

Prevenција i rano otkrivanje raka pluća

Šumiga, Mateja

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:458079>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-29**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Mateja Šumiga

Prevenција i rano otkrivanje raka pluća

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za onkologiju i radioterapiju Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničkog bolničkog centra "Sestre milosrdnice" u Zagrebu pod vodstvom prim.dr.sc. Jasne Radić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

CT - (*engl. computed tomography*) računalna tomografija

GLOBOCAN - (*engl. Global Cancer Observatory*) Globalni opservatorij za rak

BMI - (*engl. Body Mass Index*) indeks tjelesne mase

LDCT - (*engl. low-dose computed tomography*) kompjutorizirana tomografija niske doze zračenja

HPV - humani papilomavirus

NLST - (*engl. National Lung Screening Trial*) Nacionalno istraživanje za rano otkrivanje raka pluća

PACK/YEARS - ekvivalent pušenja 1 kutije cigareta na dan kroz 30 godina ili 2 kutije cigareta kroz 15 godina

NELSON - (*niz. Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek*)

Nizozemsko-belgijsko istraživanje za rano otkrivanje raka pluća

DANTE – (*engl. Detection And screening of early lung cancer with Novel imaging Technology and Molecular Essays Trial*) Rano otkrivanje raka pluća pomoću nove slikovne tehnologije i ispitivanja molekularnih eseja

LUSI – (*engl. Lung cancer Screening Intervention*) Intervencija za rano otkrivanje raka pluća

ITALUNG – (*engl. Italian Lung Cancer Screening Trial*) Talijansko istraživanje za rano otkrivanje raka pluća

MILD – (*engl. Multicentric Italian Lung Detection*) Multicentrična talijanska plućna detekcija

DLCST – (engl. *Danish Lung Cancer Screening Trial*) Dansko istraživanje za rano otkrivanje raka pluća

EUPS – (engl. *European Union Position Statement*) Izjava o stajalištu Europske Unije

I-ELCAP – (engl. *International Early Lung Cancer Action Program*) Međunarodni program ranog otkrivanja raka pluća

Lung-RADS – (engl. *Lung Imaging Reporting and Data System*) Izvještavanje o plućnim slikovnim nalazima i sustav podataka

PET - (engl. *Positron emission tomography*) pozitronska emisijska tomografija

FDG - fluorodeoksiglukoza

COSMOS - (engl. *Continuous Observation of Smoking*) Kontinuirano promatranje pušenja

VDT - (engl. *volume-doubling time*) vrijeme udvostručenja volumena

CEZIH - Centralni zdravstveni informacijski sustav Republike Hrvatske

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. EPIDEMIOLOGIJA	2
3. DEMOGRAFSKI ČIMBENICI	3
4. ETIOLOGIJA I PREVENCIJA	4
4.1 Pušenje	4
4.2 Pasivno pušenje	4
4.3 Nepušači.....	5
4.4 Radon.....	5
4.5 Azbest	5
4.6 Zagađenje zraka	6
4.7 Obiteljska sklonost.....	6
4.8 Kronične bolesti pluća.....	7
4.9 Infekcije	7
4.10 Prehrana.....	7
4.11 Tjelesna težina	8
4.12 Tjelesna aktivnost	8
5. RANO OTKRIVANJE RAKA PLUĆA	9
6. METODE PROBIRA – KLJUČNA ISTRAŽIVANJA	10
6.1 Američki nacionalni probir za rano otkrivanje raka pluća.....	10
6.2 NELSON studija.....	11
6.3 Meta-analiza	12
6.4 Ostale metode	13
7. OGRANIČENJA I POTENCIJALNI RIZICI PROBIRA LDCT-om	14
7.1 Izloženost zračenju	15
7.2 Abnormalni nalazi	15
7.3 Psihološke reakcije	16
7.4 Prekomjerna dijagnostika.....	17
8. SAVJETOVANJE ZA PROBIR	18

9. NACIONALNI PROGRAM ZA RANO OTKRIVANJE RAKA PLUĆA U HRVATSKOJ.....	19
9.1 Uključivanje u program	19
9.2 Kvalifikacije osoblja, standardizirana dokumentacija i trajanje probira.....	20
9.3 Plan provedbe Nacionalnog programa.....	21
10. ZAKLJUČAK.....	22
ZAHVALE.....	23
LITERATURA.....	24
ŽIVOTOPIS.....	32

SAŽETAK

Prevenција i rano otkrivanje raka pluća

Mateja Šumiga

Rak pluća vodeći je uzrok smrti povezane s rakom u Hrvatskoj i svijetu. Najvažniji rizični čimbenik za nastanak raka pluća je pušenje cigareta, stoga je prestanak pušenja najvažnija mjera prevencije. U razvijenim zemljama koje više ulažu u metode prevencije i prestanak pušenja pojavljuje se sve veći broj zloćudnih tumora pluća kod nepušača, stoga je važno razumjeti ulogu ostalih rizičnih faktora kako bi programi prevencije bili usmjereni i na njih. Kontinuirane mjere koje promiču zaštitu radnika od udisanja kancerogena na radnom mjestu, održavanje čistog zraka, zdrave tjelesne mase, tjelesne aktivnosti i zdrave prehrane bitne su za smanjenje rizika nastanka raka pluća. Prevencija je najučinkovitija mjera za dugoročno smanjenje obolijevanja od raka pluća, a rano otkrivanje CT uređajem niske doze zračenja pridonosi smanjenju smrtnosti od ove bolesti. Zbog toga se pušačima i bivšim pušačima koji imaju povećani rizik nastanka raka pluća preporučuje sudjelovanje u programu za rano otkrivanje raka pluća uz prethodno informiranje o rizicima i koristima probira. U Hrvatskoj se u Nacionalni program za rano otkrivanje raka pluća uključuju osobe u dobi od 50 do 75 godina s pušačkim stažem od 30 pack/years koji su aktivni pušači ili su prestali pušiti unutar 15 godina. Uz uključivanje u program provodi se i savjetovanje za prestanak pušenja jer prestanak pušenja i dalje ima najveći utjecaj na smanjenje smrtnosti od raka pluća.

Ključne riječi: rak pluća, prevencija, rano otkrivanje

SUMMARY

Prevention and early detection of lung cancer

Mateja Šumiga

Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths in Croatia and in the world. The most important risk factor for lung cancer is cigarette smoking, so smoking cessation is the most important prevention measure. In developed countries that are investing more in prevention methods and smoking cessation, an increasing number of lung cancers are occurring in non-smokers. Therefore, it is important to understand the role of other risk factors so that prevention programs target them as well. Continuous measures that promote the protection of workers from inhaling carcinogens in the workplace, maintaining clean air, healthy body weight, increased physical activity and a healthy diet are essential to reduce the risk of lung cancer. Prevention is the most effective measure for long-term reduction of lung cancer, and screening with low-dose CT is effective in reducing mortality rates. Therefore, smokers and ex-smokers who are at increased risk of developing lung cancer are encouraged to participate in an early detection program for lung cancer and should be informed about the risks and benefits of screening. In Croatia, the National Program for Early Detection of Lung Cancer includes people aged 50 to 75 with a smoking history of 30 pack-years who are active smokers or have stopped smoking within 15 years. In addition to joining the program, smoking cessation counseling is provided because smoking cessation still has the greatest impact on reducing lung cancer mortality.

Keywords: lung cancer, prevention, early detection

1. UVOD

Rak pluća veliki je javnozdravstveni problem u svijetu. Iako se u razvijenim zemljama koje ulažu u prevenciju i kampanje za prestanak pušenja pokazatelji incidencije i mortaliteta poboljšavaju, globalno se incidencija i dalje povećava, ponajviše zbog sve veće prevalencije pušenja u slabije razvijenim zemljama i zemljama u razvoju. Uz visoku prevalenciju, rak pluća karakterizira i niska stopa petogodišnjeg preživljenja. Petogodišnje preživljenje od raka pluća u SAD-u je 16% (1), dok je u Hrvatskoj znatno manje te iznosi oko 10% (2), zbog toga su prevencija i rano otkrivanje od izuzetno velike važnosti.

2. EPIDEMIOLOGIJA

Rak pluća vodeći je uzrok smrti od zloćudnih novotvorevina u Hrvatskoj i u svijetu. Incidencija i mortalitet globalno se i dalje povećavaju. Za 2025. GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) procjenjuje 2,54 (3) milijuna novih slučajeva i 2,07 (4) milijuna smrti od raka pluća, dok za Hrvatsku procjenjuje 3350 (5) novih, te 3100 (6) smrtnih slučajeva.

Najvažniji čimbenik rizika za nastanak karcinoma pluća je pušenje. Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije za 2020. godinu 18,7% (7) osoba u svijetu puši, a u Hrvatskoj je taj broj veći te iznosi 31,1% (8). U Hrvatskoj je rak pluća najčešći oblik raka u muškaraca sa 2244 novooboljela i 2097 smrtnih slučajeva u 2018. godini, dok je kod žena na drugom mjestu po učestalosti nakon karcinoma dojke, s 998 novootkrivenih, a po smrtnosti na prvom mjestu s 860 smrtnih slučajeva (9).

3. DEMOGRAFSKI ČIMBENICI

Demografski čimbenici koji utječu na nastanak i ishode raka pluća su spol, dob, rasa, geografski i socioekonomski status.

Rak pluća uglavnom je bolest starijih osoba. Srednja dob prilikom postavljanja dijagnoze je 70 godina, dok je srednja dob umrlih 72 godine (10). Incidencija i mortalitet konstantno su niži kod žena u odnosu na muškarce. Najveći su kod afroameričkih muškaraca, a najniži kod hispaničkih žena (10). Kod muškaraca incidencija stagnira ili je u blagom padu, dok je kod žena u porastu, što je povezano s većom prevalencijom pušenja kod žena. Ženama je rak pluća obično dijagnosticiran u mlađoj životnoj dobi, češće su nepušači, te češće imaju dijagnozu adenokarcinoma (11). Također, žene imaju bolje preživljenje svih stadija raka pluća u odnosu na muškarce. Ovakve činjenice govore u prilog jedinstvenim biološkim i genetičkim mehanizmima raka pluća kod muškaraca i žena.

Niži socioekonomski status i obrazovanje povezani su s većim rizikom od raka i lošijim ishodom, poglavito kod muškaraca. U slabije razvijenim zemljama mortalitet kod muškaraca je više nego 40% veći (12) u odnosu na razvijene zemlje. Veći mortalitet od raka povezan je s većom prevalencijom pušenja, boljim odnosno lošijim pristupom zdravstvenom osiguranju, mogućnostima rane dijagnostike i terapijskim opcijama.

4. ETIOLOGIJA I PREVENCIJA

4.1 Pušenje

Pušenje cigareta najvažniji je rizični čimbenik koji doprinosi razvoju raka pluća. Smatra se da 85 do 90% (13) slučajeva raka pluća nastaje kao posljedica upotrebe duhana. Duhanski dim sadrži više od 4000 kemijskih spojeva, od kojih je najmanje 50 kancerogeno (14). Rizik za nastanak raka povećava se proporcionalno s količinom popušanih cigareta i dužinom trajanja pušenja. Kod pušača rizik je 10 do 30 puta veći nego kod nepušača, a kod dugogodišnjih pušača može doseći 30%, za razliku od nepušača kod kojih on iznosi 1% (15).

4.2 Pasivno pušenje

Udisanje duhanskog dima od strane nepušača također povećava rizik za nastanak raka pluća. Istraživanja su pokazala kako pasivni pušači, pogotovo žene, imaju 24% (16) veći rizik za nastanak raka pluća u odnosu na nepušače koji nisu izloženi duhanskom dimu. Stoga je prestanak pušenja najvažnija mjera prevencije raka pluća jer se smanjenjem broja pušača smanjuje i izloženost duhanskom dimu čime se znatno smanjuje ukupan broj oboljelih.

4.3 Nepušači

Prema definiciji, nepušač je osoba koja je u životu popušila manje od 100 cigareta (17). Procjenjuje se da 15% karcinoma pluća kod muškaraca i 53% kod žena nisu povezani s pušenjem (18). Odnosno, 25% (19) karcinoma pluća širom svijeta pojavljuje se kod nepušača, zbog toga je bitno razumjeti i ostale čimbenike koje doprinose raku pluća osim pušenja.

4.4 Radon

Radon je bezbojni plin, bez mirisa koji nastaje radioaktivnim raspadom radija, a koji nastaje raspadom urana. Raspadni produkti emitiraju ionizirajuće zračenje te mogu dovesti do mutacija i nastanka raka. Radon se može podići iz tla i ući u dom kroz cijevi vodovodnih i električnih sustava, pukotine i ostale otvore. U SAD-u radon je drugi (20) najčešći rizični faktor za nastanak raka pluća nakon pušenja.

4.5 Azbest

Azbest je zajedničko ime za skupinu minerala koji izgledaju poput tankih vlakana. Može se nalaziti u prirodi kao dio tla i stijena te u cementnim proizvodima, instalacijama i drugom građevinskom materijalu. Izloženost azbestu povećava rizik od nastanka karcinoma pluća 6 puta, pušenje 11 puta, a udruženim djelovanjem taj je rizik 59 puta veći (21).

4.6 Zagađenje zraka

Zagađenje zraka iz vozila, industrija i elektrana ozbiljan je problem u svijetu koji se povezuje s nastankom raka pluća. Stanje se pogoršava u mnogim velikim gradovima u kojima su zabilježene velike koncentracije sumporova dioksida i dima. Sitne čestice i sumporovi oksidi povezuju se s 8%-tnim povećanjem rizika smrtnosti od raka pluća (22).

Zagađenje zraka u zatvorenom prostoru zbog izgaranja ugljena i neprerađenih biomasa u svrhu zagrijavanja ili kuhanja također može povećati vjerojatnost karcinoma pluća te se smatra odgovornim za 1,5% smrtnih slučajeva od tog karcinoma (23).

4.7 Obiteljska sklonost

Iako je većina slučajeva raka pluća povezana s pušenjem, neće svi pušači razviti rak pluća što ukazuje da postoje i drugi čimbenici koji doprinose njegovom nastanku. Važnu ulogu ima genska predispozicija, čemu u prilog govori individualna sklonost nastanku raka i različit odgovor na terapiju. Pušači s obiteljskom anamnezom karcinoma pluća imaju dva puta (24) veći rizik za nastanak raka, a povišeni rizik je prisutan i kod nepušača. Zbog toga je važno ispitati obiteljsku anamnezu, osobito kod nastanka raka u ranijoj životnoj dobi.

4.8 Kronične bolesti pluća

Kronične plućne bolesti povezane su s povećanim rizikom za nastanak karcinoma pluća, a najveća povezanost nađena je kod muškaraca s KOPB-om. KOPB se smatra neovisnim rizičnim faktorom za nastanak karcinoma pluća, posebice karcinoma pločastih stanica te je vjerojatnost nastanka karcinoma pluća četiri puta veća (25) kod osoba s opstrukcijom protoka zraka od onih bez opstrukcije.

4.9 Infekcije

Smatra se kako i virusne infekcije mogu doprinijeti razvoju malignih tumora. Uz nastanak raka pluća vežu se sekvence osam virusa, a uključuju HPV16, HPV18, HPV30, HPV33, Epstein-Barr virus, Citomegalovirus, humani herpes virus 6 i hepatitis B virus (26). Od bakterijskih infekcija ističe se tuberkuloza koja je značajno povezana s povišenim rizikom i većim mortalitetom od raka pluća. Obično prođe niz godina od početka infekcije do nastanka tumora te ga većina inficiranih osoba neće razviti. U većem riziku su imunokompromitirane osobe. U bolesnika s AIDS-om pušenje može ubrzati nastanak raka pluća te je on najčešći uzrok smrti od raka kod tih bolesnika.

4.10 Prehrana

Određeni prehrambeni proizvodi kao što su crveno meso i suhomesnati proizvodi mogu povećati rizik za nastanak raka pluća, dok ga prehrana bogata voćem i povrćem može smanjiti. Pronađen je 24% veći rizik (27) za nastanak raka pluća kod osoba koje

u većoj mjeri konzumiraju crveno meso. Meta analiza 37 istraživanja pokazala je značajnu povezanost niske konzumacije voća i povrća s većom učestalošću raka pluća, a ta je povezanost izraženija kod žena (28). Konzumacija bilo kakvog voća i povrća može imati koristan učinak kod raka pluća, dok se niska ili nikakva konzumacija povezuje s do 3 puta većim rizikom za nastanak raka pluća (29).

4.11 Tjelesna težina

Pronađena je obrnuta povezanost između BMI i rizika za nastanak raka pluća, tako da pretilost može imati povoljan učinak (30). No, on je neznačajan bez prisutnosti pušenja. Taj se učinak može opisati činjenicom da pušači obično imaju niži BMI od nepušača, a prestankom pušenja obično dobiju na tjelesnoj težini.

4.12 Tjelesna aktivnost

Meta analizom koja je uključila 28 istraživanja pokazana je obrnuta povezanost tjelesne aktivnosti i rizika za rak pluća. Rizik je manji za 23% kod bivših i sadašnjih pušača, no samo četiri istraživanja uključivala su nepušače, tako da su za tu skupinu potrebna dodatna istraživanja (31).

5. RANO OTKRIVANJE RAKA PLUĆA

Iako je prevencija najučinkovitija strategija za dugoročno smanjenje obolijevanja od raka pluća, brojna istraživanja pokazuju da i probir ima veliku važnost u smanjenju morbiditeta i mortaliteta. Otkrivanje ranih karcinoma može omogućiti pošteniju kiruršku resekciju i povećati ukupnu stopu izlječenja, što je od velike važnosti jer se 75% (32) pacijenata s rakom pluća prezentira simptomima uznapredovale bolesti koja nije podložna potencijalno kurativnom liječenju.

6. METODE PROBIRA – KLJUČNA ISTRAŽIVANJA

Istraživanja su pokazala da se probir za rak pluća radiografijom prsnog koša i citologijom sputuma ne preporučuje jer nije nađena korist u smislu smanjenja mortaliteta. To je dovelo do usavršavanja CT tehnika snimanja prsnog koša. Novi multidetektorski CT skeneri generiraju slike visoke razlučivosti, a izloženost zračenju manja je od trećine doze koju bolesnik primi prilikom standardnog dijagnostičkog CT-a prsnog koša. Snimke se dobiju nekontrastnom pretragom tijekom jednog zadržanog daha u vremenu kraćem od 25 sekundi. Zbog toga se klaustrofobične osobe i one koje ne mogu zadržati dah ne uključuju u istraživanje.

6.1 Američki nacionalni probir za rano otkrivanje raka pluća

Rezultati najznačajnije američke studije o probiru raka pluća LDCT-om (National Lung Screening Trial - NLST) objavljeni su 2011. godine. Studija je uključila 54 454 osobe, muškarce i žene od 55 do 74 godine starosti s pušačkim stažem od minimalno 30 pack/years. Osobe su bile podijeljene u dvije skupine. Jedna je praćena LDCT-om, a druga konvencionalnim rendgenom (RTG-om) prsnog koša. Pozitivni nalazi definirani su kao nekalificirani čvor ≥ 4 mm na LDCT snimci ili bilo koji nekalificirani čvor na radiogramu. Rezultati studije ukazuju na 20% niži specifični mortalitet od raka pluća u LDCT skupini i 6,7% niži ukupni mortalitet.

U medijanu praćenja od 6,5 godina, zabilježeno je 645 slučajeva raka pluća na 100 000 osoba/godina u LDCT skupini i 572 slučaja na 100 000 osoba/godina u skupini kontroliranoj RTG-om prsnog koša. Na 100 000 osoba, u LDCT skupini je bilo 247

smrtnih slučajeva od raka pluća, a 309 u RTG skupini, što je rezultiralo relativnim smanjenjem smrtnosti od 20% i apsolutnim smanjenjem od 62 smrti od karcinoma pluća na 100 000 osoba godišnje. No ono što je još važnije, zabilježeno je 6,7% relativno smanjenje smrtnosti od svih uzroka u LDCT skupini i apsolutno smanjenje od 74 smrti na 100 000 osoba/godina (34).

Bitno je naglasiti da su karcinomi pluća otkriveni probirom bili uglavnom stadija I ili II (70% otkrivenih LDCT-om i 56,7% RTG-om), osim karcinoma pluća malih stanica koji su činili manje od 10% otkrivenih karcinoma. U LDCT skupini također je uočeno manje karcinoma stadija IV u drugom i trećem krugu probira, što sugerira da je dijagnoza karcinoma u ranijoj fazi smanjila pojavu kasnijih stadija karcinoma pluća (39).

6.2 NELSON studija

Velika europska NELSON studija randomizirano je ispitivanje ranog otkrivanja karcinoma pluća LDCT-om u rizičnoj populaciji. U istraživanje je bilo uključeno 15 789 osoba, većinom muškaraca u dobi od 50 do 74 godine, tadašnjih ili bivših pušača. To je prvo istraživanje velikih razmjera koje je uspoređivalo skupinu probira LDCT-om sa skupinom bez probira. Ispitanicima je LDCT napravljen prije početka praćenja te nakon 1, 3 te 5,5 godina.

Tijekom 10 godina istraživanja u probirnoj skupini je dijagnosticirano 344 karcinoma pluća u muškaraca od kojih je 203 (59%) otkriveno na pregledima probira, dok je u kontrolnoj skupini u istom periodu otkriveno 304 karcinoma. Značajno je da je dijagnoza karcinoma u probirnoj skupini češće bila postavljena u ranoj fazi (59% karcinoma u probirnoj skupini bilo je stadija I, a 9% stadija IV), dok je kod kontrolne

skupine zabilježeno obrnuto (13,5% stadija I, a 46% stadija IV). Smrtnost muškaraca u probirnoj skupini nakon 10 godina istraživanja smanjena je za 24% u odnosu na kontrolnu skupinu. Kod žena je utjecaj probira bio značajno bolji te je smrtnost u 9 godina smanjena za 48% u odnosu na kontrolnu skupinu.

Za razliku od NLST studije, NELSON ispitivanje nije pokazalo razliku u smanjenju ukupne smrtnosti između kontrolne i probirne skupine, međutim broj osoba uključenih u to ispitivanje nije bio dovoljan da pokaže razliku. Također, u NELSON studiji nađen je mali broj lažno pozitivnih rezultata, (samo 1,2%) što se može objasniti činjenicom da su pozitivni probirni testovi bili procjenjivani volumenom čvorova, a ne veličinom kao u većini drugih studija (40-44).

6.3 Meta-analiza

Meta-analiza sedam istraživanja iz 2020. godine koja je uključila 84 558 sudionika s pušačkim stažem od minimalno 15 pack/years procjenjivala je učinkovitost probira raka pluća LDCT-om u usporedbi s bilo kojom drugom intervencijom.

Intervencija u kontrolnoj skupini u studijama DANTE i NLST bila je RTG prsnog koša, primarna prevencija prestanka pušenja u studijama NELSON, LUSI, ITALUNG i MILD te godišnji klinički pregled u studiji DLCST. U pet studija bili su uključeni žene i muškarci, dok su DANTE i NELSON uključivale samo muškarce.

U navedenoj meta-analizi pokazano je statistički značajno relativno smanjenje smrtnosti od raka pluća od 17% u usporedbi s kontrolnom skupinom te smanjenje ukupne smrtnosti od 4%, što nije bilo statistički značajno. Dakle, da bi se spriječila jedna smrt povezana s rakom pluća, trebalo bi pregledati 294 osobe.

Međutim, ograničenja studije su u djelomičnoj heterogenosti ispitivanih protokola, posebno intervencije u kontrolnim skupinama te pušačkom stažu uključenih sudionika (45).

6.4 Ostale metode

Ostale metode koje bi mogle pomoći u probiru za rak pluća uključuju pozitronsku emisijsku tomografiju (PET) s fluorodeoksiglukozom (FDG), molekularne i tumorske biomarkere i procjenu obrazaca rasta tumora na temelju vremena udvostručenja volumena ili brzine rasta tumora otkrivenih LDCT-om.

COSMOS studija istraživala je može li se procjena vremena udvostručenja volumena (VDT) ili brzina rasta tumora otkrivenih LDCT-om koristiti za utvrđivanje indolentnih karcinoma, zbog čega bi LDCT predstavljao potencijalno prekomjernu dijagnostiku. VDT je procijenjen na osnovi promjene veličine tumora na serijskim snimkama te je u korelaciji sa stopom smrtnosti od raka pluća (9,2% godišnje za brzo i 0,9% godišnje za sporo rastuće ili indolentne karcinome). Tumor s VDT < 400 dana smatra se brzorastućim, 400 do 599 dana usporenim, a > 600 dana indolentnim. Oko 10% karcinoma identificiranih u COSMOS studiji imali su VDT od 600 dana ili više, dok ih je 25% imalo VDT od 400 ili više dana. Takvi tumori bi mogli biti podvrgnuti manje agresivnim intervencijama (46).

7. OGRANIČENJA I POTENCIJALNI RIZICI PROBIRA LDCT-om

Prema dostupnim dokazima, probir za rano otkrivanje raka pluća u rizičnoj populaciji je nedvosmisleno opravdan, no ostaju otvorena pitanja u vezi s optimalnom učestalosti i trajanjem probira, ciljnom populacijom i definiranjem kriterija za pozitivan nalaz.

Kada je riječ o ciljnoj populaciji, najkvalitetniji dokazi potječu iz NLST-studije, ali u nju je bilo uključeno samo 25% sudionika starijih od 65, dok stariji od 75 nisu sudjelovali u istraživanju (47). Međutim, usmjeravanje probira na visokorizične osobe moglo bi rezultirati boljim ishodima. Tome u prilog govori retrospektivna studija temeljena na NLST u kojoj su sudionici u bili podijeljeni u pet kvantila. Utvrđeno je da je u trima visoko rizičnim kvantilama bilo 88% probirom preveniranih smrti, dok je samo 1% preveniranih smrti bio u kvantili s najnižim rizikom (48). Žene su bile nedovoljno zastupljene u NELSON I NLST studiji, no obje studije pokazuju da bi probir mogao biti učinkovitiji kod žena u odnosu na muškarce.

Definiranjem kriterija za pozitivan nalaz može se smanjiti stopa lažno pozitivnih rezultata, no još nije u potpunosti jasno kako ih definirati. Dva osnovna principa određivanja abnormalnih nalaza su linearna dimenzija veličine i volumen čvorova određen pomoću specijalnog software-a. U studiji NLST nekalcificirani čvor > 4 mm identificiran je kao abnormalnost, ali s velikom stopom lažno pozitivnih rezultata (34), dok je u studiji NELSON pokus poluautomatiziranim mjerenjima volumena pokazao nižu stopu pozitivnih nalaza. Retrospektivna interpretacija podataka kohortnog istraživanja I-ELCAP i NLST sugerira kako bi postavljanje konzervativnijih pragova (npr. > 6 mm) smanjilo stopu lažno pozitivnih nalaza s minimalnim utjecajem na

otkrivanje karcinoma (49,50). Druga retrospektivna studija primijenila je kriterije Lung RADS američkog koledža za radiologiju na podatke NLST. Lung RADS kriteriji imaju konzervativniji prag za pozitivan početni *screen* (> 6 mm) i zahtijevaju rast postojećih čvorova. Tom studijom utvrđeno je smanjenje lažno pozitivne stope, ali i popratno smanjenje osjetljivosti probira (51).

Osim značajnih koristi, probir sa sobom nosi i potencijalne rizike. Ti rizici uključuju izloženost zračenju, anksioznost, prekomjernu dijagnostiku i abnormalne nalaze koji zahtijevaju praćenje i moguće invazivne postupke.

7.1 Izloženost zračenju

Kumulativna izloženost zračenju tijekom LDCT snimanja u programu probira može imati štetne posljedice. Procijenjena srednja kumulativna efektivna doza zračenja nakon 10 godina probira za asimptomatske visokorizične pušače s 50 godina i više koji su snimani barem jednom godišnje bila je 13,0 mSv za žene i 9,3 mSv za muškarce (33). Na temelju toga procijenjeno je da bi na svakih 108 karcinoma pluća koji se otkriju probirom, jedan bio induciran zračenjem.

7.2 Abnormalni nalazi

LDCT probir raka pluća sa sobom nosi i rizik abnormalnih nalaza. Iako većina abnormalnih nalaza dobivenih probirom uključuje benigne čvorove (nodule), oni

zahtijevaju daljnju obradu koja može uključivati iglenu biopsiju i kirurški zahvat s pridruženim morbiditetom i mortalitetom.

U Nacionalnom programu za otkrivanja raka pluća (NLST) u kojem je više od 53 000 visokorizičnih pojedinaca randomizirano podvrgnuto LDCT-u ili radiografiji prsnog koša, među dobivenim abnormalnim rezultatima (24,2% LDCT skeniranja i 6,9% radiografija), 96% je bilo lažno pozitivnih, a u 11% pozitivnih su provedene daljnje invazivne procedure (34).

7.3 Psihološke reakcije

Uključivanje u probir za rano otkrivanje raka pluća sa sobom nosi i određene psihološke reakcije. Dugotrajno praćenje nodula, često u trajanju od nekoliko godina može uzrokovati anksioznost zbog straha od raka pluća. Sustavni pregled pet randomiziranih ispitivanja i jednog kohortnog istraživanja iz 2014. godine pokazali su da LDCT probir može biti povezan s kratkoročnom psihološkom nelagodom (35), no ona nije utjecala na zdravstvenu kvalitetu života.

Naknadna studija koja je procjenjivala zdravstvenu kvalitetu života i anksioznost kod 2800 ispitanika (podgrupe sudionika NLST istraživanja) nije pronašla razlike u ishodima nakon jednog i šest mjeseci, u onih s lažno pozitivnim nalazima ili značajnim slučajnim nalazima, u usporedbi s ispitanicima koji su imali negativne nalaze (36). Dakle, psihološka nelagoda je moguća, ali vjerojatno nema utjecaj na zdravstvenu kvalitetu života.

7.4 Prekomjerna dijagnostika

Prekomjerna dijagnostika još je jedan od mogućih rizika LDCT probira raka pluća. Neki karcinomi identificirani probirom, da nisu nađeni, nikada ne bi utjecali na morbiditet ili mortalitet tijekom bolesnikova života. Opseg prekomjerne dijagnostike kod probira raka pluća LDCT-om procjenjuje se između 13 i 27% (37,38).

Iako randomizirana istraživanja pokazuju kako probir LDCT-om može smanjiti morbiditet i mortalitet od raka pluća, neki karcinomi otkriveni probirom mogu dovesti do nepotrebnog agresivnog liječenja.

8. SAVJETOVANJE ZA PROBIR

Program ranog otkrivanja raka pluća LDCT-om provodi se kada su i osobe pod rizikom i kliničar spremni na godišnja praćenja (jer jedno osnovno istraživanje nije dovoljno) te na provođenje daljnjih pretraga, uključujući i moguće invazivne zahvate. Prije uključivanja u probir osoba treba biti informirana od strane kliničara u vezi s potencijalnim koristima, ograničenjima i štetnostima vezanim uz probir. Rizične osobe također treba savjetovati o prestanku pušenja koje je i dalje glavni prioritet i najsnažnija intervencija za sprječavanje smrti i komplikacija od raka pluća.

Osobe uključene u probir trebaju biti općenito dobrog zdravlja te imati povećani rizik od raka pluća. USPSTF preporučuje probir niskodoznim CT-om visokorizičnim osobama između 55 i 80 godina s pušačkim stažem od 30 pack/years koji trenutno puše ili su prestali unazad 15 godina (53). Osobe uključene u probir također trebaju imati pristup centrima za upravljanje nedefiniranim lezijama na plućima te razumjeti moguću potrebu za naknadnom procjenom abnormalnih nalaza.

9. NACIONALNI PROGRAM ZA RANO OTKRIVANJE RAKA PLUĆA U HRVATSKOJ

Kao što je već spomenuto, karcinom pluća u Hrvatskoj karakterizira niska stopa petogodišnjeg preživljenja koja iznosi oko 10%, no ako se karcinom otkrije u ranom stadiju, petogodišnje preživljenje prvog stadija može biti 66-82% te je zbog toga rano otkrivanje i poboljšanje stope preživljenja izuzetno važno.

Glavni ciljevi Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje raka pluća u Hrvatskoj od 2020. do 2024. godine su postići odaziv od 50% među osobama koje zadovoljavaju kriterije uključivanja te smanjiti ukupnu smrtnost od raka pluća za 20%.

9.1 Uključivanje u program

U Hrvatskoj je preporučeno da se u Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća uključe osobe od 50 do 75 godina s minimalno 30 pack/years pušačkog staža, a aktivni su pušači ili su prestali pušiti unazad 15 godina. Te osobe se uključuju u probir, bez obzira na komorbiditete i druge demografske ili anamnestičke osobitosti, dok se one koje su prestale pušiti prije više od 15 godina ne uključuju jer se smatra da je njihov rizik za karcinom pluća izjednačen s rizikom nepušača. U probir se također ne uključuju osobe koje već imaju simptome koji mogu upućivati na malignu bolest ili su liječene od raka pluća unatrag 5 godina, osobe teškog općeg stanja, one koje su radile CT toraksa unazad 12 mjeseci te koje ne mogu ležati na ravnom, zadržavati dah ili su klaustrofobične, jer to onemogućava pretragu.

Zadaća liječnika obiteljske ili opće medicine je identificirati i napraviti inicijalni oportunistički probir za Nacionalni program te briga o terminima snimanja i daljnjoj obradi. Oni također provode početni razgovor s osobom u kojem joj predstavljaju koristi, ali i rizike i nedostatke probira. Preventivni paneli o pušenju koje ispunjavaju liječnici obiteljske medicine za svoje pacijente obuhvaćeni u CEZIH koriste se za odabir ciljane skupine te za vrednovanje odaziva u Nacionalni program. Za osobe uključene u probir provodi se i savjetovanje te besplatne škole za prestanak pušenja.

9.2 Kvalifikacije osoblja, standardizirana dokumentacija i trajanje probira

Važna je dobra edukacija liječnika, kao i jasno definirani specijalistički centri u koje se sudionici programa upućuju. Snimanje se provodi u 16 centara koji trenutno zadovoljavaju kriterije kvalitete.

Dobiveni nalazi unose se u elektronički obrazac putem interneta koji je dostupan ovlaštenom osoblju; temelje se na mjerenju volumena lezija. Nalazi LDCT kategorizirani su u tri kategorije kao negativan, pozitivan i neodređen te se automatski uspoređuju raniji nalazi ukoliko postoji i izračun vremena udvostručenja volumena koji je neovisni pokazatelj zloćudnog potencijala lezije. Neovisno o kategorizaciji, nalazi sadrže vjerojatnost zloćudnog tumora koja je kod velikog broja pozitivnih nalaza relativno mala te upute o daljnjoj obradi i praćenju. Kod neodređenih nalaza, prema preporuci kliničkog radiologa, liječnik obiteljske medicine treba ponovno uputiti osobu na snimanje, dok se osobe s pozitivnim nalazom LDCT-a upućuju na daljnju obradu u specijalizirane centre za obradu i liječenje. Slučajni nalazi poput emfizema,

intersticijskih promjena pluća i kalcifikacija koronarnih arterija također se upućuju u daljnju obradu i praćenje.

Istraživanja su pokazala znatnu korist od godišnjeg snimanja u programu probira i bolje rezultate kod dužeg razdoblja praćenja, stoga bi se probir trebao provoditi najmanje deset godina.

9.3 Plan provedbe Nacionalnog programa

Plan aktivnosti za provođenje Nacionalnog programa za rano otkrivanje raka pluća uključuje izradu računalnog programa za praćenje programskih aktivnosti i edukaciju o njegovom korištenju, analizu i izmjenu propisa, edukaciju zdravstvenih radnika, izradu promotivnih materijala i medijsku kampanju. Također se prati provedba i kontrola kvalitete provedbe programa koja uključuje izradu stručnih smjernica, izvješća i preporuka unaprjeđenja kvalitete, a u sklopu koje Povjerenstvo za kontrolu kvalitete provedbe Nacionalnog programa jednom godišnje dostavlja svoje izvješće Povjerenstvu za izradu i praćenje Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje raka pluća. Povjerenstvo za izradu i praćenje Nacionalnog programa predlaže promjene popisa centara u kojima se provodi program, promjene stručnih smjernica i provedbe drugih aktivnosti koje su bitne za provođenje Nacionalnog programa. Sve aktivnosti za provođenje probira Nacionalnog programa provode se kontinuirano, njihovi nositelji su Ministarstvo zdravstva i Klinički bolnički centar Zagreb, a financijska sredstva osiguravaju Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje i Ministarstvo zdravstva (53).

10. ZAKLJUČAK

Rak pluća vodeći je uzrok smrti od raka u Hrvatskoj u oba spola. Boljim razumijevanjem rizičnih faktora koji osim pušenja doprinose nastanku raka pluća bolje možemo utjecati na prevenciju i dugoročnu redukciju smrtnosti. Za smanjenje rizika od nastanka raka pluća bitno je kontinuirano provoditi mjere za zaštitu radnika od udisanja kancerogena na radnom mjestu, održavanje čistog zraka, zdrave tjelesne mase, povećane tjelesne aktivnosti i zdrave prehrane.

Istraživanja pokazuju da osim prevencije, rano otkrivanje također ima značajnu korist u smanjenju smrtnosti. Probir za rak pluća niskodoznim CT-om preporučuje se visokorizičnim osobama između 55 i 80 godina s pušačkim stažem od 30 pack/years koji trenutno puše ili su prestali unazad 15 godina. Također, treba istaknuti važnost dobre edukacije liječnika i organizacije programa za rano otkrivanje raka pluća kako bi se na vrijeme prepoznali visokorizični pojedinci koji će biti upućeni u probir. Uz uključivanje u program, važno je provoditi i savjetovanje o prestanku pušenja jer je to još uvijek najučinkovitiji način za smanjenje mortaliteta i morbiditeta od raka pluća.

ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, prim.dr.sc. Jasni Radić, na pomoći, savjetima te uloženom trudu i vremenu tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Velika hvala mojoj obitelji i prijateljima na podršci i razumijevanju tijekom cijelog studiranja.

LITERATURA

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020;70(1):7-30
2. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, i sur.. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*, 2018, 391.10125: 1023-1075.
3. Global Cancer Observatory-IARC, Cancer tomorrow [Internet] [pristupljeno 27.4.2021]. Dostupno na:
https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?years=2025&single_unit=500000&cancers=15
4. Global Cancer Observatory-IARC, Cancer tomorrow [Internet] [pristupljeno 27.4.2021]. Dostupno na:
https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?years=2025&single_unit=50000&cancers=15&types=1
5. Global Cancer Observatory-IARC, Cancer tomorrow [Internet] [pristupljeno 27.4.2021]. Dostupno na:
https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?years=2025&single_unit=100&cancers=15&populations=191
6. Global Cancer Observatory-IARC, Cancer tomorrow [Internet] [pristupljeno 27.4.2021]. Dostupno na:
https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?years=2025&single_unit=100&cancers=15&populations=191&types=1

7. Commar A, Prasad V, Tursan d'Espaignet E i Wolfenden L, Who Global Report on Trends in Prevalence of Tobacco Smoking 2000-2025, Second edition [Internet] [pristupljeno 25.4.2021]
Dostupno na:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272694/9789241514170-eng.pdf?ua=1>
8. Dečković VV, Ivičević UA, Mihel S, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Istraživanje o uporabi duhana u odrasloj populaciji Republike Hrvatske [Internet] [pristupljeno 25.4.2021]
Dostupno na:
https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/02/Duhan_2015.pdf
9. Šekerija M, Bubanović Lj, Novak P, Lončar J, Čukelj P, Veltruski J, i sur. Bilten Incidencija raka u Hrvatskoj 2018. godine, Zagreb, 2020., Bilten br. 43 [Internet] [pristupljeno 17.3.2021.]
Dostupno na:
https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/12/Bilten_2018_final.pdf
10. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung cancer statistics. Adv Exp Med Biol 2016;893:1–19.
11. Donington JS, Colson YL. Sex and gender differences in non-small cell lung cancer. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2011;23(2):137-45.
12. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019;69(1):7–34
13. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003; 123:21S.

14. Smith C, Perfetti T, Mullens M, Rodgman A, Doolittle D. "IARC Group 2B Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. *Food and Chemical Toxicology*. 2000;38(9):825-848.
15. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014. PMID: 24455788.
16. Kim AS, Ko HJ, Kwon JH, Lee JM. Exposure to Secondhand Smoke and Risk of Cancer in Never Smokers: A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9):1981.
17. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers--a review. *Eur J Cancer*. 2012;48(9):1299-311.
18. Parkin D, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global Cancer Statistics, 2002*. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2005;55(2):74-108.
19. Pallis AG, Syrigos KN. Lung cancer in never smokers: disease characteristics and risk factors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(3):494-503.
20. Gallaway MS, Berens AS, Puckett MC, Foster S. Understanding geographic variations of indoor radon potential for comprehensive cancer control planning. *Cancer Causes Control*. 2019;30(7):707-712.
21. Nielsen LS, Bælum J, Rasmussen J, Dahl S, Olsen KE, Albin M, i sur. Occupational asbestos exposure and lung cancer--a systematic review of the literature. *Arch Environ Occup Health*. 2014;69(4):191-206

22. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 2002;287(9):1132-41.
23. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Household use of solid fuels and high-temperature frying. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2010;95:1-430.
24. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer*. 2005;93(7):825-33.
25. Kishi K, Gurney JW, Schroeder DR, Scanlon PD, Swensen SJ, Jett JR. The correlation of emphysema or airway obstruction with the risk of lung cancer: a matched case-controlled study. *Eur Respir J*. 2002;19(6):1093-8.
26. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2020;41(1):1-24.
27. Gnagnarella P, Caini S, Maisonneuve P, Gandini S. Carcinogenicity of High Consumption of Meat and Lung Cancer Risk Among Non-Smokers: A Comprehensive Meta-Analysis. *Nutr Cancer*. 2018;70(1):1-13.
28. Wang M, Qin S, Zhang T, Song X, Zhang S. The effect of fruit and vegetable intake on the development of lung cancer: a meta-analysis of 32 publications and 20,414 cases. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(11):1184-92.
29. Fontham ET. Protective dietary factors and lung cancer. *Int J Epidemiol*. 1990;19 Suppl 1:S32-42.
30. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78.

31. Brenner DR, Yannitsos DH, Farris MS, Johansson M, Friedenreich CM. Leisure-time physical activity and lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2016;95:17-27.
32. Molina JR, Adjei AA, Jett JR. Advances in chemotherapy of non-small cell lung cancer. *Chest*. 2006;130(4):1211-9.
33. Rampinelli C, De Marco P, Origgi D, Maisonneuve P, Casiraghi M, Veronesi G, i sur. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. *BMJ*. 2017;356:j347.
34. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, i sur. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
35. Slatore CG, Sullivan DR, Pappas M, Humphrey LL. Patient-centered outcomes among lung cancer screening recipients with computed tomography: a systematic review. *J Thorac Oncol*. 2014;9(7):927-934.
36. Gareen IF, Duan F, Greco EM, Snyder BS, Boiselle PM, Park ER, i sur. Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. *Cancer*. 2014;120(21):3401-3409.
37. Sone S, Nakayama T, Honda T, Tsushima K, Li F, Haniuda M, i sur. Long-term follow-up study of a population-based 1996-1998 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography. *Lung Cancer*. 2007;58(3):329-341

38. Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, Jett JR, Midthun DE, Tazelaar HD, i sur. Five-year lung cancer screening experience: CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers. *Radiology*. 2007;242(2):555-562.
39. Hoffman R, Sanchez R. Lung Cancer Screening. *Medical Clinics of North America*. 2017;101(4):769-785.
40. van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WP, Scholten ET, Nackaerts K, i sur. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer*. 2007;120(4):868-74.
41. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, van der Aalst CM, Weenink C, Lammers JW, i sur. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1342-50.
42. ousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, Heuvelmans M, Scholten E, Lammers JW, i sur. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax*. 2017;72(1):48-56.
43. e Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, i sur. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020;382(6):503-513.
44. Walter JE, Heuvelmans MA, de Jong PA, Vliegenthart R, van Ooijen PMA, Peters RB, i sur. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules

- at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):907-916.
45. Sadate A, Occean BV, Beregi JP, Hamard A, Addala T, de Forges H, i sur. Systematic review and meta-analysis on the impact of lung cancer screening by low-dose computed tomography. *Eur J Cancer.* 2020;134:107-114.
46. Veronesi G, Maisonneuve P, Bellomi M, Rampinelli C, Durli I, Bertolotti R, i sur. Estimating overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;157(11):776-84.
47. Gould MK. Clinical practice. Lung-cancer screening with low-dose computed tomography. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1813-20.
48. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, Caporaso NE, Riley TL, Korch M, i sur. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med.* 2013;369(3):245-254.
49. International Early Lung Cancer Action Program Investigators*. Definition of a positive test result in computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;158(4):246-52.
50. Yip R, Henschke CI, Yankelevitz DF, Smith JP. CT screening for lung cancer: alternative definitions of positive test result based on the national lung screening trial and international early lung cancer action program databases. *Radiology.* 2014;273(2):591-6.
51. Pinsky PF, Gierada DS, Black W, Munden R, Nath H, Aberle D, i sur. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. *Ann Intern Med.* 2015;162(7):485-91.

52. Katki HA, Kovalchik SA, Berg CD, Cheung LC, Chaturvedi AK. Development and Validation of Risk Models to Select Ever-Smokers for CT Lung Cancer Screening. JAMA. 2016;315(21):2300-11.
53. Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća 2020.-2024.,
Ministarstvo zdravstva, Zagreb, siječanj 2020. [Internet] [pristupljeno 3.5.2021]
Dostupno na:
<https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/2019%20Programi%20i%20projekti/NACIONALNI%20PROGRAM%20PREVENCIJE%20RAKA%20PLU%C4%86A.pdf>

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 8. studenog 1996. godine u Varaždinu. Osnovnu školu Ivana Kukuljevića Sakcinskog i Glazbenu školu Ladislav Šaban pohađala sam u Ivancu. Sudjelovala sam na Državnom natjecanju ekipa prve pomoći mladeži Hrvatskog Crvenog križa. Srednju školu Ivanec upisala sam 2011. godine te sam završila smjer opće gimnazije 2015. godine. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja aktivno sam se bavila volontiranjem. 2015. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Govorim engleski, njemački i španjolski jezik.