareta i broj karcinoma pluća povezanih s pušenjem, paralelno se povećala incidencija raka pluća u nepušača. Time vođena strategija usmjerena je na smanjenje okolišnih i osobnih čimbenika izloženosti kancerogenima uključujući izloženost radonu, azbestu, arsenu, metalnim vlaknima, prašini, organskim česticama i zagađenju zraka. Krajnji rezultat u redukciji navedenih čimbenika za sada nije poznat. (15)

Sekundarna prevencija karcinoma pluća odnosi se prvenstveno na screening LCDT-om (engl. *low-dose helical computed tomography*). The National Lung Screening Trials koji su objavljeni 2011. godine pokazali su smanjenje mortaliteta od raka pluća ukoliko bi se pregledavali visokorizični pacijenti sa LDCT-om. Sudionici su bili pušači starosti od 55 do 74 godine sa minimalnim korištenjem 30 kutija cigareta godišnje (30 p/y) zadnjih petnaest godina. Ispitivanje je pokazalo kako je proporcija otkrivenih karcinoma pluća u ranim stadijima, I i II, bila mnogo viša nego u populaciji koja nije bila podvrgnuta probiru. U populaciji koja je bila podvrgnuta probiru otkriveno je 70% karcinoma pluća, a u populaciji koja nije bila podvrgnuta probiru otkriveno je 56.7% karcinoma pluća. Ukupni mortalitet je reduciran za 6.7% u grupi podvrgnutoj LDCT-u. Europski LDCT probir nije pokazao smanjenje smrtnosti, međutim populacijski uzorak je bio mali, a kohorta koja se pregledavala bila je pod manjim ukupnim rizikom za nastanak karcinoma pluća i razlikovala se strategija u tumačenju pulmonalnih nodula. (15)

Nizozemsko-belgijsko ispitivanje probira karcinoma pluća (engl. *Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek*, NELSON) populacijsko, randomizirano, kontrolirano ispitivanje započeto 2000.godine, imalo je za cilj pokazati smanjenje smrtnosti od raka pluća za 25% ili više s LDCT probirom na karcinom plućau

visokorizičnih muških sudionika nakon 10 godina praćenja. Ukupno 13.195 muškaraca (primarna analiza) i 2.594 žena (analize podskupina) u dobi od 50 do 74 godine nasumično je raspoređeno da se podvrgnu CT probiru u T0 (osnovnoj godini), 1. godini, 3. godini i 5. godini ili bez pregleda. Podatci o dijagnozi raka te datumu i uzroku smrti dobiveni su putem poveznica s nacionalnim registrima u Nizozemskoj i Belgiji, a revizijski odbor potvrdio je rak pluća kao uzrok smrti kada je to bilo moguće. Za sve sudionike završeno je minimalno praćenje od 10 godina do 31. prosinca 2015. godine. Među muškarcima, prosječan odaziv na CT probi bio je 90,0%. U prosjeku, 9,2% pregledanih sudionika podvrgnuto je barem jednom dodatnom CT skeniranju. Ukupna stopa upućivanja na sumnjive nodule iznosila je 2,1%. Tijekom 10 godina praćenja, incidencija raka pluća bila je 5,58 slučajeva na 1000 osoba-godina u skupini za probir i 4,91 slučaj na 1000 osoba-godina u kontrolnoj skupini; smrtnost od raka pluća iznosila je 2,5 smrtnih slučajeva na 1000 osoba-godina u skupini za probir i 3,3 smrtnih slučajeva na 1000 osoba-godina u kontrolnoj skupini. (16)

„Radna skupina Hrvatskog torakalnog društva i Sekcije za torakalnu radiologiju Hrvatskog društva radiologa dale su stručnu potporu provedbi Nacionalnog programa na temelju dosad u svijetu provedenih istraživanja i objavljenih iskustava. Uvažavajući specifičnosti naše populacije u Nacionalni program će se uključiti osobe koje imaju 50-75 godina, aktivni su pušači ili su prestali pušiti unutar 15 godina prije probira uz pušački staž od minimalno 30 kutija/godina, a bez obzira na komorbiditete i druge demografske ili anamnestičke osobitosti. Prema rezultatima Europske zdravstvene ankete (Val 2, 2014./1015.), među populacijom od 50 do 74 godine koja svakodnevno puši cigarete, njih 17% puši 25 ili više cigareta dnevno). Uključivanje osoba u Nacionalni program utvrđivati će liječnici opće/obiteljske medicine. Skrb o terminima kontrolnih snimanja i daljnjoj obradi provodit će liječnici opće/obiteljske medicine i/ili koordinatori.“ (17)

## 2. IMUNOTERAPIJA KARCINOMA PLUĆA

Napredak u istraživanjima pridonio je otkriću imunoinvazije kao vodeće komponente razvoja tumora pluća. Tumorske stanice izmiču kontroli regulacije imunosnog sustava koji, između ostalog, služi eliminaciji tumora. Tumorski mehanizam izbjegavanja uključuje gubitak antigena glavnog kompleksa histokompatibilnosti (engl. *major histocompatibility complex antigen*, HLA), aktivaciju ili regulaciju T-stanica, uzvodnu regulaciju imunosupresivnih citokina i kontrolnih točaka imunosnog sustava. Cilj imunoterapije je indukcija humoralne ili celularne imunosti i njihovih odgovora, tj. aktivacije protiv tumora. Za liječenje NSCLC razvija se više vrsta lijekova koji aktiviraju imunosustav kao što su nespecifični inhibitori kontrolnih točaka, citotoksični T-limfocitni-vezani antigen 4 (engl. *T-lymphocyte-associated antigen 4*, CTLA-4) i put programirane stanične smrti (engl. *programmed death pathway*, PD1/PD-L1). (19)

Tumorski imunosni mikrookoliš (engl. *The Tumor Immune Microenvironment*, TIME) predstavlja vrlo varijabilno okruženje oko tumorskih stanica koje se sastoji od višestrukih imunosnih skupina staničnih populacija kao i stromalnih i tumorskih stanica. Njegov sastav odražava kompleks međudjelovanja tumora i imunološkog sustava, nudeći jedinstven uvid u stupanj do kojeg postoji funkcionalni imunološki odgovor u danom tumoru. T-limfociti i stanice ubojice (NK) se klasično smatraju primarnim protagonistima antitumorskog imuniteta, budući da su njihova priprema i aktivacija kritični za antitumorski odgovor. Postoje složene interakcije između ovih i drugih populacija imunoloških stanica, tumorskih i stromalnih stanica. (21)

Slika 2. Odgovor i aktivacija T-limfocita sa tumorskim mikrookolišem (TIME). Corke L., Sacher A. New Strategies and Combinations to Improve Outcomes in Immunotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Current Oncology*. 2022, 29, 38–55. (21)





translokaciju do TIME-a i mogu potencijalno sudjelovati u izravnoj citotoksičnosti protiv stanica raka prikazujući njihov srodni antigen. (21)

## **2.1. MONOKLONSKA PROTUTIJELA**

### **2.1.1. BLOKADA KONTROLNIH TOČAKA**

Blokatori kontrolnih točaka (engl. *Immune checkpoint inhibitors*, ICIs) su radikalno promijenili onkološku kliničku praksu. PD-L1 i PD-1 te CTLA-4 su pokazali signifikatni benefit u ukupnom preživljenju kod velikog broja pacijenata sa početnim, ali i naprednim stadijima karcinoma pluća. S obzirom da su se pokazali superiorniji od dosadašnje terapije koja je dostupna za liječenje, Američka agencija hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA) odobrila je blokatore kontrolnih točaka PD-1 nivolumab, pembrolizumab i cemipilimab te blokatore PD-L1 atezolizumab, avelumab i duvarlumab za liječenje karcinoma pluća. Također, odobrila je CTLA-4 inhibitore ipilimumab i tremelimumab. (20)

Citotoksični T-limfocitni antigen 4 (engl. *Cytotoxic T-lymphocyte-antigen-4*, CTLA-4) izražen je na površini T-limfocita. Djeluje kao supresor aktivacije T-stanica natjecanjem s CD28 za vezanje sa B7 djelujući kao inhibitor. Antitijela na CTLA-4 blokiraju inhibiciju aktivacije CD28/B7 T-stanica i stimuliraju antitumorsku aktivnost. (19)

Ipilimumab je CTLA-4 inhibitor koji je razmatran u kombinaciji s PD-1 inhibitorima u NSCLC. Ipilimumab-nivolumab, sam ili u kombinaciji s kemoterapijom, pokazao je korist za preživljavanje u usporedbi samo sa kemoterapijom. Korist ove kombinirane imunoterapije dosljedna je u cijelom statusu PD-L1, a također može biti osobito korisna u bolesnika s liječenim metastazama na mozgu. Nedavno ispitivanje KEYNOTE-598 procijenilo je primjenu ipilimumab-pembrolizumab kombinacije bolesnika s NSCLC sa PD-L1 $\geq$ 50% i nije pokazalo poboljšano preživljenje u usporedbi s pembrolizumabom kao monoterapijom. (21)

PD-1 (engl. *Programme death 1 protein*) je koinhibitorni receptor za T-limfocite sa strukturom sličnom CTLA-4 receptoru, ali sa različitom biološkom funkcijom i specifičnosti liganda te ga stimulira PD-L1. Prekid ovog puta, bilo blokiranjem PD-1 ili blokiranjem PD-L1, pokazao je izvrsne rezultate u liječenju. Nivolumab je potpuno

ljudsko, PD-L1-specifično, IgG monoklonsko protutijelo koje inhibira vezanje PD-L1 na PD-1 i CD80. (19)

PD-1 inhibitor nivolumab pokazao je korist u odnosu na kemoterapiju u prethodno liječenih pacijenata sa skvamoznim i neskvamoznim karcinomom pluća, ali nije pokazao značajnu korist u bolesnika kao prva linija liječenja s ekspresijom PD-L1 >5%. (21)

Primjena pembrolizumaba (PD-1 inhibitor) u NSCLC dovela je do petogodišnje stope preživljavanja 23% za pacijente koji do tada nisu bili liječeni i 15% za one koji su prethodno liječeni. Kod pacijenata s ekspresijom PD-L1 od 50%, 5-godišnje stope preživljavanja poboljšale su se na 32%, u usporedbi sa 16% sa standardnom kemoterapijom dvostrukom platinom. (21)

Atezolizumab je PD-L1 inhibitor koji je također pokazao poboljšano preživljenje u usporedbi s kemoterapijom u bolesnika s visokom ekspresijom PD-L1, ali ne i kod onih s nižim ekspresijom PD-L1. (21)

Cemiplimab je PD-1 inhibitor koji je nedavno odobren nakon što je pokazao korist za preživljavanje kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 većom od 50%. (21)

Postoje i druge koinhibitorne molekule koje sudjeluju u imunosnoj regulaciji protiv tumora, a klinička ispitivanja za njihovu kliničku primjenu su u tijeku. To su: T-stanični imunoreceptor s Ig i ITIM domenama (engl. *T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains*, TIGIT), Gen 3 za aktivaciju limfocita (engl. *Lymphocyte-activation gene 3*, LAG-3), T-stanični imunoglobulin i molekula 3 koja sadrži domenu mucina (engl. *T-cell immunoglobulin and mucin-domain-containing molecule 3*, TIM-3) i Indol 2,3-dioksigenaza (engl. *Indole 2,3-dioxygenase*, IDO). (21)

FDA je odobrila upotrebu atezolizumaba i durvalumaba u kombinaciji s kemoterapijom kao prvu liniju liječenja za bolesnike s uznapredovalim SCLC-om. Ta su odobrenja proizašla iz dva randomizirana kontrolirana ispitivanja, IMpower133 (atezolizumab) i CASPIAN (durvalumab). Ova su ispitivanja otkrila povećanje ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) s anti-PD-L1 antitijelima kada se koriste u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine, u usporedbi sa samom kemoterapijom. Atezolizumab je također odobren kao izbor prve linije liječenja kod NSCLC bez obzira na ekspresiju PD-L1 u kombinaciji s kemoterapijom i bevacizumabom. (22)

Inhibitori imunološke kontrolne točke koji blokiraju PD-1 ili PD-L1 poput nivolumaba, pembrolizumaba i atezolizumaba pokazali su superiornost u odnosu na kemoterapiju kao prve linije liječenja, dok su nivolumab i atezolizumab odobreni kao druga linija u liječenju NSCLC bez obzira na status PD-L1, pembrolizumab je odobren kao druga linija liječenja u bolesnika koji su pozitivni na PD-L1 $\geq$ 1%. Kao prva linija liječenja, pembrolizumab je lijek izbora u bolesnika s NSCLC-om koji su PD-L1 $\geq$  pozitivni i istovremeno EGFR, ALK i ROS1 negativni. Inhibitori imunološke kontrolne točke pružaju novu nadu pacijentima s karcinomom pluća nemalih stanica, a pod istragom su kombinacija imunoterapije i drugih pristupa liječenju kao što su kemoterapija, radioterapija i ciljani agensi. (31)

Rezultati velikog broja studija o ICI-ima značajno su promijenili terapijsku strategiju tumora u proteklom desetljeću, a posebno raka pluća te su se pokazali kao jedan od najboljih izbora za primjenu ove vrste liječenja. Također, pokazali su značajno poboljšani dugoročni ishod preživljenja. Imunoterapija ima važnu ulogu kod lokalno uznapredovalog i metastatskog NSCLC-a, a također se pojavila kao učinkovita strategija liječenja u bolesnika u ranom stadiju bolesti. U neoadjuvantnoj terapiji, pokazalo se da različiti ICI induciraju značajne stope objektivnih odgovora tumora, uključujući bolest N2, i patoloških odgovora koji bi mogli predvidjeti bolje ishode preživljavanja za ove bolesnike. Međutim, čekaju se rezultati ispitivanja faze III koji su u tijeku kako bi se definirao optimalni terapijski pristup za stadij I–III NSCLC. Unatoč općoj koristi u smislu učinkovitosti i sigurnosnog profila imunoterapije, još uvijek se primjećuju ograničeni odgovori, a dio pacijenata nema koristi od liječenja i razvija rano napredovanje bolesti. (20)

### **2.1.2. KOMPETITIVNA MONOKLONSKA PROTUTIJELA**

Vaskularni endotelni faktor rasta (engl. *Vascular endothelial growth factor*, VEGF) je pretežno uključen u regulaciju angiogeneze, koja je potrebna za rast tumora, međutim, sve veći dokazi sugeriraju da također doprinosi imunosupresivnom TIME-u.

Anti-VEGF/VEGFR agensi bevacizumab, ramucirumab i nintedanib pokazali su poboljšanje rezultata liječenja u kombinaciji s kemoterapijom u liječenju raka pluća. Postoji značajan potencijal za veći odgovor na terapiju korištenjem sredstava koja inhibiraju imunosupresiju posredovanu VEGF-om kako bi se stvorilo imunogenije okruženje koje omogućuje pojačano antitumorsko djelovanje inhibitora kontrolnih

točaka. Kombinacija kemoimunoterapije i bevacizumaba u studiji IMpower150 pokazala je korist za preživljavanje u usporedbi s kemoterapijom i bevacizumabom bez atezolizumaba, što podupire pretpostavku o sinergističkom odnosu između blokade kontrolne točke i bevacizumaba. (21)

Poboljšano preživljenje s kombinacijom u IMpower150 uočeno je u svim kliničkim podskupinama, uključujući bolesnike s metastazama u jetri i pacijente s mutacijama pokretača EGFR i ALK. Dosadašnja ispitivanja u ranoj fazi pokazala su ohrabrujuće rezultate, ali se čekaju veća, randomizirana ispitivanja. (21)

Inhibitori EGFR tirozin kinaza (engl. *EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors*, EGFR TIK) su također monoklonska protutijela koja djeluju mehanizmom kompetitivne inhibicije. Monoklonska protutijela natječu se kompetitivno za receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR) te blokiraju njegovo mjesto interakcije sa epidermalnim faktorom rasta (EGF). Receptor se internalizira te se tako inhibira aberantni signal za rast tumora. (23)

Delecije u egzonu 19 i zamjena leucina za arginin (L858R) u egzonu 21 gena EGFR (tzv. uobičajene mutacije) čine približno 90% svih EGFR mutacija koje su otkrivene u bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om koji su uključeni u randomizirana ispitivanja. (24)

Osimertinib, almonertinib i furmonertinib su inhibitori tirozin kinaznog receptora epidermalnog faktora rasta treće generacije (EGFR-TKI) te su odobreni za pacijente s NSCLC koji sadrži mutaciju EGFR T790M. (25)

FDA je u rujnu 2021.godine odobrila mobocertinib za liječenje odraslih pacijenata s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom pluća ne-malih stanica s mutacijama umetanja EGFR eksona 20 čija je bolest napredovala u tijeku ili nakon kemoterapije bazirane na platini. (26)

U sedam odobrenih ispitivanja (1.649 pacijenata), EGFR TKI, u usporedbi s kemoterapijom, značajno su produljili ukupno preživljenje (HR, 0,37; 95% CI, 0,32 do 0,42) u svim podskupinama. Iako su EGFR TKI značajno produljili PFS (engl. *progression-free survival*) u cjelini i svim podskupinama, u usporedbi s kemoterapijom, veće su koristi primijećene kod onih s delecijama egzona 19, nepušača i žena. Ovi rezultati trebali bi pridonijeti razvoju lijekova te tumačenju kliničkih ispitivanja. (24)

C-MET protoonkogen, čiji je primarni ligand faktor rasta hepatocita (HGF), je tirozin-kinazni receptor. Hiperaktivnost C-MET opažena je u brojnim neoplazmama, uključujući i karcinom pluća ne-malih stanica. Produljena ili kontinuirana aktivnost receptora dovodi do prekomjerne proliferacije stanica i povezana je s razvojem ili napredovanjem neoplastične bolesti. C-MET inhibitori se mogu svrstati u tri skupine: inhibitori tirozin kinaze male molekule c-MET receptora (krizotinib, tivantinib, cabozantinib, foretinib), kao monoklonska antitijela protiv c-MET (onartuzumab) i protiv HGF liganda (fiklatuzumab, rilotumumab). Učinkovitost i sigurnost ovih sredstava procjenjuje se kao monoterapija i u kombinaciji s drugim molekularno ciljanim lijekovima. Profil toksičnosti c-MET inhibitora potpuno je drugačiji od profila standardne kemoterapije. Najbolje shvaćen inhibitor c-MET koji se koristi u liječenju pacijenata s karcinomom pluća ne-malih stanica je krizotinib. Registriran je za pacijente s prisutnošću preustroja ALK gena nakon neuspjeha prve linije liječenja na bazi derivata platine. (27)

## **2.2. IMUNOTERAPIJA POMOĆU CJEPIVA**

Cilj terapijskih cjepiva protiv raka je naučiti pacijentov vlastiti imunološki sustav ubijanju stanica raka i stvaranju imunološke memorije protiv kasnijeg recidiva bolesti. Cjepiva protiv raka izlažu pacijentov imunološki sustav jedinstvenom odabiru relevantnih antigenskih meta što rezultira imunološkim odgovorom koji je usmjeren na tumor. Ograničenje ove strategije leži u smanjenoj sposobnosti takvih cjepiva da aktiviraju pacijentove T stanice i lokalne dendritičke stanice, (engl. dendritic cells, DC) tj. njihovim karakteristikama i razini njihove aktivacije, a koje su često nefunkcionalne u bolesnika s uznapredovalim karcinomom. Stoga cjepiva sama po sebi nisu pokazala nikakvu kliničku korist u NSCLC-u do sada. (28)

Pristupi temeljeni na stanicama koji uključuju pacijentove ex vivo generirane stanice koje prezentiraju antigen (APC), kao što su cjepiva na bazi DC, izbjegavaju oslanjanje na endogene APC i danas su jedan od najnaprednijih oblika imunoterapije raka. Kombiniranje imunoterapije temeljene na DC-u s drugim terapijama protiv raka, kao što su kemoterapija, radioterapija i/ili inhibicija kontrolnih točaka, može potencijalno poboljšati njihovu učinkovitost. Alternativno, izbor antigena na temelju neoepitopa s dokazanom ekspresijom u tumorskim stanicama može izazvati

imunološke odgovore i rezultirati boljim kliničkim odgovorima. Klinička ispitivanja koja dokazuju ove hipoteze su u tijeku. Dodatni izazovi za budućnost DC terapije su određivanje adekvatne doze, učestalosti i trajanja liječenja, poboljšanje izbora ciljanih antigena i pronalaženje biomarkera za odgovarajuć odabir pacijenata. (28)

### **2.3. ADOPTIVNA STANIČNA TERAPIJA**

Adoptivna stanična terapija (engl. *adoptive cell therapy*, ACT) funkcioniše na način da se *ex vivo* ekspanzirane ili konstruirane T stanice proizvode i izravno infundiraju u pacijente s ciljem povećanja tumor-specifičnih efektorskih stanica sposobnih potaknuti snažan antitumorski imunološki odgovor. Kombinacija ACT strategija s drugim imunoterapijskim strategijama ima značajan potencijal za povećanje aktivnosti prenesenih populacija imunoloških stanica. Pokusi koji istražuju kombinacije su u tijeku i za hematološke i za solidne tumore. (21)

Adoptivna stanična terapija sastoji se iz stanica ubojica aktiviranih limfokinom (engl. *lymphokine-activated killer cells*, LAK), stanica ubojica induciranih citokinom (engl. *lymphokine-activated killer cells*, CIK), prirodnih stanica ubojica (engl. *natural killer cells*, NK), cjepiva dendritskih stanica (DC) i limfocita koji infiltriraju tumor (engl. *tumor-infiltrating lymphocytes*, TILs) za TCR inženjering i CAR (engl. *chimeric antigen receptor*). Ispitivanja su još uvijek u ranoj fazi, i iako još uvijek postoji mnogo ograničenja koja treba prevladati, kombinacija ovih različitih pristupa s ICB-om, kemoterapijom i/ili radioterapijom mogla bi znatno poboljšati ishode liječenja. (29)

### **2.4. KRIO-IMUNOTERAPIJA**

U krioimunoterapiji ciljani tumor liječi se krioablacijom koja inducira antitumorske imunološke odgovore. Krioablacija je lokalna primjena ponavljajućih ciklusa zamrzavanja i odmrzavanja na ciljano tkivo kako bi se prouzročila ozljeda tumorskog tkiva. U krioterapiji, komprimirani ukapljeni plin, nazvan kriogen, izlazi kroz mali otvor i ulazi u ekspanzijsku komoru. Nakon ekspanzije, komprimirana tekućina se pretvara u plinovito stanje, stvarajući dubok pad temperature. Dušikov oksid i ugljični dioksid su najčešće korišteni kriogeni i osiguravaju temperature od  $-89\text{ C}$  odnosno  $-79\text{ C}$ , u roku od nekoliko sekundi na vrhu kriosonde. Krioablacija uzrokuje ozljede

tumorskih stanica koje dovode do nekroze i apoptoze putem mehanizama koji nisu imunološki posredovani. Postoji „fizički učinak” zbog stvaranja unutarstaničnih kristala leda, što uzrokuje oštećenje staničnih membrana i organela. Osim toga, izvanstanična tekućina se smrzava, što uzrokuje pomak vode koji dovodi do dehidracije stanica. Postoji i "vaskularni učinak" u kojem mikrovaskularna tromboza, vazokonstrikcija i vaskularna staza izazivaju ishemijsku nekrozu tumorskog tkiva. Ozljeda zbog vaskularnog učinka može nastati odgođeno. (30)

U mehanizmu krioimunoterapije, tumorske antigene oslobođene krioablacijom preuzimaju stanice koje predstavljaju antigen, uključujući nezrele dendritične stanice (DC). Nakon preuzimanja antigena, nezrele DC zahtijevaju stimulatívno okruženje za sazrijevanje, olakšavajući indukciju imunološke aktivacije umjesto imunološke tolerancije. Zrele DC imaju sposobnost predstavljanja tumorskih antigena na molekulama glavnog kompleksa histokompatibilnosti (MHC) klase I i II T-limfocitima, što rezultira tumor-specifičnom aktivacijom i proliferacijom T-stanica. U tumorskom mikrookolišu nakon krioablacije nekrotična smrt stanica i otpušteni upalni citokini mogu stimulirati dodatno sazrijevanje DC-a. (30)

Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se okarakterizirali imunološki učinci perkutane krioablacije same i u kombinaciji s ICI-om kod liječenja karcinoma pluća. Trenutno su u tijeku klinička ispitivanja faze II perkutane krioablacije dominantnih lezija u uznapredovalom karcinomu pluća uz ICIs. Klinička ispitivanja u ranoj fazi koja ispituju kombinaciju perkutane krioablacije, lokalne imunoterapije (uključujući intratumorski DC, DCCIK, NK ili anti-CTLA4 terapije) i sustavne ICI se također trebaju razmotriti kao metoda liječenja NSCLC. (30)

Perkutana krioablacija trenutno je jedina dostupna tehnika krioimunoterapije za liječenje perifernih tumora pluća. Kod perkutane krioablacije perifernih tumora pluća, kriosonda mora proći kroz pleuru i plućni parenhim da bi stigla do ciljanog tumora te nosi visok rizik od jatrogenih pneumotoraksa. Navedena buduća klinička ispitivanja temeljila bi se na bronhoskopskoj krioablaciji, umjesto perkutanoj krioablaciji. Bronhoskopska krioablacija potencijalno bi smanjila stopu komplikacija, omogućila sigurnije liječenje višestrukih lezija istovremeno i omogućila analizu učinaka krioablacije na regionalnim limfnim čvorovima i u distalnim područjima plućnog parenhima. (30)



### 3. KIRURŠKI PRISTUPI U LIJEČENJU KARCINOMA PLUĆA

Precizno određivanje TNM stadija tumora, zajedno sa napretkom kirurških grana koje se bave liječenjem karcinoma pluća, praćeno adekvatnom postoperativnom njegom, omogućilo je petogodišnje preživljenje od 75% pacijenata stadija I (N0, tumor ograničen unutar visceralne pleure) i 55% za stadij II tumora koji uključuje resekciju ipsilateralnih peribronhalnih ili hilarnih bronhalnih limfnih čvorova infiltriranih tumorom. (4)

Torakalna kirurgija smatra se standardom liječenja kod pacijenata s ranim stadijem raka pluća za koje se smatra da su dovoljno sposobni za operaciju. (11)

Tumori pluća se normalno uklanjaju *en block* s okolnim parenhimom i lokalnim drenirajućim limfnim kanalima. To uključuje lobektomiju ili pneumonektomiju. Povremeno, kod pacijenata koji nisu kandidati za ranije navedene metode, mali karcinomi se izrezuju unutar klina ili segmenta pluća, ali rizik od lokalnog recidiva u tom slučaju je veći. Nakon procjene završnog patološkog stadija tumora (TNM) i kirurške resekcije, određuje se može li pacijent imati koristi od adjuvantne terapije. Operativni mortalitet je oko 2% za lobektomiju i 6% za pneumonektomiju. (31)

Razvijene su moderne kirurške tehnike, uključujući manje invazivnu video-potpomognutu torakoskopsku kirurgiju (engl. *video-assisted thoracoscopic surgery*, VATS) za resekcije pluća. Studije su pokazale da su perioperativna smrtnost i dugotrajno preživljavanje nakon VATS lobektomije bolje od preživljenja kod otvorene operacije karcinoma pluća. Velika europska retrospektivna kohortna studija pokazala je da je smrtnost u bolnici nakon VATS lobektomije 1% u odnosu na 1,9% nakon otvorene lobektomije. Slično, sustavni pregled i metaanaliza otkrili su 5-godišnje preživljavanje nakon VATS lobektomije u ranoj fazi raka pluća 80,1% naspram 65,6% nakon otvorene lobektomije. Video-potpomognuta torakoskopska kirurgija-lobektomija također ima manji rizik od ukupnih komplikacija (29,1% naspram 31,7% kod otvorene lobektomije) i kraći boravak u bolnici (8,3 dana naspram 13,3 dana kod otvorene lobektomije). Tijekom posljednjih 10 godina, stope kirurške resekcije porasle su s 9% na gotovo 17% i kirurzi sada češće operiraju osobe starije od 70 godina (srednja dob dijagnoze raka pluća je 73 godine). Također se povećao broj kirurških

zahvata koji štede pluća, što je rezultiralo smanjenjem incidencije pneumonektomije, operacije koja nosi približno 11% rizika od smrtnosti unutar 90 dana. Laparoskopska robotska kirurgija je u razvoju, ali trenutno nije preporuka kao metoda izbora liječenja. (11)

#### **4. NEOADJUVANTNA PRIMJENA IMUNOTERAPIJE KARCINOMA PLUĆA**

Imunoterapija raka pluća korištenjem antitijela usmjerenih na CTLA-4 i PD-1/PD-L1 smanjuje imunosupresiju uzrokovanu tumorom i ima tendenciju izazvati trajnu regresiju tumora. U nastojanju da se poveća udio pacijenata koji trajno reagiraju na imunoterapiju, fokus liječenja danas je usmjeren na činjenicu kako se imunoterapija može optimalno uklopiti s glavnim onkološkom/medicinskom praksom kao što su kirurgija raka, radioterapija i kemoterapija. Unatoč dosadašnjim uspjesima sistemske terapije, operacijsko uklanjanje karcinoma pluća ostaje najučinkovitija terapijska strategija za resektabilne bolesnike. Kod pacijenata koji su podvrgnuti potpunoj primarnoj resekciji tumora s visokim rizikom od relapsa, često se primjenjuju adjuvantne terapije s ciljem eliminacije mikroskopske ili minimalne rezidualne bolesti te se na taj način sprječava recidiv bolesti. (32)

Imunoterapija inhibitorima imunološke kontrolne točke donijela je promjenu paradigme u liječenju NSCLC, ali je do sada većina kliničkih prednosti imunoterapije dokazana kod uznapredovale ili metastatske bolesti. Istraživanjima kojima se dokazuje mogu li se prednosti imunoterapije proširiti na neoadjuvantno liječenje za pacijente s resektabilnim NSCLC su u tijeku. (33)

Neoadjuvantna terapija se u onkološkoj skrbi prakticira više od pedeset godina. Sadrži bilo koji oblik liječenja - kemoterapiju, terapiju zračenjem, endokrinu terapiju ili imunoterapiju - koje se daju za rak prije nego što se provede konačno liječenje s kurativnom namjerom, obično kirurškim zahvatom. Ključna prednost neoadjuvantne terapije je rano pružanje liječenja kako bi se minimizirala mogućnost rasta mikrometastaza, kada se pacijenti oporavljaju od lokalne terapije. Također, neoadjuvantna terapija omogućuje procjenu učinka sistemske terapije na vidljivu bolest, a namjera joj je smanjiti opseg zahvaćenosti tumora što dovodi do manje složenih kirurških zahvata. Može se dati pouzdanije od adjuvantne terapije jer kod nje

postoji potencijal za komplikacije od primarnog liječenja, a koje dodatno otežavaju liječenje. S druge strane, postoji nekoliko rizika kod primjene neoadjuvantne terapije, uključujući prikrivanje patološkog stadija bolesti, odgađanje početka kurativnog liječenja i povećanje toksičnosti liječenja, što također može dovesti do komplikacija u kirurškom pristupu. (33)

Pretkliničko obrazloženje za evaluaciju neoadjuvantne imunoterapije je raznoliko. Smatra se da neoadjuvantna kemoterapija prvenstveno smanjuje ili uklanja tumore prije operacije, ali neoadjuvantna imunoterapija može bolje ciljati i eliminirati mikrometastatsku bolest i naknadnu mogućnost recidiva jačanjem sistemske imunosti protiv tumorskih antigena. Postoje dva ključna modela prema kojima se smatra da inhibitori imunološke kontrolne točke promiču antitumorski imunitet prvenstveno ciljajući na mikrometastatsku bolest. Prvi sugerira da anti-PD-L1 terapija „pomlađuju“ tumor-specifične citotoksične T-limfocite koje već borave u mikrookolišu tumora, što dovodi do njihove aktivacije, proliferacije i usmjeravanja u mikrometastatske stanice. Drugo, čini se da je žarišna točka za anti-PD-L1 aktivnost prezentacija tumorskih antigena dendritskih stanica T-stanicama u limfnim čvorovima koji dreniraju tumor. Tumor-specifični T- limfociti mogu zatim ući u krvotok i migrirati na mjesta tumora. Smatra se da je neoadjuvantna uporaba imunoterapije povoljan pristup liječenja jer uništavanje tumorskih stanica imunoterapijom zahtijeva prezentaciju antigena tumorskim stanicama kako bi ga T-stanice domaćina prepoznale. Stoga, primjena imunoterapije dok je primarni tumor netaknut osigurava veće količine dostupnog prisutnog tumorskog antigena kako bi se poboljšala aktivacija T-stanica u usporedbi s adjuvantnom terapijom nakon resekcije. (33)

NSCLC je doživio eksploziju nedavnih ispitivanja koja ocjenjuju neoadjuvantnu imunoterapiju, samostalno ili u kombinaciji s kemoterapijom. Forde i suradnici proveli su prvo od ovih ispitivanja u ranoj fazi. Jednostruka studija s 22 uključena pacijenta (21 uključen u analizu studije) analizirala je primjenu dvije doze neoadjuvantnog nivolumaba svaka dva tjedna za bolesnike s resektabilnim NSCLC stadija I do IIIA. Dvadeset od dvadeset i dva upisana pacijenta primilo je dvije planirane doze nivolumaba. Tijekom evaluacije primarnih krajnjih točaka sigurnosti i izvedivosti studije, 5 od 22 bolesnika (23%) doživjelo je nuspojave povezane s liječenjem bilo kojeg stupnja, a samo je 1 pacijent doživio stupanj 3 ili viši (pneumonija). Nije zabilježena kirurška odgoda povezana s liječenjem, a medijan intervala između

primjene druge doze nivolumaba i kirurškog zahvata bio je 18 dana. Osim toga, sekundarna krajnja točka velikog patološkog odgovora (MPR), koja je definirana kao do 10% održivih tumorskih stanica na operaciji, pojavila se u 9 od 20 pacijenata (45%; 95% interval pouzdanosti [CI]: 23 –68%) s 2 bolesnika (10%) s potpunim patološkim odgovorom u primarnom tumoru. Još jedan ključni nalaz iz studije je činjenica da podržava rezultate pretkliničkih podataka kako primjena nivolumaba dovodi do značajnog širenja CD8-limfocita u reseciranom tumoru, kao i u perifernoj krvi nakon operacije. Ova ekspanzija korelirala je s odgovorom na terapiju. (33)

Gao i suradnici proveli su studiju faze 1b, koja je procjenjivala primjenu dvije doze tjedno sintilimaba, PD-1 inhibitora odobrenog u Narodnoj Republici Kini, za neoadjuvantno liječenje u 40 uključenih pacijenata sa stadijem IA do IIIB NSCLC. Primarne krajnje točke bile su nuspojave, operativne komplikacije i stopa kašnjenja operacije (43 dana od prve doze sintilimaba do operacije). Svih 40 pacijenata primilo je dvije doze sintilimaba, a 37 (92,5%) ih je operirano. Dvadeset i jedan pacijent (52,5%) doživio je nuspojave povezane s imunoterapijom. Uočena su tri nuspojave stupnja 3 (7,5%), a dvije od njih su bile povezane s imunoterapijom. Samo dva bolesnika (5%) imala su odgodu operacije. Od 37 pacijenata koji su bili podvrgnuti operaciji, 15 pacijenata (40,5%, 95% CI: 24,8-57,9%) postiglo je MPR, a šest pacijenata (16,2%, 95% CI: 6,2-32,0%) postiglo je pCR (engl. *pathologic complete response*). Sintilimab je također osiguran za adjuvantno liječenje 15 pacijenata (40,5%). (33)

Ispitivanje konzorcija 3 mutacije raka pluća (engl. *The Lung Cancer Mutation Consortium 3*, LCMC3) najveće je ispitivanje imunoterapije u monoterapiji kod resektabilnog NSCLC. To je ispitivanje faze 2 koje analizira dva ciklusa neoadjuvantnog atezolizumaba nakon kojih slijedi resekcija 30 do 50 dana od prvog ciklusa u bolesnika sa stadijem IB do IIIB NSCLC i bez ciljanih mutacija. Bolesnici koji imaju koristi od neoadjuvantnog liječenja mogu nastaviti s adjuvantnim atezolizumabom tijekom 12 mjeseci. U studiju je uključen 181 pacijent sa 159 pacijenata (88%) koji su primili kiruršku resekciju, 155 s procjenom patološkog stadija, a 144 je uključeno u analizu učinkovitosti. Stadij IIIA sadržavao je najveći udio upisanih pacijenata od 40%, a zatim stadij IIB s 33%. Stadij IIIB uočen je u samo 8% evaluiranih pacijenata. Srednje vrijeme od završetka neoadjuvantne terapije do kirurškog zahvata bilo je 22 dana, što je kraći period nego u mnogim ispitivanjima neoadjuvantne

kemoterapije. Primarna krajnja točka bila je MPR. To je postignuto u 21% bolesnika u ispitivanju, pri čemu je 7% pacijenata postiglo potpuni patološki odgovor (pCR), ispunjavajući unaprijed određenu primarnu krajnju točku. Dodatno, 43% pacijenata imalo je smanjenu bolest nakon liječenja atezolizumabom, dok je kod 19% bolest napredovala. Potpuna ili R0 resekcija postignuta je u 92% bolesnika. Sigurnosna analiza pokazala je toksičnost slične prethodnim studijama. Nuspojave povezane s liječenjem bilo kojeg stupnja uočene su u 56% pacijenata, dok je samo 5% dobilo događaj stupnja 3 ili više. Nuspojave povezane s imunoterapijom zabilježene su samo u 24,3% bolesnika, a 2,2% imalo je stupanj 3 ili viši. Ovi privremeni rezultati predstavljeni su na Svjetskoj konferenciji o raku pluća 2020. (33)

Nedavno je objavljena i prva privremena analiza za ispitivanje NEOMUN; jednostruko, prospektivno, jednocentrično, ispitivanje faze II koje je ocjenjivalo pacijente s biopsijom dokazanim, do tada neliječenjem, resektabilnim NSCLC u kliničkim stadijima II-IIIa. Upisanim pacijentima dodijeljena je fiksna doza pembrolizumaba svaka 3 tjedna tijekom 2 ciklusa prije kirurškog liječenja, a planirana privremena analiza provedena je nakon što je prvih 15 pacijenata uključeno i liječeno. Primarni ciljevi ovog ispitivanja bili su procijeniti sigurnost i izvedivost neoadjuvantne imunoterapije, kao i evaluacija kliničkog i patološkog odgovora tumora. Dvanaest pacijenata (80%) završilo je planirano liječenje pembrolizumabom i operacijom prema protokolu. Dva bolesnika nisu primila drugu dozu pembrolizumaba zbog nuspojava 3. stupnja, a jedan pacijent je imao odgodu operacije zbog neželjenog događaja povezanog s liječenjem (engl. *Treatment-Related Adverse Events*, TRAE). Klinički je utvrđeno da pet uključenih pacijenata (33%) ima relevantni TRAE. Uočeno je da dva pacijenta imaju MPR, a 2 druga pacijenta su imala pCR (27% s najmanje MPR). (33)

Ispitivanje neoadjuvantne imunoterapije koje je nedavno predstavljeno na ESMO Virtual Congress 2020 bilo je ispitivanje IONESCO. Ovo ispitivanje faze II analiziralo je primjenu neoadjuvantnog durvalumaba, 750 mg, u 3 ciklusa (1., 15., 29. dan) prije kirurške resekcije, koja je uslijedila između 2 do 14 dana nakon posljednje infuzije durvalumaba, u bolesnika sa stadijem IB (tumor > 4 cm)-IIIa kod resektabilnih NSCLC. U studiju je uključeno 50 pacijenata, a 46 ih je podvrgnuto kirurškoj resekciji. Primarna krajnja točka bila je stopa potpune kirurške resekcije (R0), a sekundarne krajnje točke uključuju MPR, ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) i preživljenje bez bolesti (engl. *disease-free survival*, DFS). Uočeno je da je 41 pacijent

(90%) postigao R0, s MPR-om od 18,6% i pCR-om od 7%, ali je upis u ovu studiju prerano prekinut zbog viška 90-dnevnog postoperativnog mortaliteta s 4 opažene smrti (9%). Međutim, autori studije nisu niti jedan od smrtnih slučajeva pripisali toksičnosti durvalumaba, već se smatralo da su oni posljedica postojećih komorbiditeta ispitanika, naglašavajući važnost opreza kod primjene neoadjuvantne imunoterapije kod pacijenata s komorbiditetima. (33)

ESMO virtualni kongres 2020. također je prikazao privremene rezultate ispitivanja PRINCEPS. U ovom ispitivanju faze II, jedna doza neoadjuvantnog atezolizumaba, 1200 mg, dana je prije kirurške resekcije u bolesnika s kliničkim stadijem IA (2 cm)-IIIA NSCLC. Kirurška resekcija planirana je između 21. i 28. dana liječenja. Primarna krajnja točka bila je stopa pacijenata bez većih toksičnosti ili morbiditeta od 1. dana do 1. mjeseca nakon operacije. MPR je također procijenjen. Među 30 upisanih pacijenata, svi pacijenti su imali planiranu operaciju, a nijedan nije odgođen više od 15 dana. Dvadeset devet je imalo R0 resekciju, a samo 3 bolesnika imala su kirurške komplikacije, bez uočene toksičnosti 5. stupnja. Nije viđen pCR; međutim, MPR je prijavljen u 4 bolesnika (14%), a patološki odgovor 50 (manje od 50% rezidualnih tumorskih stanica) prijavljen je u 12 pacijenata (41%). (33)

Tablica 4. Roller JF, Veeramachaneni NK, Zhang J. Exploring the Evolving Scope of Neoadjuvant Immunotherapy in NSCLC. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3):741. Published 2022; Summary of Efficacy Outcomes from Neoadjuvant Single Agent Immunotherapy Trials with Reported Results (33)

Study	NCT Number	Population No. in Study (Stage I/II/III)	Histologic Type: n (%)	Study Arm	Primary Endpoints	% of Complete Surgical Resection (R0)	MPR and pCR Rates, n/n with Resection (%)
Forde et al. (2018) [23] Phase II	02259621	Stage I-III A Resectable NSCLC, 21 (4/10/7)	Adeno: 13 (62) SCCa: 6 (29) Other: 2 (10)	2 cycles (3 mg/kg every 2 weeks) nivolumab pre-operatively	Safety and Feasibility	95%	MPR: 9/20 (45) Stage I/II/III: 2/5/2 pCR: 2/20 (10) Stage I/II/III: 0/1/1
Gao et al. (2020) [24] Phase Ib	17013726	Stage I (≥2 cm)-IIIB Resectable NSCLC, 40 (8/14/18)	Adeno: 6 (15) SCCa: 33 (82.5) Other: 1(2.5)	2 cycles of sintilimab (200 mg every 3 weeks) pre-operatively	Safety and Feasibility	97%	MPR: 15/37 (40.5) Stage I/II/III: 1/5/9 pCR: 6/37 (16) Stage I/II/III: 0/2/4
LCMC3 (2021) [25,26] Phase II	02927301	Stage IB-IIIB Resectable NSCLC, 181 (16/80/85)	Non-squamous: 112 (62) Squamous: 69 (38)	2 cycles of atezolizumab (1200 mg every 2 weeks) pre-operatively	MPR	91%	MPR: 30/147 (20) Stage I/II/III: 3/12/15 pCR: 10/147 (7) (Patients without EGFR/ALK mutations who underwent surgery)
NEOMUN (2020) [28] Phase II	03197467	Stage II-III A Resectable NSCLC, 15 (6/9)	Adeno: 13 (87) SCCa: 2 (13)	2 cycles of pembrolizumab (200 mg every 3 weeks) pre-operatively	Safety and Feasibility	100%	MPR: 4/15 (27) Stage I/II/III: 0/2/2 pCR: 2/15 (13) Stage I/II/III: 0/2/0
IONESCO (2020) [29] Phase II	03030131	Stage IB (≥4 cm)-IIIA (non N2) Resectable NSCLC, 46 (5/13/28)	Adeno: 23 (50) SCCa: 19 (41) Other: 4 (9)	3 cycles of durvalumab (750 mg every 2 weeks) pre-operatively	% of complete surgical resection (R0)	90%	MPR: 8/43 (18.6) pCR: 3/43 (7)
PRINCEPS(2020) [30] Phase II	02994576	Stage I (≥2 cm)-IIIB (non N2) Resectable NSCLC, 30 (15/6/9)	Adeno: 25 (83) Other: 5 (17)	1 cycle of atezolizumab (1200 mg) pre-operatively	Safety and Feasibility	96.7%	MPR: 4/29 (14) pCR: 0/29 (0)

MPR = Major pathologic response; pCR = Pathologic complete response. If there is no further breakdown into stages of NSCLC within the table, it means there is no corresponding reported data.

Study	Population, n in Study (Stage I/II/III)	Study Arm	Protocol-Specified Timeframe for Surgery	Pts with Surgery (%) / Pts Received Neoadjuvant Therapy	Median Time to Resection	30-Day Post-Operative Mortality/90 Day Post-Operative Mortality	trAEs (%)
Forde et al. (2018) [23] Phase II	Stage I-III A Resectable NSCLC, 21 (4/10/7)	2 cycles (3 mg/kg every 2 weeks) nivolumab pre-operatively	Approximately 4 weeks after the first dose of Nivolumab	20 (95%)/21	18 days No treatment-related delays	0%/0% (One patient without recurrence died from a traumatic head injury that was unrelated to the study treatment)	trAEs Any Grade: 5/22 (23) trAEs ≥ G3: 1/22 (4.5)
Gao et al. (2020) [24] Phase Ib	Stage I (≥2 cm)-IIIB Resectable NSCLC, 40 (8/14/18)	2 cycles of sintilimab (200 mg every 3 weeks) pre-operatively	29-43 days after first dose of sintilimab	37 (92.5%)/40	NR 2/37 (5%) had treatment-related delays	5%/NA	trAEs Any Grade: 21/30 (52.5) trAEs ≥ G3: 4/30 (10)

Study	Population, n in Study (Stage I/II/III)	Study Arm	Protocol-Specified Timeframe for Surgery	Pts with Surgery (%)/Pts Received Neoadjuvant Therapy	Median Time to Resection	30-Day Post-Operative Mortality/90 Day Post-Operative Mortality	trAEs (%)
LCMC3 (2021) [25,26] Phase II	Stage IB–IIIB Resectable NSCLC, 181 (16/80/85)	2 cycles of atezolizumab (1200 mg every 2 weeks) preoperatively	Day 40 ± 10 d after first dose of atezolizumab	159 (88%)/181	NR 19/159 (12%) had treatment-related delays	0.6%/0.6%	Preoperative trAEs Any Grade: 101/181 (56) trAEs ≥ G3: 9/181 (5) Postoperative trAEs Any Grade: 57/159 (36) trAEs ≥ G3: 21/159 (14)
NEOMUN (2020) [28] Phase II	Stage II–IIIA Resectable NSCLC, 15 (6/9)	2 cycles of pembrolizumab (200 mg every 3 weeks) preoperatively	1–3 weeks after last cycle of pembrolizumab	13 (87%)/15	NR 1/13 (8%) had treatment-related delays	0%/NA	trAEs Any Grade: 8/15 (53) trAEs ≥ G3: 5/15 (33)
IONESCO (2020) [29] Phase II	Stage IB (≥4 cm)–IIIA (non N2) Resectable NSCLC, 46 (5/13/28)	3 cycles of durvalumab (750 mg every 2 weeks) preoperatively	Between day 2 and 14 after last cycle of durvalumab	46 (100%)/46	37 days	NA/9% (Study was stopped due to excess in 90-day postoperative mortality)	None Reported. No episode of 90-day postoperative mortality thought to be treatment related.
PRINCEPS (2020) [30] Phase II	Stage I (≥2 cm)–IIIB (non N2) Resectable NSCLC, 30 (15/6/9)	1 cycle of atezolizumab (1200 mg) preoperatively	3 weeks after atezolizumab and within <15 days of that window	30 (100%)/30	24 days None delayed >15 days	NA/NA	trAEs Any Grade: 1/30 (3) trAEs ≥ G3: 0/30 (3)

trAEs = Treatment-Related; NR = Not Reached; NA = Not Available.

Kako bi se dodatno istražio potencijal neoadjuvantne imunoterapije liječenja NSCLC, provode se ispitivanja koja analiziraju učinak kombinacije više inhibitora imunološke kontrolne točke istovremeno. Studija NEOSTAR je randomizirano kliničko ispitivanje faze II koje je ocjenjivalo dvije paralelne, randomizirane podstudije. U podstudiji A je korišten neoadjuvantni nivolumab (3 mg/kg IV svakih 14 dana na D1, D15 i D29), a u podstudiji B je korištena kombinacija neoadjuvantnog nivolumaba i ipilimumaba (nivolumab 3 mg/kg IV svakih 14 dana na dan 1, dan 15 i dan 29 i ipilimumab 1 mg/kg IV samo na dan 1) za resektabilni stadij IA do IIIA NSCLC. Ova studija u jednoj ustanovi uključila je 44 bolesnika, a 23 pacijenta su randomizirana na samo nivolumab, dok je 21 pacijent primao nivolumab plus ipilimumab. Četrdeset i jedan od ovih pacijenata završio je planiranu neoadjuvantnu terapiju, a 37 pacijenata je operirano u probnoj fazi, dok su 2 pacijenta podvrgnuta operaciji izvan studije nakon što su primili dodatne terapije. Primarna krajnja točka bila je MPR. Medijan vremena do operacije bio je 31 dan nakon posljednje doze nivolumaba. Za 37 pacijenata koji su bili podvrgnuti operaciji u ispitivanju, 8 od 16 pacijenata (50%, 95% CI = 25–75%) koji su primili dvojni terapiju postiglo je MPR dok je samo 5 od 21 pacijenta (24%, 95% CI = 8–47% ) koji su primili nivolumab postiglo MPR. Osim toga, viša stopa patološkog potpunog odgovora uočena je s dvostrukom terapijom u usporedbi sa samim nivolumabom, 38% naspram 10%. Posljedično, vidjelo se da samo dvojni terapija ispunjava unaprijed određenu primarnu krajnju točku, što sugerira da



kombinirana neoadjuvantna imunoterapija može donijeti superiorne rezultate u usporedbi s imunoterapijom s jednim agensom. (33)

Reuss i suradnici su također izveli multicentričnu, otvorenu studiju Ib/II stadija procjenjujući kombiniranu imunoterapiju za pacijente s resektabilnim stadijem IB (4 cm)–IIIA NSCLC. Uključeni pacijenti primali su nivolumab, 3 mg/kg IV, u kombinaciji s ipilimumabom, 1 mg/kg IV, 6 tjedana prije planirane resekcije. Zatim su primili dvije dodatne doze nivolumaba, 3 mg/kg, otprilike četiri i dva tjedna prije operacije. Primarne krajnje točke bile su izvedivost i sigurnost, pri čemu je izvedivost definirana kao kašnjenje u operaciji od 24 dana od unaprijed planiranog datuma operacije, a sigurnost definirana nuspojavama prema zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) V.4.0. Patološki odgovor bio je ključna krajnja točka istraživanja. Devet pacijenata je bilo uključeno u ispitivanje, a svi upisani pacijenti su smatrani sposobnima za planiranu operaciju bez odgađanja povezanih s liječenjem, ispunjavajući kriterije izvedivosti. Prema kriterijima za procjenu odgovora u solidnim tumorima (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) prije operacije uočeno je da četiri pacijenta imaju progresivnu bolest. Jedan od pacijenata je ipak podvrgnut kirurškoj resekciji što je dovelo do toga da je ukupno šest pacijenata u pokusu bilo operirano. pCR je uočen u dva od šest (33%) reseciranih tumora. Šest od devet pacijenata (67%) imalo je bilo koji stupanj TRAE, a tri (33%) iskusilo je TRAE stupnja 3. (33)

Tablica 5. Roller JF, Veeramachaneni NK, Zhang J. Exploring the Evolving Scope of Neoadjuvant Immunotherapy in NSCLC. *Cancers* (Basel). 2022;14(3):741. Published 2022; Summary of combination neoadjuvant immunotherapy and immunochemotherapy trials with reported interim results. (33)

Study	NCT Number	Population, n	Enrolled	Study Arm	Control Group	Primary Endpoints	MPR and pCR Rates, n/n with Resection (%)	AEs or trAEs (%)
NEOSTAR (2021) [31] Random Phase II	03158129	Stage IA-IIIa Resectable NSCLC, 44	Stage IA-IIIa Resectable NSCLC, 44	Two Parallel Arms: (1) 3 cycles of nivolumab preoperatively (2) 1 cycle of nivolumab + ipilimumab preoperatively	N/A	MPR	(1) MPR: 5/21 (24) Stage I/II/III: 2/2/1 pCR: 2/21 (10) (2) MPR: 8/16 (50) Stage I/II/III: 5/2/1 pCR: 6/16 (38)	(1) trAEs ≥ G3: 3/23 (13) (2) trAEs ≥ G3: 2/21 (10)
Reuss et al. (2020) [33] Phase Ib/II	02259621	Stage IB (≥4 cm)-IIIA Resectable NSCLC, 9	Stage IB (≥4 cm)-IIIA Resectable NSCLC, 9	1 cycle of nivolumab + ipilimumab preoperatively with addition of 2 cycles of nivolumab postoperatively	N/A	Safety and Feasibility	MPR: 0/5 (0) pCR: 2/6 (33) Stage I/II/III: 0/0/2	AEs Any Grade: 6/9 (67) AEs ≥ G3: 3/9 (33)
NADIM (2020) [34] Phase II	03081689	Stage IIIA Resectable NSCLC, 46	Stage IIIA Resectable NSCLC, 46	3 cycles of nivolumab, paclitaxel, and carboplatin preoperatively	N/A	PFS	MPR: 34/41 (83) Stage I/II/III: 0/1/33 pCR: 26/41 (63) Stage I/II/III: 0/1/25	AEs Any Grade: 43/46 (93) AEs ≥ G3: 14/46 (30)
Shu et al. (2020) [35] Phase II	02716038	Stage IB-IIIa Resectable NSCLC, 30	Stage IB-IIIa Resectable NSCLC, 30	2 cycles of atezolizumab, nab-paclitaxel, and carboplatin preoperatively; if no progression seen, 2 more cycles given preoperatively	N/A	MPR	MPR: 17/26 (65) pCR: 10/26 (38)	trAEs Any Grade: 28/30 (93%) trAEs ≥ G3: 15/30 (50%)
Zimmer et al. (2020) Phase II [36]	03366766	Stage IB (≥4 cm)-IIIA Resectable NSCLC, 13	Stage IB (≥4 cm)-IIIA Resectable NSCLC, 13	3 cycles of nivolumab, cisplatin, and pemetrexed or gemcitabine preoperatively	N/A	MPR	MPR: 6/13 (46) pCR: 5/13 (39)	AEs ≥ G3: 2/13 (15)
Rothschild et al. (2021) [37] Phase II	02572843	Stage IIIA (N2) Resectable NSCLC, 68	Stage IIIA (N2) Resectable NSCLC, 68	3 cycles of cisplatin and docetaxel followed by 2 cycles of durvalumab preoperatively. Durvalumab continued for 1 year adjuvantly	N/A	1-Year EFS	MPR: 34/55 (62) pCR: 10/55 (18)	AEs Any Grade: 67/67 (100%) AEs ≥ G3: 59/67 (88)
CheckMate-81c (2021) [38, 39] Random Phase III	02998528	Stage IB (≥4 cm)-IIIA Resectable NSCLC, 179 in each arm	Stage IB (≥4 cm)-IIIA Resectable NSCLC, 179 in each arm	3 cycles of nivolumab with platinum doublet preoperatively	3 cycles of platinum doublet preoperatively	pCR and EFS	MPR Study: 66/179 (37) pCR Study Arm: 43/179 (24) MPR Control: 4/179 (2) pCR Control: 16/179 (9)	trAEs ≥ G3 Study: 60/179 (33.5) trAEs ≥ G3 Control: 66/179 (37)
Zhao et al. (2021) [40] Phase II	04304248	Stage IIIA-T3-N2-IIIb Resectable NSCLC, 33	Stage IIIA-T3-N2-IIIb Resectable NSCLC, 33	3 cycles of toripalimab, carboplatin, nab-paclitaxel preoperatively	N/A	MPR	MPR: 20/30 (66) pCR: 15/30 (50)	trAEs ≥ G3: 3/33 (9)
Shen et al. (2021) [41]	N/A	Stage IIb-IIIb Resectable NSCLC, 37	Stage IIb-IIIb Resectable NSCLC, 37	2 cycles of pembrolizumab, nab-paclitaxel, carboplatin pre-operatively	N/A	pCR	MPR: 24/37 (65) Stage I/II/III: 0/2/22 pCR: 17/37 (54%)	AEs ≥ G3: 5/37 (13.5)
Lei et al. (2020) [42] Random Phase III	04338620	Stage IIIA-IIIB(N2) Resectable NSCLC, 27 (14 in study arm) and 13 in control	Stage IIIA-IIIB(N2) Resectable NSCLC, 27 (14 in study arm) and 13 in control	3 cycles of camrelizumab, nab-paclitaxel, cisplatin preoperatively	3 cycles of nab-paclitaxel and cisplatin preoperatively	pCR	MPR: 6/7 (86) pCR: 4/7 (57)	Not reported in abstract
Study	NCT Number	Population, n	Enrolled	Study Arm	Control Group	Primary Endpoints	MPR and pCR Rates, n/n with Resection (%)	AEs or trAEs (%)
Trivoli et al. (2020) [43] Phase II	03480230	Stage IB (≥4 cm)-IIIA Resectable NSCLC, 15	Stage IB (≥4 cm)-IIIA Resectable NSCLC, 15	4 cycles of avelumab with 3 cycles of cisplatin or carboplatin + gemcitabine or pemetrexed preoperatively	N/A	ORR	MPR: 3/11 (27) Stage I/II/III: 0/1/2 pCR: 1/11 (9) Stage I/II/III: 0/0/1	AEs ≥ G3: 4/15 (27)
Yang et al. (2018) [44] Phase II	01820754	Stage IB-IIIa Resectable NSCLC, 24	Stage IB-IIIa Resectable NSCLC, 24	2 cycles of ipilimumab with 3 cycles of paclitaxel + cisplatin or carboplatin preoperatively	N/A	Surgical Outcomes, Safety	MPR: 2/13 (15) Stage I/II/III: 0/0/2 pCR: 2/13 (15) Stage I/II/III: 0/0/2	AEs Any Grade: 9/13 (69) AEs ≥ G3: 5/13 (38)

MPR = Major Pathologic Response; pCR = Pathologic Complete Response; AEs = Adverse Events; trAEs = Treatment-Related Adverse Events; EFS = Event Free Survival; ORR = Overall Response Rate; NR = Not Reached; N/A = Not Applicable; G3: grade 3. If there is no further breakdown into stages of NSCLC within the table, it means there is no corresponding reported data.

Na temelju početnih obećavajućih rezultata ispitivanja neoadjuvantne imunoterapije u NSCLC-u, istraživači su počeli razvijati ispitivanja kako bi ispitali mogu li se prednosti imunoterapije povećati njezinom istodobnom primjenom s drugim neoadjuvantnim modalitetima kao što su kemoterapija ili radioterapija. Neoadjuvantna kemoimunoterapija je kombinirani pristup liječenju koji ima nekoliko trenutno prijavljenih rezultata. Kombinacija neoadjuvantne imunoterapije i kemoterapije može dovesti do povećane antitumorske aktivnosti jer su povećane stope MPR-a i pCR-a, u rasponu od 27-86% odnosno 9-63%, uočene u većini ispitivanja u usporedbama sa stopama MPR-a i pCR-a kada je primjenjivana imunoterapija kao monoterapija, u rasponu od 12-50% i 0-38%. S druge strane, pretpostavlja se da se imunokemoterapija neće moći dobro tolerirati kao sama imunoterapija jer su kod dvostrukog terapijskog pristupa zabilježene veće stope nuspojava. Ispitivanja kemoimunoterapije uglavnom su ispitivanja faze II bez kontrolne skupine i imaju značajnu heterogenost u svom dizajnu, usporedba ovih ispitivanja ne može dovesti do pouzdanih zaključaka. Potrebna su daljnja prospektivna randomizirana ispitivanja kako bi se odredilo koji neoadjuvantni pristup u kojoj specifičnoj populaciji pacijenata bi potencijalno dovela do veće kliničke učinkovitosti i preživljenja. Jedno takvo trenutno ispitivanje faze III koje procjenjuje između neoadjuvantne imunoterapije i neoadjuvantne kemoimunoterapije je ispitivanje Checkmate-816 (NCT02998528). Dok su se početni rezultati ovog ispitivanja usredotočili na procjenu između neoadjuvantne kemoterapije nivolumaba plus kemoterapije dvostrukom platinom i neoadjuvantne terapije samo dvostrukom platinom, drugi eksperimentalni dio ove studije razmatra neoadjuvantnu kombiniranu imunoterapiju s nivolumabom plus ipilimumabom. Ovi početno prijavljeni rezultati pokazali su da je prva primarna krajnja točka studije postignuta jer je dodavanje nivolumaba kemoterapiji s dvostrukom platinom preoperativno dovelo do značajnog povećanja stope pCR-a u usporedbi sa samo kemoterapijom, na 24,0% naspram 2,2% (omjer izgleda 13,94 [99% CI 3,49–55,75];  $p < 0,0001$ ). Opaženo poboljšanje pCR-a opaženo je u svim glavnim podskupinama uključujući stadij bolesti (IB/II [26,2% naspram 4,8%]; IIIA [23,0% naspram 0,9%]) i status PD-L1 (<1% [16,7%] naspram 2,6%]; 1% [32,6% naspram 2,2%]). Stope MPR-a također su značajno poboljšane s nivolumabom plus kemoterapijom kemoterapijom (36,9% naspram 8,9%). (33)

Radioterapija je metoda liječenja koja se predlaže i trenutno procjenjuje kao mogućnost kombinacije s imunoterapijom u neoadjuvantnom liječenju. Vjeruje se da je ova kombinacija potencijalno učinkovita jer se pretpostavlja da imunoterapija naglašava učinak radioterapije, tj. ona generira imunoposredovane antitumorske učinke koji dovode do uništenja neozračenih metastaza koje su udaljene od primarnog ozračenog mjesta. Altorki i suradnici su napravili jednocentrično, randomizirano, kontrolirano ispitivanje faze II, u kojem je uspoređivana neoadjuvantna primjena durvalumaba s neoadjuvantnim durvalumabom i stereotaktičnom radioterapijom kod bolesnika s resektabilnim NSCLC. Šezdeset uključenih pacijenata (30 u svakoj skupini) sa stadijem I-III NSCLC nasumično je raspoređeno 1:1 kako bi primili ili dva ciklusa neoadjuvantne monoterapije durvalumabom u dozi od 1,2 g IV ili dva ciklusa neoadjuvantno durvalumaba plus stereotaktičku radioterapiju tijela (8 Gy 3 frakcije). U nedostatku sustavne progresije bolesti, kirurško istraživanje je provedeno unutar 2-6 tjedana nakon drugog ciklusa durvalumaba. Primarna krajnja točka bila je stopa MPR-a. Sekundarne krajnje točke bile su 2-godišnje preživljenje bez bolesti za cijelu skupinu u usporedbi s povijesnim kontrolama i razlikama između obje skupine ispitivanja u radiografskom odgovoru i sigurnosti neoadjuvantne terapije. Rezultati studije pokazali su značajno povećanu stopu MPR-a za neoadjuvantnu imunoterapiju radioterapijom jer je 16 od 30 pacijenata (53,3%, 95% CI 34,3-71,7%) postiglo MPR u ovoj skupini u usporedbi sa samo 2 od 30 pacijenata (6,7%, 95% CI 0,8-22,1%) koji su primali samo durvalumab. Vidjelo se da je 8 od 16 pacijenata koji su postigli MPR u kombiniranoj skupini postiglo pCR. Nuspojave stupnja 3-4 javile su se u 5 od 30 bolesnika (17%) u skupini koja je primala monoterapiju durvalumabom i 6 od 30 (20%) u skupini koja je primala durvalumab plus radioterapiju. (33)

Tablica 6. Roller JF, Veeramachaneni NK, Zhang J. Exploring the Evolving Scope of Neoadjuvant Immunotherapy in NSCLC. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3):741. Published 2022; Summary of Upcoming Neoadjuvant Radiotherapy with Neoadjuvant Immunotherapy or Chemotherapy Trials. (33)

Study	NCT Number or EudraCT Number	Population, # Enrolled	Study Arm	Control Arm	Adjuvant Treatment	Primary Endpoints	Estimated Primary Completion Date
INCREASE Phase II	EudraCT number: 2019-003454-83	cT3-4, N0-1, M0 resectable or borderline resectable NSCLC, 29	Ipilimumab and nivolumab followed by nivolumab after 3 weeks plus platinum-doublet chemotherapy given concurrently with radiotherapy (50 Gy) over 5 weeks preoperatively	NA	NA	pCR and Safety	30 April 2024
N/A Phase II	03871153	Stage III (N2) resectable NSCLC, 25	Paclitaxel plus carboplatin plus durvalumab given concurrently with radiotherapy (45-61.2 Gy) over 5-6 weeks preoperatively	N/A	Durvalumab for 24 weeks	pCR	April 2022
N/A Phase II	03694236	Stage III resectable NSCLC, 39	Paclitaxel, carboplatin, and durvalumab given concurrently with radiotherapy (45 Gy) over 5 weeks preoperatively	N/A	N/A	pCR	May 2027
N/A Phase II	03237377	Stage III resectable NSCLC, 32	3 cycles of durvalumab with first cycle given concurrently with radiotherapy (45 Gy) over 5 weeks preoperatively vs. 3 cycles of durvalumab plus tremelimumab with first cycle given concurrently with radiotherapy (45 Gy) over 5 weeks preoperatively	N/A	N/A	Safety and Feas-ibility	September 2022
N/A, Phase I and Phase II	03446911	Stage I (T1cN0, T2aN0, T2bN0) peripherally located resectable NSCLC, 20	SABR preoperatively for phase 1; 2 cycles of pembrolizumab with first cycle given concurrently with SABR preoperatively for phase 2	N/A	N/A	Safety	May 2020

Trial information obtained from ClinicalTrials.gov. pCR = Pathologic Complete Response, N/A = Not Applicable.

Još nije utvrđeno pomaže li daljnja adjuvantna imunoterapija nakon neoadjuvantne imunoterapije boljem iskorijenjivanju mikrometastatske bolesti ili dovodi do povećane toksičnosti liječenja. Većina trenutno vodećih ispitivanja faze III koja ocjenjuju neoadjuvantnu kemoimunoterapiju uključuje dodatak adjuvantne imunoterapije tijekom otprilike 1 godine. Klinička ispitivanja su u tijeku. (33)

Tablica 7. Roller JF, Veeramachaneni NK, Zhang J. Exploring the Evolving Scope of Neoadjuvant Immunotherapy in NSCLC. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3):741. Published 2022; Summary of Upcoming Randomized Phase III Neoadjuvant Chemoimmunotherapy Trials. (33)

Study	NCT Number	Population, n Enrolled	Study Arm	Control Arm	Adjuvant Treatment	Primary Endpoints	Estimated Primary Completion Date
AEGEAN	03800134	Stage IIA–IIIB Resectable NSCLC with PD-L1 TC ≥1%, 800/	4 cycles of durvalumab and platinum doublet pre-operatively	4 cycles of placebo and platinum doublet pre-operatively followed + placebo for 1 year post-operatively	Durvalumab for 48 weeks	MPR and EFS	30 April 2024
CheckMate-77T	04025879	Stage IIA–IIIB (N2) Resectable NSCLC, 452	4 cycles of nivolumab and platinum doublet pre-operatively	4 cycles of placebo and platinum doublet pre-operatively + placebo for 1 year post-operatively	Nivolumab for 1 year	EFS	10 December 2023

Study	NCT Number	Population, n Enrolled	Study Arm	Control Arm	Adjuvant Treatment	Primary Endpoints	Estimated Primary Completion Date
CheckMate-816	02998528	Stage IB–IIIA Resectable NSCLC, 350	1 cycle of ipilimumab and 3 cycles of nivolumab pre-operatively vs. 3 cycles of nivolumab plus platinum doublet pre-operatively	3 cycles of platinum doublet pre-operatively	N/A	pCR and EFS	8 May 2023
Impower030	03456063	Stage II–IIIB (N2) Resectable NSCLC, 450	4 cycles of atezolizumab and platinum doublet pre-operatively	4 cycles of placebo and platinum doublet pre-operatively + surveillance post-operatively	Atezolizumab for 48 weeks	MPR and EFS	20 April 2025
KEYNOTE-671	03425643	Stage II–IIIB (N2) Resectable NSCLC, 786	4 cycles of pembrolizumab and platinum doublet pre-operatively	4 cycles of placebo and platinum doublet pre-operatively + placebo for 39 weeks post-operatively	Pembrolizumab for 39 weeks	EFS and OS	20 January 2024

Trial information obtained from ClinicalTrials.gov. MPR = Major Pathologic Response; pCR = Pathologic Complete Response; EFS = Event Free Survival; OS = Overall Survival; N/A = Not Applicable.

Valja naglasiti i limitiranost studija, a rezultate treba tumačiti s oprezom. Studije su nedosljedno prijavljivale neke krajnje točke. Što je najvažnije, potpuni patološki odgovor definiran je kao: „Nema održivog tumora unutar reseciranog uzorka.“, ali su postojale razlike u izvješćivanju o tome jesu li procijenjeni i resecirani limfni čvorovi. Nekoliko studija izvijestilo je o prisutnosti tumora u uzorcima čvorova kada su primarne lezije imale pCR, a buduće studije trebale bi rutinski procjenjivati i izvještavati isto. (34)

Također, potencijalna prognostička vrijednost PD-L1 procijenjena je na odvojenim graničnim točkama i izmjerena u odnosu na različite zamjenske krajnje točke kao što su MPR i pCR. Takve varijacije između studija razvodnjavaju snagu interpretacije podataka, a utjecaj na ukupno preživljenje i opravdanost odabira pacijenata ostaje neizvjestan. Buduće studije koje ocjenjuju PD-L1 trebale bi rutinski izvještavati o standardiziranim krajnjim točkama kao što su ukupno preživljenje i pCR, s prihvaćenim pragovima kao što je <1% naspram >1%. Vrsta inhibitora imunološke provjere, broj ciklusa i dodatno propisivanje kemoterapije u neoadjuvantnim i adjuvantnim uvjetima varirali su između studija. Optimalni režim liječenja najvjerojatnije je prilagođen pojedinom pacijentu na temelju prediktivnih čimbenika koji

još nisu razjašnjeni iz objavljenih podataka. Veće studije s dužim praćenjem mogu dati odgovor na neka od ovih pitanja, a novi prediktori odgovora, kao što su analiza mikrobioma i mutacijsko opterećenje tumora, trebali bi biti daljnje ispitani. (34)

Integrirana meta-analiza visokokvalitetnih prospektivnih ispitivanja faze II ukazuje na to da neoadjuvantna imunoterapija može osigurati dublju patološku regresiju zajedno s poboljšanim kirurškim ishodima, posebno za pacijente sa stadijem III NSCLC. Konkretno, imunoterapija u kombinaciji s kemoterapijom mogla bi biti bolji modalitet liječenja kada je klinički dostupna. Nedavno objavljeni podaci iz studije III faze Checkmate816 dodatno podupiru upotrebu neoadjuvantne imunoterapije i kemoterapije, iako se podaci o dugoročnim ishodima još uvijek čekaju. Osim toga, druga ispitivanja faze III, kao što su AEGEAN i IMpower030, također pokušavaju ilustrirati kliničku učinkovitost neoadjuvantne imunoterapije i kemoterapije, a druga ispitivanja, uključujući NEOMUN i NeoCOAST, istražuju upotrebu neoadjuvantne imunoterapije u kombinaciji s drugim novim agensima. Ova će ispitivanja pružiti dodatne dokaze visoke razine za neoadjuvantno liječenje i dugoročne rezultate, pomažući u usmjeravanju kliničke prakse. (35)

## ZAKLJUČAK

Imunoterapija karcinoma pluća napravila je prekretnicu u liječenju karcinoma pluća te pretvaranju karcinoma u kroničnu bolest. Neoadjuvantnom primjenom imunoterapije u liječenju karcinoma pluća, samom ili u kombinaciji sa kemoterapijom ili radioterapijom, otvaraju se nove mogućnosti u liječenju karcinoma pluća. Neoadjuvantna primjena potencijalno bi omogućila bolju stopu inicijalne regresije bolesti i izlječenja te smanjila mogućnost relapsa bolesti. Premda postoje komplikacije i nuspojave vezane za preoperativnu primjenu imunoterapije, studije poazuju velik potencijal kao metode izbora liječenja NSCLC kod resektabilnih pacijenata. Potrebno je dalje istražiti benefite i nedostatke ove metode liječenja koja zasigurno pronalazi svoje mjesto u budućnosti liječenja.



## 5. LITERATURA

1. The Global Cancer Observatory [Internet]. WHO. International Agency For Research in Cancer, GLOBOCAN 2020. [pristupljeno 18.2.2022.]. Dostupno na: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>
2. Incidencija i mortalitet od raka u EU-27 zemljama za 2020. godinu [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [pristupljeno 3.5.2022.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/incidencija-i-mortalitet-od-raka-u-eu-27-zemljama-za-2020-godinu/>
3. Incidencija raka u Hrvatskoj [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Registar za rak Republike Hrvastke, 2019. [pristupljeno 18.2.2022.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/12/Bilten44\\_2019.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/12/Bilten44_2019.pdf)
4. Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP. Davidson's principles and practise of medicine. 23. izd. St.Louis: Elsevier, 2018.
5. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 1994 Oct 8;309(6959):901-11. doi: 10.1136/bmj.309.6959.901
6. Peto J. That the effects of smoking should be measured in pack-years: misconceptions 4. *Br J Cancer*. 2012 Jul 24;107(3):406-7. doi: 10.1038/bjc.2012.97.
7. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Abeloff's clinical oncology. 5. izd., St.Louis: Elsevier, 2014.
8. Klebe S, Leigh J, Henderson DW, Nurminen M.. Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Dec 30;17(1):258. doi: 10.3390/ijerph17010258.
9. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I; WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep;10(9):1243-1260. doi: 10.1097/JTO.0000000000000630

10. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, Dacic S, Jain D, Kerr KM, Lantuejoul S, Noguchi M, Papotti M, Rekhtman N, Scagliotti G, van Schil P, Sholl L, Yatabe Y, Yoshida A, Travis WD. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol.* 2022 Mar;17(3):362-387. doi: 10.1016/j.jtho.2021.11.003
11. Jones GS, Baldwin DR. Recent advances in the management of lung cancer. *Clin Med (Lond).* 2018 Apr 1;18(Suppl 2):s41-s46. doi: 10.7861/clinmedicine.
12. Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung.* 2020 Dec;198(6):897-907. doi: 10.1007/s00408-020-00407-5
13. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv1-iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222
14. Villalobos P, Wistuba II. Lung Cancer Biomarkers. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017 Feb;31(1):13-29. doi: 10.1016/j.hoc.2016.08.006.
15. Hoffman RM, Sanchez R. Lung Cancer Screening. *Med Clin North Am.* 2017 Jul;101(4):769-785. doi: 10.1016/j.mcna.2017.03.008.
16. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, Lammers JJ, Weenink C, Yousaf-Khan U, Horeweg N, van 't Westeinde S, Prokop M, Mali WP, Mohamed Hoesein FAA, van Ooijen PMA, Aerts JGJV, den Bakker MA, Thunnissen E, Verschakelen J, Vliegenthart R, Walter JE, Ten Haaf K, Groen HJM, Oudkerk M. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382(6):503-513. doi: 10.1056/NEJMoa1911793.
17. Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća 2020.-2024. Zagreb. 2020. [Internet] Ministarstvo zdravlja. [pristupljeno 17.4.2022.]. Dostupno na: <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/2019%20Programi%20i%20projekti/NACIONALNI%20PROGRAM%20PREVENCIJE%20RAKA%20PLU%C4%86A.pdf>
18. Jakopović M i sur. Immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Libri Oncologici.* 2017;45(2):60-64. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/192142>

19. Boutros A, Bruzzone M, Tanda ET, Croce E, Arecco L, Cecchi F, Pronzato P, Ceppi M, Lambertini M, Spagnolo F. Health-related quality of life in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors in randomised controlled trials: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2021 Dec;159:154-166. doi: 10.1016/j.ejca.2021.10.005.
20. Corke L., Sacher A. New Strategies and Combinations to Improve Outcomes in Immunotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Current Oncology*. 2022, 29, 38–55. <https://doi.org/10.3390/curroncol29010004>
21. Vafaei S, Zekyi AO, Khanamir RA i sur. Combination therapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs); a new frontier. *Cancer Cell International*. 2022. 22:2 <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02407-8>
22. Yang ZY, Liu L, Mao C, Wu XY, Huang YF, Hu XF i sur. Chemotherapy with cetuximab versus chemotherapy alone for chemotherapy-naive advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11: CD009948
23. Lee CK, Wu YL, Ding PN, Lord SJ, Inoue A, Zhou C, Mitsudomi T, Rosell R, Pavlakakis N, Links M, GebSKI V, Gralla RJ, Yang JC. Impact of Specific Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations and Clinical Characteristics on Outcomes After Treatment With EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Chemotherapy in EGFR-Mutant Lung Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):1958-65. doi:10.1200/JCO.2014.58.1736.
24. Chen L, Zhou Y, Gan C, Wang X, Liu Y, Dong C, He R, Yang J. Three Third-Generation Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: Similarities and Differences. *Cancer Invest*. 2022 Apr 21:1-33 doi: 10.1080/07357907.2022.2069254
25. Lung Cancer Research Foundation [ Internet ]. FDA approvals in lung cancer treatment [Citirano:24.4.2022. ] Dostupno na: <https://www.lungcancerresearchfoundation.org/research/why-research/treatment-advances/>
26. Goździk-Spychalska J, Szyszka-Barth K, Spychalski L, Ramlau K, Wójtowicz J, Batura-Gabryel H, Ramlau R. C-MET inhibitors in the treatment of lung cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2014 Dec;15(4):670-82. doi: 10.1007/s11864-014-0313-5.
27. Stevens D, Ingels J, Van Lint S, Vandekerckhove B, Vermaelen K. Dendritic Cell-Based Immunotherapy in Lung Cancer. *Front Immunol*. 2021;11:620374. Published 2021 Feb 12. doi:10.3389/fimmu.2020.620374
28. Lasvergnas J, Naigeon M, Chouahnia K, Zelek L, Chaput N, Duchemann B. Adoptive cell therapies in thoracic malignancies. *Cancer Immunol Immunother*. 2022 Feb 7. doi: 10.1007/s00262-022-03142-3
29. Katzman D, Wu S, Serman DH. Immunological Aspects of Cryoablation of Non-Small Cell Lung Cancer: A Comprehensive Review. *J Thorac Oncol*. 2018 May;13(5):624-635. doi: 10.1016/j.jtho.2018.01.017.

- 30.** Massafra M, Passalacqua MI, Gebbia V, et al. Immunotherapeutic Advances for NSCLC. *Biologics*. 2021;15:399-417. Published 2021 Oct 8. doi:10.2147/BTT.S295406
- 31.** Garden OJ, Parks RW. *Practice of Surgery; Thoracic surgery*. St.Louis. Elsevier; 2017 str. 421.-424
- 32.** O'Donnell JS, Hoefsmit EP, Smyth MJ, Blank CU, Teng MWL. The Promise of Neoadjuvant Immunotherapy and Surgery for Cancer Treatment. *Clin Cancer Res*. 2019 Oct 1;25(19):5743-5751. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2641
- 33.** Roller JF, Veeramachaneni NK, Zhang J. Exploring the Evolving Scope of Neoadjuvant Immunotherapy in NSCLC. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3):741. Published 2022 Jan 31. doi:10.3390/cancers14030741
- 34.** Cao C, Le A, Bott M, et al. Meta-Analysis of Neoadjuvant Immunotherapy for Patients with Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Oncol*. 2021;28(6):4686-4701. doi:10.3390/curroncol28060395
- 35.** Chao Zhang, Hui-Zhao Hong, Yi-Long Wu, Wen-Zhao Zhong. Short-term outcome of neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy in non–small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis, *JTCVS Open*, 2021; 8;588-607. <https://doi.org/10.1016/j.xjon.2021.08.036>.

## **6. ZAHVALA**

Ovaj diplomski rad posvećujem svojim roditeljima koji su me bodrili i poticali kroz cijelo školovanje, učili da budem iskrena i pravedna te naučili da je znanje vrijednost koja je neotuđiva.

Također, ovaj rad posvećujem borbi protiv karcinoma pluća te svima onima koji se liječe od njega, uključujući mojeg oca, koji mi primjerom pokazuje kako kvalitetno živjeti sa kroničnom teškom bolesti, kako cijeniti ljudski život i kako se za njega boriti, te majci koja mi je pokazala kako u teškim trenucima pronaći humanost, altruizam i empatiju za druge. Upravo karcinom pluća dao mi je širinu da medicinu gledam sa dva lica; znanstvenog i humanog.

Zbog njih sam danas čovjek kakav jesam.

## 8. ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci:

Ime i prezime: Marela Grgurić

Datum i godina rođenja: 15.09.1996.

Mjesto rođenja: Zagreb, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Narodnost: Hrvatica

### Školovanje:

2016.-2022.- Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2015.-2016. -Prirodoslovno-matematički fakultet, biologija i kemija, Sveučilište u Zagrebu

2009.-2015.Srednja škola Ivan Švear, Opća gimnazija, Ivanić-Grad

2003. - 2009. Osnovna škola Đure Deželića, Ivanić-Grad

### Strani jezici:

Engleski i njemački jezik

### Znanja i vještine:

Volonter sam Crvenog križa deset godina. Vodila sam radionice o BLS.

Unatrag pet godina sudjelujem kao voditelj volonter u dječjem kampu Crvenog križa u kojem vodim radionice prve pomoći te radionice prevencije trgovine ljudima.

Završila sam Osnovnu glazbenu školu Milka Trnina u Ivanić-Gradu; klavir.

### Dodatne informacije:

2016. godine vodila sam znanstvenu radionicu u sklopu Ljetne tvornice znanosti u Mediteranskom institutu za istraživanje života u Splitu.

2018. godine izdala sam moderni povijesni roman „Legenda o Ivaniću“.