

# Specifičnosti tretiranja nuspojava ciljane terapije u liječenju pacijenata oboljelih od karcinoma pluća

---

Rubelj Grahovac, Karla

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:105:325579>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-09**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Karla Rubelj Grahovac**

**Specifičnosti tretiranja nuspojava ciljane  
terapije u liječenju pacijenata oboljelih od  
karcinoma pluća**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Karla Rubelj Grahovac**

**Specifičnosti tretiranja nuspojava ciljane  
terapije u liječenju pacijenata oboljelih od  
karcinoma pluća**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb pod vodstvom izv.prof.dr.sc. Marka Jakopovića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS ČESTO KORIŠTENIH KRATICA

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija

NSCLC – ne-sitnostanični karcinom pluća

SCLC – sitnostanični karcinom pluća

ADC – adenokarcinom

SqCC – karcinom skvamoznih stanica

LCLC – karcinom velikih stanica

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

LDCT – niskodozna kompjutorizirana tomografija

TNM – klasifikacija: tumor, limfni čvorovi, metastaze

VALSG – Veterans administration Lung Study Group

IASLC – Međunarodno udruženje za proučavanje raka

AJCC – Američki zajednički odbor za rak

RTG – rentgen

CT – kompjutorizirana tomografija

MR – magnetska rezonanca

PET – pozitronska emisijska tomografija

EGFR – receptor za epidermalni faktor rasta

ALK – anaplastic lymphoma kinase

KRAS – Kirsten rat sarcoma virus

TKI – tirozin kinazni inhibitori

EML4 – echinoderm microtubule-associated protein-like4

# Sadržaj

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. KARCINOM PLUĆA.....	1
1.1. Uvod .....	1
1.2. Epidemiologija .....	1
1.3. Etiologija.....	2
1.4. Patogeneza .....	2
1.5. Histološka podjela karcinoma pluća.....	2
1.5.1. Ne-sitnostanični karcinom pluća .....	3
1.5.2. Sitnostanični karcinom pluća .....	4
1.6. Rizične skupine i faktori rizika .....	4
1.6.1. Pušenje .....	5
1.6.2. Azbest .....	5
1.6.3. Genetska komponenta .....	6
1.7. Očekivano preživljenje .....	6
1.8. Nacionalni program za probir i rano otkrivanje karcinoma pluća.....	6
1.9. Utvrđivanje stadija bolesti.....	7
1.10. TNM klasifikacija.....	8
1.11. Simptomi i znakovi karcinoma pluća.....	10
1.12. Dijagnostika karcinoma pluća.....	10
1.12.1. RTG pluća.....	11
1.12.2. Kompjutorizirana tomografija (CT).....	11
1.12.3. Bronhoskopija.....	11
1.13. Liječenje karcinoma pluća .....	12
1.13.1. Kemoterapija .....	12
1.13.2. Imunoterapija.....	13
1.13.3. Radioterapija .....	13
2. CILJANA TERAPIJA U LIJEČENJU KARCINOMA PLUĆA.....	14
2.1. Monoklonska antitijela.....	15
2.2. Tumorske mutacije.....	15
2.2.1. EGFR .....	15
2.2.2. ALK mutacija.....	16
2.3. Nuspojave ciljane terapije karcinoma pluća .....	16

2.3.1. Osip.....	16
2.3.2. Proljev.....	17
2.3.3. Paronihija.....	17
2.3.4. Prekomjeren rast i urastanje trepavica u oči .....	17
3. ZAKLJUČAK.....	18
ZAHVALA.....	19
ŽIVOTOPIS.....	20
POPIS KORIŠTENE LITERATURE.....	21
POPIS TABLICA.....	23

## SAŽETAK

### **Specifičnosti tretiranja nuspojava ciljane terapije u liječenju pacijenata oboljelih od karcinoma pluća**

**Karla Rubelj Grahovac**

Karcinom pluća najčešći je uzrok smrtnosti od malignih bolesti u svijetu. U trenutku postavljanja dijagnoze, više od 60% bolesnika ima proširenu bolest što značajno smanjuje mogućnosti i učinkovitost dostupnih metoda liječenja.

Godišnje se u svijetu dijagnosticira više od 18 milijuna novooboljelih od karcinoma pluća, a od ove maligne bolesti umre više od 1 500 000 bolesnika godišnje.

Karcinom pluća uglavnom se povezuje s pušenjem, izlaganjem štetnim tvarima poput azbesta i radona, aeropolucijom i genetikom.

Histološki karcinom pluća dijelimo na sitnostanični i ne-sitnostanični karcinom. Sitnostanični karcinom prisutan je u oko 15 % bolesnika sa karcinomom pluća, uglavnom pušača te je ishod bolesti loš. Ostalih 85% opada na ne-sitnostanični karcinom pluća.

Dijagnostika je usmjerena na kompjutoriziranu tomografiju, rentgen pluća te bronhoskopiju sa uzimanjem uzoraka tkiva za patohistološku analizu.

Karcinom pluća liječi se ovisno o vrsti, lokalizaciji karcinoma, ali prognoza uvelike ovisi i o stadiju bolesti. Dostupne metode liječenja su kemoterapija, imunoterapija, radioterapija, kirurško liječenje i ciljana terapija koja je donijela značajan napredak u liječenju karcinoma pluća.

Nuspojave ciljane terapije su minimalne i lako se liječe, a bolesnici je u pravilu lakše podnose od ostalih metoda liječenja. Nuspojave uključuju osip, proljev, paronihiju, promjene na sluznici usne šupljine.

Ključne riječi: karcinom pluća, ciljana terapija, nuspojave



## SUMMARY

### **Management of targeted therapy related sideeffects in treatment of lung cancer patients**

**Karla Rubelj Grahovac**

Lung cancer is the most common cause of death from malignant diseases in the world. At the time of diagnosis, more than 60% of patients have an extended disease which significantly reduces possibilities and effectiveness of available treatment methods.

There are more than 18 million new cases of lung cancer diagnosed annually in the world and more than 1,5 million people die from this malignant disease every year.

Lung cancer is mainly associated with smoking, exposure to harmful substances such as asbestos and radon, air pollution and genetics.

Histologically, lung cancer is divided into small cell and non-small cell lung cancer. Small cell carcinoma is present in about 15% of patients with lung cancer, mostly smokers and the outcome of the disease is usually poor. The other 85 % fall to non-small cell lung cancer.

Diagnostics is focused on computed tomography, chest x-ray and bronchoscopy which includes taking tissue samples for pathohistological analysis.

Treatment of lung cancer depends on the type, localization of the tumor and stage of the disease. Available treatment methods include chemotherapy, immunotherapy, radiotherapy, surgery and targeted therapy, which has brought significant progress in treatment of lung cancer.

Side effects of targeted therapy are minimal and easily treated and patients generally tolerate it better than other treatment methods. Side effects include rashes, diarrhea, paronychia, changes in the mucous membrane of the oral cavity.

Key words: lung cancer, targeted therapy, side effects

# 1. KARCINOM PLUĆA

## 1.1. Uvod

Karcinom pluća naziv je za maligni tumor pluća koji nastaje iz epitelnih stanica koje se nalaze na vanjskim i unutarnjim površinama tijela, odnosno organa, u ovom slučaju pluća.

Prema histološkoj podjeli razlikujemo karcinom malih stanica, odnosno sitnostanični karcinom te karcinom nemalih stanica, odnosno ne-sitnostanični karcinom [1].

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. World Health Organisation, WHO) ovaj tip karcinoma predstavlja velik javnozdravstveni problem na globalnoj razini obzirom da se svake godine otkriva velik broj novih slučajeva oboljenja, kao i velik broj smrti prijavljenih od upravo ovog tipa karcinoma ili njegovih komplikacija [2].

## 1.2. Epidemiologija

Prema podacima WHO godišnje se u svijetu dijagnosticira preko 18 milijuna novih slučajeva oboljenja od karcinoma pluća, dok bitku sa bolešću izgubi više od 1 500 000 bolesnika. U Sjedinjenim Američkim Državama karcinom pluća najčešće je potvrđena maligna bolest, dok je u Europi na drugom, odnosno trećem mjestu najčešćih sijela karcinoma [2].

U Republici Hrvatskoj godišnje se dijagnosticira 2900 novih slučajeva karcinoma pluća, od čega njih 15% opada na karcinom malih stanica, odnosno sitnostanični karcinom. Incidencija karcinoma pluća u Republici Hrvatskoj je 68/100 000 stanovnika (M 103, Ž 35,5) [3].

Prognoze WHO predviđaju da će ta brojka do 2040. godine doseći gotovo 30 milijuna novootkrivenih slučajeva u svijetu godišnje, dok će se broj umrlih gotovo udvostručiti. Razlog velike smrtnosti od karcinoma pluća njegovo je relativno kasno otkrivanje te samim time i vrlo oskudne mogućnosti liječenja. Bolesnici pomoć liječnika najčešće traže nakon dugotrajnog perzistiranja nekog od simptoma karcinoma pluća kao što su dugotrajan kašalj, gubitak daha, umor, neobjašnjiv i iznenadan gubitak na težini, a tada je bolest često u podmakloj fazi i dostupne metode liječenja ne polučuju pozitivne rezultate te je ishod bolesti najčešće loš [1,2].

### **1.3. Etiologija**

Glavnim uzrokom karcinoma pluća smatra se pušenje. Karcinom pluća kao posljedica izlaganja duhanskom dimu može se pripisati više od 90% oboljelih muškaraca i više od 80% oboljelih žena. Manji postotak karcinoma pluća može se pripisati izlaganju štetnim tvarima poput azbesta, radona, aeropoluciji i genetici [1].

### **1.4 Patogeneza**

Glavna uloga pluća u našem tijelu je izmjena plinova, što nam omogućuje disanje. Sve ono što udahnemo putem bronha i bronhiola dolazi u naše alveole. Interakcija između udahnutih kancerogenih tvari i stanica epitela iz gornjih, odnosno donjih dijelova dišnog sustava uzrokuje stvaranje tzv. DNK adukata. DNK adukti su zapravo segmenti DNK direktno povezani sa kancerogenom tvari što može biti uzrokom nastanka kancerogenih stanica u tijelu, odnosno mutacija i genomičkih alteracija, ukoliko oni kao takvi perzistiraju, odnosno ukoliko reparativni procesi ne uklone DNK adukate. U konačnici takve stanice ulaze u proces stanične apoptoze.

Karcinom pluća može nastati iz diferenciranih ili nediferenciranih stanica iz centralnih i perifernih dišnih puteva.

Potrebna je dugotrajna izloženost nekoj kancerogenoj tvari da bi se razvio karcinom [4,5].

### **1.5. Histološka podjela karcinoma pluća**

Ovisno o veličini tumorskih stanica, karcinome pluća histološki najčešće dijelimo na nesitnostanične karcinome pluća (engl. Non small Cell Lung Cancer, NSCLC) i sitnostanične karcinome pluća (engl. Small Cell Lung Cancer). Na NSCLC pluća otpada oko 85% karcinoma pluća, dok su preostalih 15% SCLC.

Oni se međusobno razlikuju po svom porijeklu, histološkim i imunokemijskim obilježjima itd.

Karcinom pluća može biti i kombinacija različitih histoloških tipova [6].

### 1.5.1. Ne-sitnostanični karcinom pluća

NSCLC, koji čini otprilike 80-85% svih karcinoma pluća dijelimo na adenokarcinom, karcinom skvamoznih stanica, adeno-skvamozni karcinom, karcinom velikih stanica i sarkomatoidni karcinom koji zapravo čini vrlo mali udio karcinoma pluća.

NSCLC nastaje iz stanica stijenke središnjih bronha ili mukoznih žlijezda sve do terminalnih alveola.

Najzastupljeniji histološki tipovi NSCLC su adenokarcinom, karcinom velikih stanica i karcinom skvamoznih stanica, odnosno planocelularni karcinom. Klinička slika NSCLC je promjenjiva i ovisi o histološkom tipu [1,7].

Adenokarcinom (engl. Adenocarcinoma, ADC) najzastupljeniji je tip NSCLC te čini oko 38,5% svih tumora pluća. Većinom se nalazi u perifernim dijelovima pluća. Čest je tip karcinoma u žena i nepušača. Kao i svi karcinomi pluća, relativno se kasno otkriva te su metode liječenja oskudne, a ishod bolesti loš.

Karcinom skvamoznih stanica, odnosno planocelularni karcinom (engl. Squamos Cell Carcinoma, SqCC) drugi je najčešći histološki tip karcinoma pluća. Radi se o spororastućem karcinomu pločastih stanica koji se javlja u središnjim dijelovima bronhalnog stabla i pluća. Češće pogađa starije muškarce i pušače [8].

Karcinom velikih stanica (engl. Large-Cell Lung Carcinoma, LCLC) javlja se u svega 10% slučajeva NSCLC. Najčešće se javlja u perifernim dijelovima pluća i čini oko 2,9% svih karcinoma pluća [9].

### 1.5.2. Sitnostanični karcinom pluća

Sitnostanični karcinom pluća (engl. Small-Cell Lung Cancer, SCLC) je karcinom pluća neuroendokrinog podrijetla i čini 15% karcinoma pluća. SCLC je vrlo agresivan i brzorastući karcinom koji se najčešće otkriva kada je već u podmakloj fazi. Smatra se kako je u trenutku dijagnoze proširena bolest prisutna u 60% bolesnika. U najvećoj je mjeri povezan sa pušenjem [10].

### 1.6. Rizične skupine i faktori rizika

Sveopće je mišljenje kako od ovog tipa karcinoma najčešće oboljevaju pušači (pušenje se smatra uzrokom oko 85% karcinoma pluća), no posljednjih godina istraživanja su pokazala trend porasta oboljenja i među nepušačkom populacijom te je procijenjeno da oko 10-25% dijagnosticiranih karcinoma pluća opada na nepušače. Najčešće se javlja u dobi između 45 i 70 godina, ali sve češće i među mlađim osobama.

Karcinom pluća vodeći je uzrok smrtnosti od malignih bolesti te čini ukupno 20% svih smrti uzrokovanih karcinomom. Od karcinoma pluća češće oboljevaju muškarci (iako se incidencija u žena i muškaraca polako izjednačava) te je to drugi najčešće dijagnosticirani karcinom u muškaraca, nakon karcinoma prostate te najčešći uzrok smrtnosti od maligne bolesti kod muškaraca. Kod žena se i dalje nalazi na drugom mjestu, nakon karcinoma dojke.

Primijećena je veća incidencija bolesti među starijom populacijom, što je također jedan od mogućih razloga veće pojavnosti ove maligne bolesti, obzirom da se u današnje doba, zahvaljujući razvoju medicine nerijetko doživi i duboka starost.

Faktori rizika, uz onaj najčešći, konzumaciju cigareta jesu genetska predispozicija, izloženost kancerogenima (azbestu, ispušnim plinovima), polucija, nezdrava prehrana i sjedilački način života itd. Jedan riziko faktor sam za sebe ne predstavlja značajnu opasnost, no u kombinaciji s drugim riziko faktorima uveliko doprinosi mogućnosti oboljenja [1].

### 1.6.1 Pušenje

Konzumacija cigareta jedna je od najčešće spomenutih navika koje se dovode u korelaciju sa karcinomom pluća. Osim što štetno djeluje na pluća, poznati su štetni učinci cigareta na srce, mozak i ostale organe pritom ostavljajući za posljedicu mnoge bolesti i smanjujući kvalitetu života.

Dim cigarete sadrži preko 7 000 različitih sastojaka koji u našem tijelu stvaraju psihološku, ali i fiziološku ovisnost. Najčešće isticani su nikotin, katran i ugljični monoksid. Samo pušenje na različite je načine štetno za naše tijelo. Na žive stanice u tijelu djeluje tako da dolazi do određenih promjena u samoj stanici što može uzrokovati njihov nekontroliran rast te posljedično nastaju karcinomi pluća, farinksa, ždrijela, usta, jezika itd. Sastojci cigareta zgušnjavaju krv što povećava rizik za nastanak ugrušaka. Također, dolazi do suženja krvnih žila, odnosno arterija te je moguć nastanak srčanog ili moždanog udara. Pušači su skloniji nastanku kroničnog bronhitisa i emfizema pluća [11].

Unatoč svim negativnim posljedicama uživanja duhanskog dima, prema podacima HZJZ u Republici Hrvatskoj svaka treća osoba je pušač, a bolesti vezane uz pušenje povezuju se sa preko 9 000 smrti godišnje.

### 1.6.2. Azbest

Korištenje azbesta seže u daleku prošlost, kada se koristio kao ljepilo za glinene posude. Masovna uporaba azbesta krenula je nakon Drugog svjetskog rata radi dostupnosti sirovina koje su ga sadržavale. Tako se koristila žbuka s azbestom, služio je za izolaciju cijevi, za izradu protupožarnih vrata itd.

Iako se azbest u svojim počecima činio kao izvrsna sirovina, što radi dostupnosti, ali i pristupačne cijene, vrlo brzo su otkriveni njegovi negativni učinci po zdravlje, a već 1906. godine opisan je prvi slučaj azbestoze. Iako se znalo za njegove štetne učinke, koristio se još godinama kasnije.

Azbest negativno utječe na naše zdravlje ako ga udahnemo što se najčešće dogodi na radnom mjestu, u blizini tvornica gdje se azbest nekoć koristio [1].

Posljedice izlaganja azbestu ne očituju se odmah, nego u toku života, zbog čega se azbest naziva „tihim ubojicom“, a mogu se očitovati kao mezoteliom (zloćudni tumor plućne ovojnice), karcinom pluća, azbestoza, zadebljanja plućne ovojnice te ostale plućne bolesti.

### 1.6.3. Genetska komponenta

Patogeneza karcinoma pluća vezana je i uz genetsku komponentu. Kada bolesnik nije bio izložen kancerogenim tvarima poput dima cigareta, azbestu i sl., možemo zaključiti kako u njega jednostavno postoji sklonost ka karcinomu pluća koja se može pripisati genetskoj predispoziciji.

Studije o genetskoj podlozi karcinoma pluća poduprle su pretpostavke da je karcinom pluća nasljedan iako sam mehanizam nastanka u tom slučaju još uvijek nije dovoljno razjašnjen, no može biti povezan sa delecijom kratkog kraka 3. kromosoma, p53, k-ras i 16p mutacijama [1].

## 1.7. Očekivano preživljenje

Otprilike oko 15% novootkrivenih slučajeva karcinoma pluća otkrije se u ranoj fazi, kada je petogodišnja stopa preživljenja veća od 50%. Nažalost, u većini slučajeva bolest se otkriva prekasno, uz prisutstvo udaljenih metastaza primarne bolesti. Tada je očekivano trajanje života znatno smanjeno te petogodišnja stopa preživljenja u tim slučajevima iznosi do 5%, za SCLC ona iznosi svega 1% [2].

## 1.8. Nacionalni program za probir i rano otkrivanje karcinoma pluća

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) utvrdio je postupke i smjernice za otkrivanje karcinoma pluća u ranom stadiju. Prema planu Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje karcinoma pluća, dijagnostički postupci bit će financirani od strane HZZO-a, a odnose se na upućivanje osoba u sam program, snimanje niskodoznog CT-a (engl. Low Dose Computed Tomography, LDCT) uz dvostruko očitavanje, upućivanje na pulmološki pregled te pregled liječnika specijalista pulmologije.

Sam program odnosi se isključivo na probir i ranu detekciju karcinoma pluća te nije povezan sa daljnjom dijagnostikom niti liječenjem karcinoma pluća.

Cilj ovog preventivnog programa je u toku perioda od 5 godina postići odaziv od 50% populacije koja ispunjava kriterije za pristup programu te smanjiti smrtnost od karcinoma pluća za 20%.

Kao što je prethodno spomenuto, da bi se osobu uključilo u preventivni program, potrebno je da ona ispunjava određene kriterije. Kriteriji uključuju „pušački staž“ od minimalno 30 godina, starost od 50 do 75 godina, odnosno pušače koji su prestali pušiti unutar 15 godina, a prije toga su pušili 30 godina.

Isključni faktori za sudjelovanje u programu su svi oni koji ne zadovoljavaju gore navedene kriterije, odnosno slučajevi kada su simptomi maligne bolesti već prisutni ili je maligna bolest već dokazana. Ukoliko je bolesnik već liječen od karcinoma pluća u zadnjih 5 godina, također ne može sudjelovati u programu probira. Nadalje, ako je osoba snimila CT u zadnjih 12 mjeseci ili prestala pušiti prije više od 15 godina, također ne ispunjava uvjet za sudjelovanje u programu [12].

### **1.9. Utvrđivanje stadija bolesti**

Utvrđivanje stadija NSCLC razlikuje se od utvrđivanja stadija SCLC. Dok kod utvrđivanja stadija NSCLC koristimo TNM klasifikaciju (engl. Tumor, Nodes, Metastases, TNM), za određivanje stadija SCLC, uz TNM klasifikaciju koristimo i VALSG klasifikaciju (engl. Veterans Administration Lung Study Group, VALSG), a bolest u pravilu dijelimo na ograničenu ili proširenu bolest. Bolest se smatra ograničenom ukoliko se karcinom nalazi u samo jednom hemitoraksu, može se obuhvatiti jednim radioterapijskim poljem i u slučaju kada nisu prisutni perikardijalni ili pleuralni izljevi. Manji dio SCLC su u toku otkrivanja u ograničenom stadiju, svega 1/3, dok se u preostalim slučajevima radi o proširenoj malignoj bolesti.

Stadij NSCLC se utvrđuje tako da se utvrdi veličina karcinoma, stanje limfnih čvorova te eventualno postojanje udaljenih metastaza.



## 1.10. TNM klasifikacija

Sustav TNM klasifikacije osmislio je Pierre Denoix između 1943. i 1952. godine koristeći se navedenim parametrima (tumor, limfni čvorovi i metastaze), a odobren je od strane Međunarodnog udruženja za proučavanje raka (engl. International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC) i Američkog zajedničkog odbora za rak (engl. American Joint Committee on Cancer, AJCC) te je posljednji put revidiran 2017. godine kao 8. izdanje.

TNM klasifikacija pomaže nam da odredimo stadij maligne bolesti. Da bi se utvrdio stadij bolesti, potrebno je posebno utvrditi status samog karcinoma i njegovu lokalizaciju, zatim slijedi utvrđivanje stanja limfnih čvorova (u smislu je li se karcinom proširio u okolne ili udaljene limfne čvorove) te postojanje udaljenih metastaza [13].

TABLICA 1. TNM klasifikacija, T-tumor, preuzeto od Jurić M. Kvaliteta života pacijenata nakon kemoterapije [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2017 [pristupljeno 17.08.2022.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:115783>

T – tumor	
<b>Tumor ≤2cm</b>	T1a
<b>Tumor &gt;2cm i ≤3cm</b>	T1b
<b>Tumor &gt;3cm i ≤5cm</b>	T2a
<b>Tumor &gt;5cm i ≤7cm</b>	T2b
<b>Tumor &gt;7cm</b>	T3
<b>Dodatni čvorovi u istom režnju</b>	T3
<b>Dodatni čvorovi u drugom ipsilateralnom režnju</b>	T4
<b>Maligni perikardijalni izljev</b>	M1a
<b>Zahvaćenost pleure</b>	M1a

TABLICA 2. TNM klasifikacija, N- limfni čvorovi, preuzeto od Jurić M. Kvaliteta života pacijenata nakon kemoterapije [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2017 [pristupljeno 17.08.2022.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:115783>

<b>No – limfni čvorovi nisu zahvaćeni</b>
<b>N1 – zahvaćeni ipsilateralni bronhopulmonarni limfni čvorovi ili hilarni čvorovi</b>
<b>N2 – zahvaćeni ipsilateralni medijastinalni ili subkarinarni limfni čvorovi</b>
<b>N3 – zahvaćeni medijastinalni, hilarni, bilo koji supraklavikularni čvorovi</b>

TABLICA 3. TNM klasifikacija, M- metastaze, preuzeto od Jurić M. Kvaliteta života pacijenata nakon kemoterapije [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2017 [pristupljeno 17.08.2022.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:115783>

<b>Nedokazane metastaze</b>	<b>M0</b>
<b>Maligni perikardijalni izljev</b>	<b>M1a</b>
<b>Zahvaćenost pleure (maligni pleuralni izljev ili pleuralni čorovi)</b>	<b>M1a</b>
<b>Odvojeni čvorovi u kontralateralnom pluću (iste histologije)</b>	<b>M1a</b>
<b>Udaljene metastaze</b>	<b>M1b</b>

### **1.11. Simptomi i znakovi karcinoma pluća**

Velik dio karcinoma pluća su asimptomatski što je glavni razlog najčešće kasnog otkrivanja bolesti. Ukoliko simptomi postoje, oni su povezani sa lokalizacijom i veličinom tumora ili njegovim metastazama.

Prvi i najčešći simptom karcinoma pluća je uporan i dugotrajan suh kašalj uz moguće iskašljavanje krvi. Kod određenog broja bolesnika javlja se zaduha, bol u prsima, a nerijetke su i infekcije respiratornog trakta.

Ukoliko su simptomi nastali kao posljedica metastaziranja bolesti, tada klinička slika ovisi o lokalizaciji metastaza. Metastaze karcinoma pluća često se javljaju na mozgu, kostima, nadbubrežnim žlijezdama itd.

Metastaze na mozgu očituju se promjenama u ponašanju u vidu dezorijentiranosti u vremenu i prostoru, nerijetko potpunom gubitku doticaja sa stvarnošću. Metastaze u kostima očituju se snažnom boli uz mogućnost nastanka patoloških fraktura.

Jedan od znakova bolesti je i nagli i neobjašnjiv gubitak tjelesne težine.

### **1.12. Dijagnostika karcinoma pluća**

Za potvrđivanje dijagnoze karcinoma pluća potrebno je učiniti nekoliko dijagnostičkih pretraga. Kada uoči prve simptome i znakove bolesti, bolesnik se javlja liječniku koji u toku razgovora s bolesnikom uzima podatke, odnosno anamnezu te vrši pregled bolesnika. Ti podaci od iznimne su važnosti za liječnika koji će uzimajući u obzir navedeno odlučiti koje bi dodatne pretrage bolesnik trebao obaviti, a koje će rezultirati konačnom dijagnozom.

Dijagnostičke metode koje igraju značajnu ulogu u otkrivanju karcinoma pluća su rentgen pluća (RTG), kompjutorizirana tomografija (engl. Computed Tomography, CT), magnetska rezonanca (MR), bronhoskopija s biopsijom. Za otkrivanje metastaza bolesti koristi se PET (pozitronska emisijska tomografija s 18- fluor- deoksiglukozom) [1].

### 1.12.1. RTG pluća

RTG pluća najčešća je metoda kojom se otkrije tumor pluća, bilo da se radi o ciljanom snimanju pluća ili slučajnom nalazu u procesu dijagnostike i liječenja nekih drugih stanja. Ujedno je i prva pretraga koju osoba obavlja kod sumnje na maligni proces. Sam nalaz RTG-a ne može potvrditi malignu bolest već isključivo pobuditi sumnju na malignan proces u tijelu te se posljedično bolesnik upućuje na daljnju dijagnostičku obradu. Osjetljivost RTG-a pluća je 75-80%.

### 1.12.2. Kompjutorizirana tomografija (CT)

CT ima puno veću osjetljivost od RTG-a pluća te je kao takav mjerodavnija metoda u dijagnostici karcinoma pluća. CT snimci pokazuju specifične nalaze koji mogu uputiti na dijagnozu karcinoma. Uz snimanje pluća, preporuča se napraviti i CT snimak abdomena gdje su česte metastaze karcinoma pluća.

### 1.12.3. Bronhoskopija

Bronhoskopija je dijagnostička metoda kojom donosimo konačnu dijagnozu karcinoma pluća. Bronhoskopija je endoskopska metoda u kojoj se fleksibilnim fiberendoskopom ulazi u dišni sustav bolesnika. Osim što omogućuje direktan pogled na dišni sustav, njena važnost očituje se mogućnošću uzimanja uzorka za citološku, odnosno patohistološku analizu što rezultira preciznom dijagnozom.

Uz njenu dijagnostičku ulogu, vrlo važna je i ona terapijska – aspiracija gustog sekreta, aspiracija stranog tijela, zaustavljanje težih krvarenja itd.

### 1.13. Liječenje karcinoma pluća

Liječenje karcinoma pluća usko je povezano sa lokalizacijom i stadijem bolesti, ali i operabilnošću karcinoma.

Osim faktora povezanih direktno sa karcinomom, postoje i faktori od strane bolesnika, a koji utječu na odabir terapije. Oni se primarno odnose na uhranjenost, fizički status, prisutnost nekih drugih bolesti i komorbiditeta itd. Liječenje karcinoma pluća može imati za cilj izlječenje, a može se odnositi i na primjenu palijativnih postupaka.

Najčešće korištene metode liječenja su kemoterapija, imunoterapija, ciljana terapija, radioterapija i kirurško liječenje.

Kod dijagnoze SCLC kirurško liječenje nije metoda izbora jer je najčešće u trenutku otkrića karcinom u uznapredovaloj fazi. Najčešće birana metoda je kemoterapijsko liječenje i to u kombinaciji etopozida i platine (cisplatina, karboplatina) koja se pokazala najučinkovitijom. U slučaju ograničene bolesti uz kemoterapiju se kombinira i radioterapija, što se naziva konkomitantna terapija. Proširena bolest liječi se isto kao i ograničena, ali bez radioterapije.

Liječenje NSCLC ovisi o stadiju bolesti. Za stadij I i II moguća je lobektomija, odnosno pulmektomija. Učinkovitost kirurškog liječenja u stadiju I je oko 55-70%, u stadiju II ona je nešto manja i iznosi 35-55%. U stadiju III osim kirurškog liječenja prema potrebi se primjenjuje i radioterapija. Učinkovitost liječenja ovisi o tome koliko je bolest proširena. Stadij IV najčešće uključuje palijativnu terapiju.

#### 1.13.1. Kemoterapija

Kemoterapija je primjena lijeka čija je svrha uništiti tumorske stanice u tijelu. Kemoterapija se može primijeniti intravenoznim putem, peroralnim putem u obliku tableta ili kapsula.

Idealan lijek protiv karcinoma bio bi onaj čije bi djelovanje bilo usmjereno isključivo na uništenje tumorskih stanica. Nažalost, takvi lijekovi najčešće utječu i na zdrave stanice u organizmu čijim se uništenjem mogu pojaviti brojni neugodni simptomi u organizmu čovjeka.

Djelovanje kemoterapije negativno djeluje na koštanu srž koja je u našem organizmu zadužena za stvaranje krvnih stanica i pločica te se simptomi učinka na koštanu srž očituju anemijom, pojačanim rizikom za krvarenje i infekcije. Poznati su i učinci kemoterapije na probavni sustav, a najčešće se radi o mučnini, povraćanju, upalnim promjenama na sluznici usne šupljine, konstipaciji.

Današnja istraživanja usmjerena su na pronalazak lijeka koji će imati najmanje popratnih nuspojava.

### 1.13.2. Imunoterapija

Uzimajući u obzir sve negativne učinke primjene kemoterapije u liječenju karcinoma pluća, današnja se medicina sve više okreće inovativnijim metodama liječenja s manje negativnih učinaka.

Imunoterapija se temelji na stvaranju imunološkog odgovora koji je specifičan za tumorske antigene u tijelu bolesnika s ciljem uništenja tumora, a pri čemu ne dolazi do uništenja zdravih stanica. Dakle, imunološki sustav bolesnika prepoznaje tumorske stanice kao strane stanice, a imunoterapija djeluje na način da sprječava rast i razmnožavanje tumorskih stanica.

Kao i sve dostupne metode liječenja, i ova uzrokuje određene nuspojave. Kod primjene imunoterapije najčešće govorimo o proljevu, srbež i osipu kao rezultat djelovanja na inhibitore imunskih nadzornih točaka.

### 1.13.3. Radioterapija

Radioterapija kao metoda liječenja bazira se na slanju visokoenergetskih zraka izravno u područje karcinoma pri čemu se maksimalno smanjuje negativan učinak na zdravo tkivo. Najčešće nuspojave su umor i oštećenje kože na mjestu primjene zračenja.

## 2. CILJANA TERAPIJA U LIJEČENJU KARCINOMA PLUĆA

Ciljana terapija donijela je velik napredak u liječenju bolesnika sa dijagnosticiranim karcinomom pluća u smislu učinkovitijeg, prilagođenijeg liječenja sa manje neželjenih učinaka.

Godinama se tragalo za lijekom koji će selektivno djelovati na stanice tumora, a pritom neće oštećivati zdrave stanice domaćina. Naime kemoterapija, koja je često korištena metoda liječenja karcinoma pluća, uz svoje pogodnosti nosi i određene neželjene posljedice, a koje su povezane sa djelovanjem citostatika na cijeli organizam. Kemoterapija se u organizam najčešće unosi intravenoznim ili peroralnim putem nakon čega se raspoređuje u organizmu. Kako citostatik nije sposoban prepoznati stanice tumora, tako često djeluje i na zdrave stanice u organizmu uzrokujući niz nuspojava spomenutih u prethodnim ulomcima, a to su pojačan rizik za krvarenje i infekcije, anemija itd. Radi poboljšanja kvalitete života bolesnika, ali i liječenja, sve više se koristi takozvana ciljana terapija koja se još naziva i biološkom terapijom, odnosno pametnom terapijom.

Ciljana terapija nastoji svojim djelovanjem usmjeriti lijek isključivo na tumorske stanice te ih na taj način uništiti. Prakticira se na onim bolesnicima na čijim su tumorskim stanicama izolirana, odnosno prepoznata obilježja koja su uzrokovala promjenu normalne stanice u stanicu karcinoma. Ciljana terapija djeluje upravo na tu promjenu te na taj način sprječava daljnji nastanak, odnosno množenje tumorskih stanica.

Ciljana terapija dostupna je u RH bolesnicima s dijagnozom karcinoma pluća. Najčešće se uzima u obliku tableta, onoliko često koliko odredi liječnik (sukladno o vrsti lijeka) i onoliko dugo koliko je djelotvorna za tog bolesnika, a to može biti od nekoliko tjedana do nekoliko godina.

## **2.1. Monoklonska antitijela**

Monoklonska antitijela, poznata kao i protutumorska antitijela zaslužna su za prepoznavanje određenih molekula koje se nalaze na stanicama tumora, a koje se nazivaju tumorskim biljezima. Kada se tumorska antitijela povežu sa tumorskim biljegom dolazi do imunološke reakcije u organizmu u kojoj dolazi do raspoznavanja i uništenja tumorskih stanica [15].

## **2.2. Tumorske mutacije**

Karcinom pluća javlja se kao posljedica brojnih mutacija, stečenih tijekom života ili pak nasljeđenih. Među tim mutacijama najviše se ističu EGFR (eng. Epidermal Growth Factor Receptor), ALK (engl. Anaplastic Lymphoma Kinase) te KRAS mutacija (engl. Kirsten Rat Sarcoma Virus) [15].

### **2.2.1. EGFR**

Poznat je još kao HER1 odnosno ErbB1, jedan je od četiri člana porodice ErbB receptora tirozin kinaze te ima važnu ulogu u objašnjenju nastanka brojnih karcinoma. Pretjerana prisutnost EGFR proteina dokumentirana je u velikog broja karcinoma: NSCLC (najčešće ADC), karcinoma debelog crijeva, gušterače, dojke, bubrega, jajnika itd.

Ciljani lijekovi koji se koriste u liječenju NSCLC usmjereni su na djelovanje na EGFR signalni lanac i zovu se tirozin kinazni inhibitori (TKI) [15].

TKI se počinju koristiti od 2003.godine u SAD-u u liječenju pacijenata oboljelih od NSCLC kod kojih druge metode liječenja nisu rezultirale uspjehom.

Najpoznatiji EGFR TKI dijele se u tri generacije:

**PRVA GENERACIJA:** najzastupljeniji su erlotinib i gefitinib

**DRUGA GENERACIJA:** afatinib

**TREĆA GENERACIJA:** osimertinib



### 2.2.2. ALK mutacija

ALK mutacija rijetki je oblik mutacije koja uzrokuje ADC pluća. Takve promjene prisutne su u svega 4-7% bolesnika oboljelih od NSCLC. Češće su potvrđene kod mlađih bolesnika i nepušača. Kada govorimo o promjenama ALK gena, najčešće su u pitanju fuzije i to EML-4 – ALK (od engl. EML4 – echinoderm microtubule-associated protein-like4) fuzija koja nastaje kao posljedica inverzije kromosoma 2p [14,15].

## 2.3. Nuspojave ciljane terapije karcinoma pluća

Ciljana terapija za razliku od svih do sada prisutnih metoda liječenja jedina djeluje isključivo na promjene na tumorskim stanicama te sprječava njihov daljnji rast i množenje, stoga ne čudi da je se često naziva i pametnom, targetiranom terapijom.

Iako se liječenje ciljanim lijekovima u pravilu dobro podnosi i većina bolesnika ne prijavljuje nikakve nuspojave tokom liječenja, nisu isključene mogućnosti da se kod određenih bolesnika javi neželjene posljedice liječenja u vidu osipa, proljeva, paronihije, oštećenja sluznice usne šupljine, pretjeranog rasta i urastanja trepavica u oko itd.

Na sreću, osim što se vrlo rijetko javljaju, nuspojave liječenja ciljanom terapijom najčešće su blagog do umjerenog intenziteta i lako se liječe.

### 2.3.1. Osip

Jedna od često prisutnih nuspojava ciljane terapije karcinoma pluća jest kožni osip koji se najčešće javlja na licu i na trupu. Takav osip nalik je na akne i mnogim bolesnicima predstavlja nelagodu radi svoje vidljivosti.

Važno je napomenuti kako se takav osip mora tretirati od samoga početka kako se ne bi razvile upalne promjene ili infekcije na koži, stoga je najbolje kožu pravilno zaštititi od početka primjene ciljane terapije. Lice se preporuča umivati običnom vodom, a šminku čistiti nježnim pripravcima. Potrebna je redovita hidratacija kože lica i tijela, najbolje prirodnim kremama sa što manje sastojaka, jer je suha koža podložnija nastanku osipa i infekcija.

### 2.3.2. Proljev

Česta neugodna popratna pojava na koju se bolesnici žale u toku liječenja je proljev koji može varirati od blagog do teškog proljeva. Ukoliko govorimo o nekoliko proljevastih stolica dnevno, 5-6 valja naglasiti kako je to očekivana nuspojava liječenja pametnim lijekovima te se ne treba posebno brinuti o njoj. Potrebno je nadoknaditi volumen izgubljene tekućine, a tablete Loperamida vrlo su učinkovite u suzbijanju proljevastih stolica.

Naravno, ukoliko osoba ima više od 10 proljevastih stolica na dan, tada se poželjno konzultirati sa vodećim liječnikom kako bi se odabralo pravodobno liječenje za bolesnika. Ukoliko se proljev uporno nastavlja, liječnik će razmotriti opciju privremenog prekidanja ili smanjenja doze terapije ili pak prelaska na neki drugi lijek.

### 2.3.3. Paronihija

Paronihija je još jedna od nuspojava ciljane terapije. Radi se o upali periungulanih tkiva koja se najčešće razvija uz rub nokta i očituje se crvenilom, bolnošću, toplinom, ponekad i edemom.

Kao i ostale, i ova nuspojava poprilično se učinkovito rješava i to postavljanjem toplih zavoja ili obloga i primjenom antibiotika. Ako je prisutan vidljivi gnoj, potrebno ga je drenirati.

### 2.3.4. Prekomjeran rast i urastanje trepavica u oči

Vrlo često bolesnici na ciljanoj terapiji dobivaju komplimente o lijepim, gustim trepavicama. Nažalost, one im često predstavljaju problem jer za razliku od „normalnih trepavica“ one rastu prema oku i izazivaju iritacije očiju, suzenje oka itd. Kako bi se ovaj problem spriječio jednostavno je potrebno ošišati trepavice.

### 3. ZAKLJUČAK

Karcinom pluća vodeći je uzrok smrtnosti od malignih bolesti u svijetu. Češće pogađa starije muškarce, pušače, no posljednjih godina povećana je incidencija i među mladima, ženama i nepušačima.

Najveći dio karcinoma pluća uzrokovan je pušenjem, stoga je prestanak konzumacije cigareta jedina preventivna mogućnost u nastanku karcinoma pluća.

U slučaju učestalog kašlja, iskašljavanja krvi potrebno se javiti svome liječniku kako bi se što prije započela dijagnostička obrada, a potom i liječenje. Pravovremeno otkrivanje i tretiranje ove bolesti od životne je važnosti.

Osim do sada poznatih metoda liječenja karcinoma pluća, u novije vrijeme uspješnom se pokazala ciljana terapija, lijekovi prilagođeni pojedincima i njihovom tipu karcinoma koji djeluju isključivo na tumorske stanice uzrokujući minimalne nuspojave u tijelu bolesnika. Ukoliko se one i pojave, vrlo lako se stavljaju pod kontrolu i liječe, a bolesnik tokom liječenja može zadržati svoj stil života i aktivnosti od prije liječenja.

## ZAHVALA

Ovim putem želim se zahvaliti mentoru, izv.prof.dr.sc. Marku Jakopoviću na pomoći pri izradi ovog rada, svim savjetima, uputama i uloženom vremenu.

Hvala mojoj dragoj kolegici i prijateljici Kristini Erdec – hvala ti na svemu, uz tebe je studiranje bilo zabavnije!

Veliko hvala mojim roditeljima koji su mi omogućili školovanje. Svojim radom i trudom oduvijek ste mi bili uzor u životu i uz vašu sam se potporu odlučila na nastavak studija.

Hvala baki i djedu, mojim drugim roditeljima, koji su me hrabрили i vjerovali u mene od početka mojeg školovanja. Hvala vam za svaki savjet, mudrost i utjehu koju ste mi pružili.

Hvala mome suprugu na strpljenju tijekom godina školovanja i razumijevanju za nedostatak mog slobodnog vremena.

Posebna zahvala mome bratu Juri, za svaku utjehu, smijeh i savjet oko studija. Hvala ti na silnim satima utrošenim na informatičke zavrslame.

Hvala i tebi malena što si bila najmirnija kada mi je najviše trebalo.

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zadru gdje sam završila osnovnu školu, a potom i Opću gimnaziju Jurja Barakovića.

Prediplomski studij sestrinstva završila sam na Sveučilištu u Zadru nakon čega sam se preselila u Zagreb. Trenutno sam zaposlena na Klinici za plućne bolesti Jordanovac, na Zavodu za tumore pluća i sredoprsja.

Četiri godine nakon zaposlenja, odlučila sam se na daljnje obrazovanje te sam upisala Diplomski studij sestrinstva na Medicinskom fakultetu u Zagrebu.

Slobodno vrijeme volim provoditi u krugu obitelji i prijatelja.

Udana sam i majka malene djevojčice.

## POPIS KORIŠTENE LITERATURE

1. Dželalija L. Imunoterapija karcinoma pluća [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2021 [pristupljeno 30.08.2022.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:132307>
2. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Bilten br. 39. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2016.
3. Samaržija M, Jakopović M, Boban M, Bošković L, Belac Lovasić I, Juretić A i sur. SMJERNICE ZA DIJAGNOZU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA PLUĆA MALIH STANICA. Liječnički vjesnik [Internet]. 2017 [pristupljeno 03.09.2022.];139(11-12). Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/195518>
4. Đurđek I. Zdravstvena njega bolesnika s karcinomom pluća [Završni rad]. Koprivnica: Sveučilište Sjever; 2016 [pristupljeno 01.09.2022.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:122:744992>
5. E. Vrdoljak, M. Šamija, Z. Kusić, M. Petković, D. Gugić, Z. Krajina, Klinička onkologija, Medicinska naklada Zagreb, 2013.
6. Vuglovečki V. Zadaci medicinske sestre kod liječenja kemoterapijom bolesnika oboljelog od karcinoma pluća [Završni rad]. Koprivnica: Sveučilište Sjever; 2017 [pristupljeno 01.09.2022.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:122:431230>
7. Plahinek S. Kvaliteta života oboljelih od karcinoma pluća [Završni rad]. Koprivnica: Sveučilište Sjever; 2020 [pristupljeno 27.08.2022.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:122:400051>
8. Reckamp Karen L, Lung Cancer, Treatment and Research. Springer, 2016.
9. C. S. Dela Cruz, L. T. Tanoue, and R. A. Matthay, "Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention.," Clin. Chest Med., vol. 32, no. 4, pp. 605–644, Dec. 2011, doi: 10.1016/j.ccm.2011.09.001.
10. N. M. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S. Patologija, 5. preured. Zagreb: Medicinska naklada, 2017.
11. Šargač V. Principi imunoterapije u liječenju karcinoma pluća nemalih stanica [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2020 [pristupljeno 01.09.2022.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:485124>

12. Ministarstvo zdravstva. Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća [Internet] Zagreb: Ministarstvo zdravstva;2020. [31.08.2022.]Dostupno na: <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/2019%20Programi%20i%20projekti/NACIONALNI%20PROGRAM%20PREVENCIJE%20RAKA%20PLU%C4%86A.pdf>
13. Jurić M. Kvaliteta života pacijenata nakon kemoterapije [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2017 [pristupljeno 17.08.2022.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:115783>
14. Glodić G. Ciljano liječenje karcinoma pluća [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2016 [pristupljeno 08.09.2022.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:884880>
15. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara SI, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M. Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448:561-6.

## POPIS TABLICA

TABLICA 1. TNM klasifikacija, T-tumor, preuzeto od Jurić M. Kvaliteta života pacijenata nakon kemoterapije [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2017 [pristupljeno 17.08.2022.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:115783>

TABLICA 2. TNM klasifikacija, N- limfni čvorovi, preuzeto od Jurić M. Kvaliteta života pacijenata nakon kemoterapije [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2017 [pristupljeno 17.08.2022.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:115783>

TABLICA 3. TNM klasifikacija, M- metastaze, preuzeto od Jurić M. Kvaliteta života pacijenata nakon kemoterapije [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2017 [pristupljeno 17.08.2022.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:115783>