

Prediktivni značaj nespecifičnih laboratorijskih parametara za tijek kemoterapije u bolesnika s lokalno uznapredovalim i metastatskim karcinomom pluća ne-malih stanica

Badovinac, Sonja

Doctoral thesis / Disertacija

2016

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:983014>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-03**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Sonja Badovinac

**Prediktivni značaj nespecifičnih
laboratorijskih parametara za tijek
kemoterapije u bolesnika s lokalno
uznapredovalim i metastatskim
karcinomom pluća ne-malih stanica**

DISERTACIJA



Zagreb, 2016.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Sonja Badovinac

**Prediktivni značaj nespecifičnih
laboratorijskih parametara za tijek
kemoterapije u bolesnika s lokalno
uznapredovalim i metastatskim
karcinomom pluća ne-malih stanica**

DISERTACIJA

Zagreb, 2016.

Disertacija je izrađena u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, Klinici za plućne bolesti
Jordanovac, Jordanovac 104, Zagreb

Voditelj rada:

Doc.dr.sc. Marko Jakopović, dr. med., specijalist interne medicine-pulmolog
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb – Klinika za plućne bolesti
Jordanovac

ZAHVALA

Zahvaljujem mentoru, doc.dr.sc. Marku Jakopoviću na uloženom trudu, vrijednim savjetima i nesebičnoj pomoći.

Zahvaljujem svim djelatnicima Odjela za tumore pluća Klinike za plućne bolesti Jordanovac bez kojih ovo istraživanje ne bi bilo moguće.

Na kraju, hvala mojoj obitelji.

Sadržaj

1. Uvod i svrha rada	1
1.1. Karcinom pluća	1
1.1.1. Definicija	1
1.1.2. Epidemiologija	1
1.1.3. Etiologija	4
1.1.4. Podjela karcinoma bronha i pluća prema histološkom tipu	8
1.1.5. Klinička slika	11
1.1.6. Dijagnostički postupci	15
1.1.7. Klinička podjela karcinoma pluća	15
1.1.8. Procjena proširenosti karcinoma pluća ne-malih stanica	17
1.1.9. Procjena općeg stanja bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica	21
1.1.10. Liječenje karcinoma pluća ne-malih stanica	22
1.2. Upala i karcinom	29
1.3. Koagulacija i karcinom	31
1.4. Prognostički i prediktivni čimbenici kod karcinoma pluća ne-malih stanica	33
2. Hipoteza	36
3. Ciljevi rada	36
3.1. Opći ciljevi rada	36
3.2. Specifični ciljevi	36
4. Ispitanici, materijali i metode	37
4.1. Nacrt istraživanja i prikupljanje uzoraka	37
4.2. Ispitanici	37
4.3. Kriteriji za uključivanje	37

4.4. Kriteriji za neuključivanje	37
4.5. Kriteriji isključivanja	38
4.6. Definicije odgovora na liječenje	38
4.7. Obrada podataka i zaštita identiteta ispitanika	39
5. Rezultati	41
5.1. Sudionici	41
5.2. Dobne razlike u broju apliciranih ciklusa prve linije kemoterapije	47
5.3. Čimbenici rizika za progresiju bolesti nakon kemoterapije	49
5.4. Vrijeme do progresije bolesti	62
6. Rasprava	75
7. Zaključci	83
8. Sažetak	85
9. Summary	88
10. Literatura	89
11. Životopis	108

POPIS OZNAKA I KRATICA

CR	Kompletna regresija (od engl. complete regression)
CI	Interval pouzdanosti (od engl. confidence interval)
CRP	C - reaktivni protein
CNS	Središnji živčani sustav (od engl. Central nervous system)
DC	Kontrola bolesti (od engl. Disease control)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - ljestvica općeg tjelesnog stanja bolesnika
PS	(Od engl. Performance status)
Hgb	Hemoglobin
IL-6	Interleukin 6
NSCLC	Karcinom pluća ne-malih stanica (od engl. Non-small lung cancer)
χ^2	Hi-kvadrat
OR	Omjer izgleda (od engl. odds ratio)
p	Razina statističke značajnosti; rizik od pogreške tipa I (alfa)
SD	Standardna devijacija
IQR	Interkvartilni raspon
PD	Progresija bolesti (od engl. progression of disease)
PR	Parcijalna regresija (od engl. partial regression)
SD	Stabilna bolest (od engl. stable disease)
SE	Sedimentacija eritrocita
\bar{x}	Aritmetička sredina

1. Uvod i svrha rada

1.1. Karcinom pluća

1.1.1. Definicija

Karcinom bronha i pluća obuhvaća zloćudne tumore nastale iz stanica respiratornog epitela bronha, bronhiola i alveola.

1.1.2. Epidemiologija

Krajem 19. i početkom 20. stoljeća karcinom bronha i pluća bio je rijetka bolest. Brzi porast incidencije počinje početkom dvadesetih godina prošlog stoljeća od kada se udvostručavao svakih petnaest godina. Osim po učestalosti, karcinom pluća i bronha prednjači i po mortalitetu među svim zloćudnim tumorima.

Danas je karcinom bronha i pluća u svijetu najučestalija maligna bolest u muškaraca a treća u žena, dok je istodobno vodeći uzrok smrti među svim zloćudnim bolestima (1).

Procjenjuje se da je u Sjedinjenim Američkim Državama 2015. dijagnosticirano 221.200 bolesnika s karcinomom bronha i pluća dok je umrlo 158.040 bolesnika (2).

Stopa jednogodišnjeg preživljenja u SAD, kod karcinoma bronha i pluća iznosi 44% a petogodišnjeg preživljenja tek 17,4% (2). Ovakvi skromni rezultati rezultat su kasnog otkrivanja bolesti. Naime, tek je u 16% slučajeva bolest kod postavljanja dijagnoze lokalizirana te se uz dostupne mogućnosti liječenja postiže petogodišnje preživljenje od 54%, dok je u 57% slučajeva bolest kod postavljanja dijagnoze u uznapredovalom stadiju s jednogodišnjim preživljenjem od 26% a petogodišnjim od tek 4% (2).

U Republici Hrvatskoj rak bronha i pluća u muškaraca je najučestalije sijelo zloćudne bolesti s udjelom od 18% te je treći na ljestvici pojedinačnih uzroka smrti nakon akutnog infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta (3).

U žena je karcinom pluća i bronha treći po učestalosti malignih bolesti iza karcinoma dojke i kolona s udjelom od 7% od svih dijagnosticiranih malignih bolesti, dok se nalazi na prvom mjestu po smrtnosti od maligne bolesti.

U Republici Hrvatskoj je prema podacima iz 2013. godine dijagnosticiran 2.031 bolesnik te 722 bolesnica s rakom pluća i bronha. Omjer mortaliteta i incidencije iznosio je 1,03 (3). U Republici Hrvatskoj u samo 9,9% slučajeva karcinom pluća dijagnosticiran je u lokaliziranom stadiju bolesti, dok se u 40,2% slučajeva radilo o bolesti s prisutnim udaljenim metastazama (3).

Tablica 1. Broj oboljelih i umrlih od primarnog karcinoma pluća u Hrvatskoj prema podacima HZJZ Registra za rak

broj oboljelih		
godina	broj (M+Ž)	stopa/100000
1969.	1121 (961+160)	25,6
1979.	1906 (1664+262)	41,4
1989.	2532 (2149+262)	54
1998.	2660 (2211+449)	55,6
2002.	2908 (2334+574)	61,2
2013.	2753 (2031+722)	98,1
broj umrlih		
godina	broj (M+Ž)	stopa/100000
1969.	916 (792+124)	20,7
1979.	1628 (1413+215)	35,4
1989.	2195 (1848+347)	45,9
1998.	2569 (2095+474)	53,7
2002.	2597 (2102+495)	55,3
2013.	2802 (2090+712)	101

1.1.3. Etiologija

U nastanku karcinoma pluća dolazi do interakcije niza individualnih i okolišnih čimbenika. Najvažniji poznati vanjski uzrok nastanka karcinoma pluća jest aktivno pušenje ali i pasivno udisanje duhanskog dima. Povezanost pušenja i nastanka karcinoma pluća definirano je tek u drugoj polovici 20. stoljeća a potom potvrđeno u brojnim epidemiološkim studijama, animalnim i staničnim pokusima te kliničkim opservacijskim studijama (4–6).

Smatra se da je oko 90% karcinoma bronha i pluća u muškaraca te 83% u žena uzrokovano pušenjem duhanskog dima (7).

U cigaretnom dimu prisutno je više od 4.000 kemijskih sastojaka i više od 40 poznatih karcinogena (8). Rizik nastanka karcinoma pluća ovisi o duljini trajanja pušenja, dobi u kojoj je osoba počela pušiti kao i broju dnevno popušanih cigareta (9,10).

Osim s karcinomom pluća, dokazana je povezanost pušenja i nastanka zloćudnih tumora drugih sijela: karcinom usne šupljine i grkljana, mokraćnog mjehura, bubrega, jednjaka, debelog crijeva, tijela i vrata maternice i drugi (11).

Porast incidencije karcinoma pluća u žena također je povezano s pušenjem. Posljedično povećanju broja pušačica, tijekom posljednjih desetljeća, povećana je pojavnost i smrtnost od karcinoma pluća u žena, te je u Sjedinjenim Američkim Državama smrtnost od raka pluća veća od smrtnosti od raka dojke (12).

Sljedeći rizični faktor po važnosti u nastanku raka pluća jest izloženost radonu, te se smatra da je ona uzročno povezana sa 9% smrtnih ishoda od raka pluća u Europi. Radon koji nastaje raspadom urana, nalazi se u okolišu a rizik od nastanka raka pluća linearno raste s izloženosti (13). Prethodna iradijacija prsnog koša u sklopu liječenja malignih bolesti također se povezuje s povećanim rizikom od nastanka raka pluća (14,15).

Ostali faktori rizika obuhvaćaju izloženost azbestu, siliciju, dušikovom oksidu, a osim u cigaretnom dimu brojni kancerogeni dokazani su u ispušnim plinovima iz automobila,

industrije i termoelektrana te je incidencija karcinoma pluća povećana na područjima s povećanom zagađenosti zraka (16–18).

Uz utjecaj čimbenika iz okoline, za razvoj karcinoma pluća važna je i uloga domaćina.

Rizični čimbenici za razvoj raka pluća predstavljaju i postojeće ne-maligne bolesti pluća.

Povećana incidencija raka pluća prisutna je kod bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (KOPB), idiopatskom plućnom fibrozom, te cijeljenje ožiljnim tkivom nakon preboljele tuberkuloze ili recidivirajuće pneumonije (19–22).

U posljednjem desetljeću nizom genetskih ispitivanja dokazano je postojanje genetskih mutacija u stanicama karcinoma pluća. One se događaju postupno i progredijentno tijekom vremena. Normalnim stanicama za staničnu homeostazu potrebni su stimulusi od strane faktora rasta koji su osnovni signal za aktivnosti životnog ciklusa stanice poput uzimanja hranjivih tvari, migracije, proliferacije i apoptoze. Normalne epitelne stanice također pokazuju kontaktnu inhibiciju čime se limitira proliferacija stanica kada su u međusobnom kontaktu. Stanična homeostaza i ravnoteža između proliferacije, inhibicije i apoptoze su obično čvrsto regulirane. Za razliku od normalnih, stanice karcinoma savladavaju ovisnost o faktorima rasta i kontaktnu inhibiciju stjecanjem genetskih i epigenetskih promjena koje u konačnici dovode do onkogene aktivacije i inaktivacije tumor-supresorskih gena (23).

Kod karcinoma pluća otkriven je niz genetskih promjena koje djeluju kao aktivatori tumora. Stalni signal za proliferaciju koji obično potiče iz genomskih mutacija onkogenih odgovornih za kodiranje aktivirane tirozin kinaze posebno je čest u tipovima karcinoma pluća ne-malih stanica. U karcinomu pluća dokazane su mutacije onkogenih KRAS, receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR), onkogenih BRAF te fosfatidilinozitol 3- kinazi (PI3K), potom mutacije MEK i HER2 receptora, strukturne promjene na ALK, ROS1 i RET genima. Aktivacija onkogeneze amplifikacijom dokazana je kod MEK gena, receptora 1 faktora rasta fibroblasta (FGFR-1) te receptora 2 diskoidin domene (DDR2). Nezaobilazna je i uloga mutacija gena

supresora tumora, s otkrivenim aberacijama u TP53, PTEN, RB1, LKB1 i p16/CDKN2A (24).

U tablici 2. prikazane su «aktivirajuće» genske alteracije otkrivene u stanicama karcinoma pluća.

Tablica 2. «Aktivirajuće» genske alteracije otkrivene u stanicama karcinoma pluća nemalih stanica

Gen/ signalni put	Pušački status	Histološki tip	Genetska alteracija
EGFR	Nepušači	dominantno adenokarcinom	EGFR mutacija
ALK	Nepušači	dominantno adenokarcinom	ALK translokacija
Kras	Pušači	dominantno adenokarcinom	Kras mutacija
ROS1	Nepušači	dominantno adenokarcinom	ROS1 translokacija
RET	Nepušači	dominantno adenokarcinom	RET translokacija
Her2	Nepušači	dominantno adenokarcinom	Her2 mutacija, Her2 amplifikacija
Braf	Pušači	adenokarcinom/planocelularni karcinom	Braf mutacija
cMET	Nije povezano	adenokarcinom/planocelularni karcinom	cMET overekspresija, amplifikacija i mutacija
PI3K put	Češće pušači	dominantno planocelularni karcinom	PTEN gubitak, PI3K amplifikacija, PI3K mutacija, AKT mutacija
FGFR1	Pušači	dominantno planocelularni karcinom	FGFR1 amplifikacija
DDR2	Pušači	Planocelularni karcinom	DDR2 mutacija

1.1.4. Podjela karcinoma bronha i pluća prema histološkom tipu

Karcinom pluća obuhvaća heterogenu skupinu tumora epitelnog porijekla s različitim stupnjevima malignosti.

Klasifikacija karcinoma pluća od strane Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) bazira se na histološkim karakteristikama tumora. Karcinom pluća ne-malih stanica (nemikrocelularni karcinom, engl. non small cell lung cancer – NSCLC) dijagnosticira se u 80-85% slučajeva karcinoma pluća (25).

Karcinom pluća ne-malih stanica obuhvaća dva glavna histološka tipa – neskvamozni karcinomi kojima pripadaju adenokarcinom koji se javlja najčešće, karcinom velikih stanica i drugi tipovi karcinoma te karcinom pločastih stanica. Najčešći tip karcinoma pluća je adenokarcinom a ovaj tip tumora je najviše zastupljen i u nepušača.

Ovi primarni bronhogeni karcinomi predstavljaju obitelj tumora epitelnog porijekla koji su dio velike skupine tumora pluća i pleure prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije.

U Tablici 3. prikazana je histološka klasifikaciju tumora pluća prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (26).

Tablica 3. Klasifikacija tumora pluća (prilagođeno iz Klasifikacije SZO 2015)

Histološki tipovi i podtipovi
<p>Epitelni tumori Adenokarcinom Karcinom pločastih stanica Neuroednokrini tumori Karcinom malih stanica Veliko-stanični neuroendokrini karcinom Karcinoid Preinvazivne lezije Velikostanični karcinom Adeno-skvamozni karcinom Sarkomatoidni karcinom Drugi i neklasificirani karcinomi Tumori tipa žlijede slinovnice Papilomi Adenomi</p>
<p>Mezenhimalni tumori Pulmonalni hamartom Hondrom Tumori perivaskularno epiteloidnih stanica Kongenitalni peribronhalni miofibroblastični tumori Difuzna plućna limfangiomatoza Inflamatorni miofibroblastični tumor Epiteloidni hemangioendoteliom Pleuropulmonalni blastom Sinovijalni sarkom Sarkom intime pulmonalne arterije Pulmonalni miksoidni sarkom s <i>EWSRI-CREB1</i> translokacijom Mioepiteloidni tumori</p>
<p>Limfohistiocitni tumori Sluznično povezan ekstrapulmonalni limfom marginalne zone Difuzni veliko stanični limfom Limfomatioidna granulomatoza Intravaskularni veliko stanični B limfom Plućna histiocitoza Langerhansovih stanica Erdheim–Chesterova bolest Tumori ektopičnog porijekla Tumori zametnih stanica Intrapulmonalni timom Melanom Meningeom NOS</p>
Metastatski tumori

Dijagnoza karcinoma pluća ne-malih stanica najčešće se postavlja kada je bolest u uznapređenoj fazi. Odluka o palijativnim terapijskim mogućnostima do prije 15tak godina zasnivala se isključivo na diferencijaciji između nemikrocelularnog i mikrocelularnog tipa karcinoma te su se glavne dijagnostičke metode temeljile na citološkoj i patohistološkoj obradi malih uzoraka za histološku diferencijaciju uz neinvazivne dijagnostičke metode određivanja stadija bolesti. Osnovni modalitet liječenja karcinoma pluća nemalih stanica bez druge specifikacije 1980tih do 2000tih se zasnivao se na dvojnjoj kemoterapiji baziranoj na platini (27). Početkom 21. stoljeća razvojem nove citotoksične sistemske terapije (pemetrekseda) i bioloških lijekova (monoklonsko protutijelo protiv faktora rasta vaskularnog epitela – bevacizumab) dolazi do značajnog povećanja učinkovitosti liječenja ali i toksičnosti ovisno o histološkom tipu tumora te dijagnoza karcinoma pluća ne-malih stanica postaje nedostatna za odluku o načinu sistemskog liječenja (28,29). Stoga su u dijagnostiku karcinoma pluća ne-malih stanica uvedene dodatne imunocitokemijske odnosno imunohistokemijske pretrage radi jasnog određivanja i razlikovanja adenokarcinoma i karcinoma pločastih stanica (skvamoznog, odnosno planocelularnog karcinoma). Od 2011. grupa eksperata u sklopu Međunarodnog udruženja za ispitivanje karcinoma pluća (International Association for the Study of Lung Cancer- IASLC) Američkog torakalnog društva (American Thoracic Society - ATS) te Europskog respiratornog društva (European Respiratory Society - ERS) - (IASLC/ATS/ERS) izdaje smjernice za klasifikaciju adenokarcinoma pluća s minimalnim zahtjevima za imunohistokemijske markere u diferencijaciji između adenokarcinoma i karcinoma pločastih stanica u malim uzorcima a koji su prethodno klasificirani kao karcinomi pluća ne-malih stanica bez dodatne diferencijacije (NSCLC-NOS) (30). Zahtjevi za jasnijim određivanjem histološkog tipa tumora postaju sve snažniji i sa razvojem novih lijekova, inhibitora liganda 1 programirane smrti koji je

inicijalno odobren u Sjedinjenim Američkim Državama u liječenju karcinoma pluća pločastih stanica. (31).

1.1.5. Klinička slika

Karcinom pluća vrlo se često razvija bez simptoma do uznapredovalih stadija bolesti. U 65% bolesnika, u trenutku postavljanja dijagnoze, bolest je inoperabilna odnosno lokalno uznapredovala ili metastatska (stadij bolesti IIIB i IV) te je indicirano liječenje kemoterapijom s ciljem usporavanja napredovanja bolesti.

U bolesnika s karcinomom pluća u 5-15% bolesnika bolest je u asimptomatskoj fazi te je otkrivena slučajnom radiološkom obradom.

Simptomi i znakovi prisutni kod karcinoma pluća mogu biti posljedica prisustva i sijela primarnog tumora, lokanog širenja, prisustva udaljenih metastaza ili ektopične produkcije hormona te ih dijelimo na nespecifične, specifične respiracijske, intratorakalne, metastatske te paraneoplastične.

Nespecifični simptomi koji se obično javljaju uz uznapredovalu bolest nisu karakteristični za karcinom pluća su umor, anoreksija, gubitak na tjelesnoj težini, slabost, povišena tjelesna temperatura.

Specifični respiracijski simptomi izraženiji su kod centralno smještenih tumora, dok se kod perifernih tumora rijetko javljaju. Kašalj je najčešći simptom kod karcinoma pluća, javlja se u 75% bolesnika. Hemoptize, odnosno iskašljavanje sukrvice, prisutno je u 57% bolesnika s karcinomom i zahtjeva žurnu pulmološku obradu.

Simptomi vezani uz primarni tumor ovise o smještaju tumora (32). Centralni tumori, koji su najčešće karcinomi pločastih stanica mogu uzrokovati kašalj, zaduhu, razvoj atelektaze i postopstruktivne pneumonije, piskanje i hemoptize. Periferno smješteni tumori češće su adenokarcinomi ili karcinomi velikih stanica, mogu uzrokovati kašalj, zaduhu, simptome

vezane uz razvoj pleuralnog izljeva te bol zbog zahvaćanja parijetalne pleure i stjenke prsnog koša. Periferno smješteni tumori mogu biti asimptomatski tijekom duljeg perioda te se bolest može prezentirati simptomima udaljenih metastaza poput koštanih metastaza ili metastaza središnjeg živčanog sustava.

Intratorakalni simptomi nastaju rastom i širenjem tumora unutar struktura prsnog koša.

Pancoastov sindrom nastaje rastom karcinoma u vršku pluća sa razaranjem okolnih rebara i torakalnih kralježaka te zahvaćanjem brahijalnog plexusa ili interkostalnih živaca uz razvoj bolnog sindroma sa širenjem u ruku. Zahvaćanjem simpatičkog lanca tumorom može se razviti Hornerov sindrom koji obuhvaća miozu, ptozu kapka i enoftalmus. Uraštanjem tumora u gornju šuplju venu, njenom kompresijom ili trombozom, nastaje sindrom gornje šuplje vene koji je karakteriziran razvojem edema i cijanoze glave i vrata, nabreklih venama vrata, pojavom nabreklih kolateralnih interkostalnih venskih žila, zaduhom i kašljem. Sindrom suženja dušnika može nastati zbog primarnog tumora u traheji, uraštanjem tumora u traheju ili ekstramuralnom kompresijom povećanim limfnim čvorovima a klinički se prezentira zaduhom, kašljem i pojavom inspiratornog stridora. Ukoliko uslijed širenja tumora dođe do kompresije jednjaka javlja se disfagija a uraštanje tumora u jednjak može dovesti do razvoja ezofagobronhalne ili ezofagotrahealne fistule.

Čest simptom širenja tumora u sredoprsje je promuklost koja je posljedica pareze rekurentnog živca i njime inervirane glasnice, zbog kompresije i ozljede živca tumorom ili povećanim medijastinalnim limfnim čvorovima. Ozljeda freničnog živca tumorom ili povećanim limfnim čvorovima dovodi do unilateralne paralize ošita i njegove paradoksalne pomičnosti.

U 10% bolesnika kod postavljanja dijagnoze prisutan je maligni pleuralni izljev. Izljevi u pleuralnoj šupljini nastaju kao posljedica izravnog širenja tumora u pleuru, metastaza u pleuru te popratne pleuropneumonije, atelektaze ili venske i limfne staze. Vodeći simptomi vezani uz postojanje pleuralnog izljeva su podražajni suhi kašalj i zaduha.

Pojava metastaza izvan prsnog koša česta je u bolesnika s karcinomom pluća. Tumorske stanice mogu se širiti hematogenim ili limfogenim putem. Metastaze mogu zahvatiti bilo koji organ a česta sijela metastaza kod karcinoma pluća su središnji živčani sustav, jetra, kosti i nadububrežna žlijezda. Jetrene metastaze prisutne su u 25% slučajeva karcinoma pluća kod inicijalnog određivanja stadija bolesti, no obdukcijom se nađu u više od 60% bolesnika s karcinomom malih stanica i u oko 30% bolesnika s karcinomom pločastih stanica. Metastaze nadbubrežnih žlijezda nalaze se u 25-40% bolesnika s karcinomom pluća a metastaze kosti u oko 30 – 40% slučajeva. Metastaze u središnjem živčanom sustavu koje se javljaju u 25-40% bolesnika s karcinomom pluća, mogu biti asimptomatske ili se manifestiraju glavoboljom, mučninom, povraćanjem, vrtoglavicom, epileptičkim napadima, hemiparezama, suženjem vidnog polja ili oštećenjem kranijalnih živaca. Najveću sklonost metastaziranju u mozak imaju karcinom malih stanica i adenokarcinom.

Paraneoplastički simptomi ili klinički sindromi javljaju se u 10 – 20% bolesnika s karcinomom pluća i ne mogu se izravno povezati s primarnim tumorom ili metastazama. Ovi poremećaji rezultat su promijenjenog imunološkog odgovora na razvoj neoplazme i definiraju se kao nemetastatski sistemski učinci maligne bolesti (33,34). U širem smislu radi se o sindromima odnosno zbiru simptoma koji su rezultat lučenja niza citokina od strane samog tumora ili u sklopu promijenjenog imunološkog odgovora organizma. Simptomi mogu biti endokrini, neuromuskularni, muskuloskeletalni, kardiovaskularni, kožni, hematološki, gastrointestinalni i renalni. Najčešće paraneoplastične manifestacije kod karcinoma pluća obuhvaćaju vrućicu, hipertrofičnu osteoartropatiju, dermatomiozitis-polimiozitis, anemiju, pancitopeniju, tromboflebitis, razvoj duboke venske ili arterijske tromboze, hiperkalcemiju, hiponatremiju u sklopu neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona, te Cushingov sindrom uslijed ektopičnog lučenja ACTH.

Simptomi i znakovi prisutni kod karcinoma pluća sažeti su u tablici 4.

Tablica 4. Simptomi i znakovi kod karcinoma pluća

Simptomi i znakovi karcinoma pluća	
Simptomi i znakovi vezani uz primarni tumor	
Centralni tumori kašalj hemoptize zaduha piskanje postopstruktivna pneumonija	Periferni tumori Bol Zaduha Pleuralni izljev kašalj
Intratorakalni simptomi Sindrom gornje šuplje vene Ozljeda/ pareza rekurentnog živca (promuklost) Ozljeda / pareza freničnog živca (elevirana hemidijafragma, pogoršanje zaduhe) Ozljeda/kompresija brahijalnog pleksusa Kompresija ezofagusa (disfagija) Kompresija velikih dišnih puteva (dispneja, stridor)	
Simptomi metastaza Moždane metastaze (vrtočlatica, glavobolja, smetnje vidnog polja, epileptički napadaji) Kompresija leđne moždine (parapareza, paraplegija, smetnje kontrole sfinktera) Koštane metastaze (bol, pojačana osjetljivost kože, patološka fraktura) Jetrene metastaze (hepatomegalija, ascites, bol)	
Paraneoplastični sindromi	Najčešći histološki tip tumora
Hiperkalcemija	Karcinom pločastih stanica
Trusseao-ov sindrom (tromboflebitis, tromboze venskog ili arterijskog sliva)	Adenokarcinom
Batičasti prsti	Svi tipovi
Hipertrofijska pulmonalna osteoartropatija	Karcinom pluća ne malih stanica
SIADH	Karcinom malih stanica
Cushingov sindrom	Karcinom malih stanica
Eaton-Lambertov sindrom (mijastenični sindrom)	Karcinom malih stanica
CNS (periferna neuropatija, kortikalna degeneracija)	Svi tipovi karcinoma

1.1.6. Dijagnostički postupci

Tek u 5-15% bolesnika karcinom pluća otkriva se u asimptomatskoj fazi bolesti slučajnom radiološkom pretragom dok se u većine bolesnika bolest se otkriva nakon razvoja simptoma. Vrijeme od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze i započinjanja liječenja u razvijenim zemljama iznosi oko 4-7 mjeseci. (35,36).

Obzirom na činjenicu da ne postoje patognomonični simptomi dijagnoza karcinoma pluća postavlja se najčešće u uznapredovalom stadiju bolesti te je u samo 20% slučajeva moguće liječenje radikalnim kirurškim zahvatom koji predstavlja jedinu kurativna terapijsku opciju (35).

Temeljna dijagnostika maligne bolesti pluća zasniva se na histološkoj odnosno citološkoj potvrdi bolesti i točnom određivanju njene proširenosti. Dijagnostička pretraga koja se danas najčešće koristi za pregled bronhalnog stabla i uzimanje materijala za citološku i patohistološku analizu jest bronhoskopija. Druge mogućnosti dobivanja materijala za citološku i patohistološku potvrdu maligne bolesti su transtorakalna punkcija ili biopsija, torakocenteza, medijastinoskopija s biopsijom medijastinalnih limfonoda te kirurška biopsija. Dijagnostičke pretrage kojima se određuje proširenost bolesti jesu kompjuterizirana tomografija (CT) prsnog koša i abdomena, CT mozga, ultrazvuk abdomena, scintigrafija skeleta te PET-CT.

1.1.7. Klinička podjela karcinoma pluća

Uz navedenu histološku klasifikaciju u kliničkom je radu uobičajena i podjela karcinoma pluća u terapijske i prognostičke svrhe. Klinička podjela razlikuje karcinom malih stanica, karcinom ne-malih stanica sa svojim podvrstama (pločastih stanica, velikih stanica, adenokarcinom), te ostale karcinome od kojih su najčešći karcinoid i karcinomi bronhalnih žlijezda. Četiri najčešća tipa, koji obuhvaćaju više od 90% pojavnosti karcinoma pluća,

uključuju adenokarcinom, karcinom pločastih stanica, karcinom velikih stanica i karcinom malih stanica. Različiti histološki tipovi karcinoma pluća nose razlike i u agresivnosti bolesti te utječu na rezultate liječenja te prognozu bolesti.

Petogodišnje preživljenje razlikuje se kod karcinoma malih stanica i karcinoma ne-malih stanica te iznosi 6 odnosno 21% (2).

Terapijski pristup razlikuje se kod karcinoma malih stanica i kod karcinoma ne-malih stanica. Kod karcinoma malih stanica temeljni modaliteti liječenja su kemoterapija i radioterapija, dok kirurški zahvat u većine bolesnika nije indiciran obzirom na činjenicu da je bolest u vrijeme otkrivanja najčešće proširena ili postoje mikrometastaze.

Kod karcinoma ne-malih stanica strategija liječenja ovisi o stupnju proširenosti bolesti liječenje te ono može biti kirurško, liječenje sistemskom terapijom – kemoterapijom ili ciljanom terapijom te radioterapijom ili njihovim kombinacijama.

Tablica 5. Klinička podjela karcinoma pluća

Tip		Incidencija	(%)
Karcinom malih stanica		20	
Karcinom ne-malih stanica		75	
	Adenokarcinom		35
	Karcinom pločastih stanica		30
	Karcinom velikih stanica		10
Ostali		5	
	Karcinoid		
	Adenoid-cistični karcinom		
	Mukoepidermoidni karcinom		

1.1.8. Procjena proširenosti karcinoma pluća ne-malih stanica

Određivanje proširenosti karcinoma pluća odnosno stadija bolesti osnovni je dio pristupa bolesniku s karcinomom. Osnovna svrha određivanja stadija bolesti je konzistentan opis anatomske proširenosti bolesti koji ima ključni utjecaj na odabir načina liječenja. Stadij bolesti smatra se dijelom i prognostičkim faktorom iako to nije u potpunosti jer ovisi o nizu drugih čimbenika poput komorbiditeta, općeg stanja bolesnika (engl. performance statusa, skraćeno PS), a koristi se i u kreiranju algoritama liječenja.

U ocjeni anatomske proširenosti karcinoma pluća, zahvaćenosti limfnih čvorova te prisutnosti udaljenih metastaza služimo se TNM klasifikacijom koja postoji još od 1944. godine. Prvo izdanje TNM klasifikacije karcinoma pluća izdano je 1968. godine, a danas je na snazi 7. izdanje TNM klasifikacije.

Nova znanja u razumijevanju biologije tumora, te otkriće novih prognostičkih čimbenika uz nova klinička iskustva temeljena na znanstvenim dokazima osnova su redovitih revizija TNM klasifikacije raka pluća ne-malih stanica. Aktualno 7. izdanje TNM klasifikacije izdano je u siječnju 2010. godine (37).

U TNM klasifikaciji oznaka T odnosi se na primarni tumor, N na regionalne limfne čvorove a M na udaljene metastaze.

Tumor (T) se označava stadijima T1 do T4 ovisno o veličini ali i lokalizaciji primarnog tumora. Oznakom N obilježava se proširenost zloćudnog tumora u limfnim čvorovima. N0 označava da niti u jednom limfnom čvoru nema prisutnih zloćudnih stanica. Kao N1 označavamo stanje u kojem su prisutne stanice karcinoma pluća u lokalnim limfnim čvorovima. Oznaka N2 označava zahvaćanje istostranih centralnih limfnih čvorova medijastinuma ili limfnih čvorova ispod račvišta traheje karcinomom, dok N3 stadij bolesti označava zloćudno zahvaćene limfne čvorove i na kontralateralnoj strani prsnog koša, limfne

čvorove u apeksu i/ili iznad ključne kosti. Prisutnost udaljenih metastaza označava se slovom M. Ukoliko ne postoje znakovi širenja bolesti niti u druge režnjeve pluća kao niti druge dijelove tijela bolest označavamo kao M0 (37).

Radi lakše analize i usporedbe podataka bolesnika sličnih prognoza varijable T, N i M su svrstane u grupe odnosno stadije bolesti. Metoda određivanja stadija bolesti obuhvaća klinički stadij, koji se označava prefiksom c i patološki stadij, označen prefiksom p. Klinički stadij bolesti se određuje na osnovu svih podataka dobivenih dijagnostičkom obradom prije započinjanja liječenja od kliničkog pregleda do radioloških dijagnostičkih metoda i invazivnih tehnika. Kirurški postupci određivanja stadija bolesti poput medijastinoskopije također su uključeni u kliničko određivanje stadija obzirom da u tom slučaju nije izvršena radikalna kirurška resekcija.

Grupe – stadiji bolesti, određeni su prema težini bolesti rimskim brojevima I – IV. Stadij bolesti I obuhvaća karcinome bez zahvaćanja limfnih čvorova, stadiji bolesti II i III uključuju veće tumore uz mogućnost zahvaćanja i limfnih čvorova sredoprsja dok stadij IV označava bolest sa prisutnim udaljenim metastazama. TNM klasifikaciju i stadije bolesti karcinoma pluća prikazuju tablice 6. i 7.

Tablica 6. Oznake za primarni tumor, metastaze u regionalne limfne čvorove i udaljene metastaze prema ISS (International staging system) stupnjevanju

OZNAKE ZA PRIMARNI TUMOR, METASTAZE U REGIONALNE LIMFNE ČVOROVE I UDALJENE METASTAZE PREMA ISS (INTERNATIONAL STAGING SYSTEM) STUPNJEVANJU	
T	Primarni tumor
T0	Nema jasnog primarnog tumora
T1	Tumor ≤ 3 cm u najvećoj dimenziji okružen plućima ili visceralnom pleurom, bez bronhoskopski jasnog širenja proksimalno od lobarnog bronha
T1a	Tumor ≤ 2 cm
T1b	Tumor > 2 cm a ≤ 3 cm
T2	Tumor >3 cm a ≤ 7 cm u najvećoj dimenziji, ili tumor bilo koje veličine koji zahvaća visceralnu pleuru ili je udružen s atelektazom ili opstruktivnom pneumonijom koji se širi prema hilarnoj regiji ali ne zahvaća cijelokupno plućno krilo, tumor koji bronhoskopski proksimalno može biti unutar lobarnog bronha ili najmanje 2 cm distalno od karine.
T2a	Tumor > 3 cm a ≤ 5 cm
T2b	Tumor > 5 cm a ≤ 7 cm
T3	Tumor >7cm ili tumor bilo koje veličine s direktnim širenjem u stjenku prsnog koša (uključujući tumore gornjeg sulkusa), dijafragmu, medijastinalnu pleuru ili perikard bez zahvaćanja srca, velikih krvnih žila, traheje, jednjaka i kralješnice, ili tumor u glavnom bronhu unutar 2 cm od karine bez zahvaćenosti karine, ili pridružena atelektaza ili opstruktivni pneumonitis koji zahvaćaju cijelo pluće, te tumor sa zasebnim tumorskim nodusom u istom plućnom režnju
T4	Tumor bilo koje veličine koji zahvaća srce, velike krvne žile, traheju, jednjak, kralješnicu ili karinu ili tumor sa pristupom zasebnog tumorskog nodusa u ipsilateralnom plućnom režnju različitom od primarnog sjela tumora
N	Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
N0	Ne nalaze se metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
N1	Metastaze u ipsilateralne peribronhalne limfne čvorove ili u ipsilateralne limfne čvorove hilusa, ili oboje, uključujući direktno širenje
N2	Metastaze u ipsilateralne limfne čvorove medijastinuma ili u supkarinalne limfne čvorove
N3	Metastaze u kontralateralne medijastinalne, kontralateralne hilarne te ipsilateralne ili kontralateralne skalenske ili supraklavikularne limfne čvorove
M	Udaljene metastaze
M0	Nema udaljenih metastaza
M1	M1a Zasebni tumorski nodusi u kontralateralnim režnjevima, tumor s pleuralnim nodusima ili malignom pleuralnom diseminacijom
	M1b Udaljenje metastaze
Posebne oznake	
Tx, Nx, Mx	T, N, M status se ne može procijeniti
Tis	Karcinom in situ

Tablica 7. Stadiji karcinoma pluća prema TNM klasifikaciji 7. izdanje

Deskriptor	N0	N1	N2	N3
T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T3 (invazija)	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (nodus istog režnja)	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (ekstenzija)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (nodus ipsilateralnog plućnog krila)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a (maligni pleuralni izljev)	IV	IV	IV	IV
M1a (nodus kontralateralnog plućnog krila)	IV	IV	IV	IV
M1b (udaljene metastaze)	IV	IV	IV	IV

1.1.9. Procjena općeg stanja bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica

Nakon postavljanja dijagnoze i određivanja stadija karcinoma, prije donošenja plana liječenja, pluća izuzetno je važno procijeniti stanje bolesnika o kojem ovisi njegova mogućnost za liječenje pojedinim terapijskim postupcima, odnosno mogući potencijalni rizik ili korist od neke metode liječenja te prognoza preživljenja. Stoga se u svakodnevnom kliničkom radu primjenjuju različite bodovne skale kojima se procjenjuje opće stanje bolesnika, tzv. „performance status“ (PS). Pogoršanje općeg stanja bolesnika u najvećoj mjeri posljedica napredovanja zloćudne bolesti.

Procjena PSa je procjena aktualnog stupnja funkcije samog bolesnika i njegove mogućnosti za samostalno zbrinjavanje u svakodnevnom životu.

Skala performans statusa široko se koriste u kliničkoj praksi jer koreliraju s preživljenjem, odgovorom na liječenje, komorbiditetima te kvalitetom života bolesnika (38).

Najčešće korištene skale procjene performans statusa su Karnofsky skala te skala ECOG grupe, tzv. ECOG PS skala (39). Procjenu općeg stanja bolesnika obavlja liječnik ili istraživač u sklopu kliničkog ispitivanja. Stanje bolesnika ključan je čimbenik kvalitete života onkološkog bolesnika te od izuzetnog značaja u procjeni odabira opcije liječenja i stupnja uznapređovalosti onkološke bolesti i očekivanog trajanja života.

1.1.10. Liječenje karcinoma pluća ne-malih stanica

Kirurško liječenje, radioterapija i sistemsko liječenje su tri modaliteta liječenja koja se najčešće koriste u liječenju bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica. Ovi se modaliteti liječenja mogu koristiti zasebno ili kombinirano, ovisno o stadiju bolesti. Sistemsko liječenje koristi se u stadijima lokalno uznapredovale i diseminirane bolesti.

Kirurško liječenje

Za bolesnike s karcinomom pluća ne-malih stanica u stadiju I i II, kirurški zahvat predstavlja osnovu liječenja i pruža najveću vjerojatnost izlječenja (40).

Cjelokupni plan liječenja nakon provedene radiološke obrade potrebno je odrediti prije početka kirurškog liječenja. Osobito je važno procijeniti sposobnost bolesnika podnošanja operativnog zahvata odnosno, radi li se o bolesniku koji je zbog prisutnih komorbiditeta «medicinski inoperabilan». Kod karcinoma pluća stadija IIIA prije odluke o modalitetima liječenja potrebna je temeljita obrada zahvaćenosti medijastinalnih limfnih čvorova tumorom korištenjem radioloških i invazivnih postupaka određivanja stadija bolesti uključujući EBUS, medijastinoskopiju, torakoskopiju. Većina kliničara suglasna je da je operativni zahvat prikladan za bolesnike s negativnim preoperativnim limfnim čvorovima i nađenom jednom pozitivnom nodalnom stanicom manjom od 3cm tijekom torakotomije. Ukoliko se radi o N2 bolesti koja opsežnije zahvaća medijastinalne limfne čvorove prije samog operativnog zahvata preporučeno je započeti liječenje takozvanom neoadjuvantnom terapijom. Afirmirani oblici terapije koji se koriste u neoadjuvantnom modalitetu su kemoterapija i radioterapija. U polovici vodećih medicinskih centara u kliničkoj praksi u sklopu neoadjuvantnog liječenja koristi se samo kemoterapija dok se u drugoj polovici kliničkih centara aplicira kemoradioterapija (41). Međutim ne postoje znanstveni dokazi dodatne koristi od uključanja radioterapije u neoadjuvantno liječenje bolesnika s karcinomom pluća stadija IIIA (42).

Postoji suglasje da kirurško liječenje nije indicirano kod bolesnika s dokazanim širenjem maligne bolesti u više nodalnih stanica medijastinuma s čvorovima većim od 3cm, za te bolesnike optimalni način liječenja je kemoradioterapija.

Radioterapija

Radioterapija ima značajnu ulogu u liječenju karcinoma pluća ne malih stanica bilo kao konačna terapija ili u sklopu palijativnog liječenja. Ciljevi radioterapije je maksimalizirati kontrolu tumorskog rasta uz smanjenje toksičnosti liječenja.

Radioterapija u liječenju nemikrocelularnog karcinoma pluća obuhvaća sljedeće modalitete:

- 1) definitivna terapija lokalno uznapredovalog nemikrocelularnog karcinoma pluća, najčešće u kombinaciji s kemoterapijom;
- 2) definitivna terapija za rane stadije nemikrocelularnog karcinoma pluća kod kojih je kirurški zahvat kontraindiciran;
- 3) preoperativna ili postoperativna terapija za određene bolesnike koji su kirurški liječeni;
- 4) terapija lokalnih recidiva ili solitarnih metastaza;
- 5) palijativno liječenje bolesnika s diseminiranim nemikrocelularnim karcinomom pluća (43–49).

Jedan od oblika radioterapije jest i iradijacija mozga te stereotaksijska radiokirurgija kod postojanja metastaza mozga. Minimalni standard liječenja radioterapijom danas jest CT om planirana 3D konformalna radioterapija dok suvremene tehnologije poput 4D simulacije zračenja, radioterapije modularnog intenziteta, stereotaksijska ablativna radioterapija – SABR, te protonska terapija pružaju značajnu redukciju štetnih učinaka iradijacije okolnog tkiva i anatomskih struktura (50–54).

Sistemska liječenje

Obzirom da se u većine bolesnika s karcinomom pluća bolest dijagnosticira u uznapređovalom stadiju, osnova liječenja predstavlja palijativno sistemske liječenje s ciljem usporavanja napredovanja bolesti.

Izbor sistemske terapije zasniva se na histološkom tipu tumora ali i mogućem prisustvu mutacija receptora epidermalnog faktora rasta ili ALK translokacije.

Od 1980tih godina liječenje se zasniva na dvojnjoj kemoterapiji baziranoj na platini što je za većinu bolesnika i danas osnova liječenja koja donosi bolje preživljenje i kvalitetu života u odnosu na najbolje potporno liječenje (27). Tako se srednje preživljenje produžava sa 4,7 mjeseci uz simptomatsku terapiju na 7 do 11 mjeseci uz primijenjenu prvu liniju kemoterapijskog liječenja.

Početak 21. stoljeća otkrićem lijekova koji različito djeluju na pojedine tipove karcinoma pluća postala je izrazito važna njihova definicija prije započinjanja liječenja ali su otvorena vrata i istraživanjima uzroka zapažene različitosti odnosno tumorske specifičnosti. Prvi korak u specifičnom kreiranju terapije karcinoma pluća ostvaren je uvođenjem lijekova pemetreksed i bevacizumab u kliničku praksu.

Pemetreksed je antifolat koji se koristi u liječenju uznapređovalog NSCLC, a niz kliničkih ispitivanja dokazala su da dovodi do poboljšanja preživljenja u liječenju ne-skvamoznog NSCLC kao monoterapija ili u kombinaciji sa platinom (28). Razlika u djelotvornosti pemetrekseda između skvamoznog i ne-skvamoznog karcinoma pluća povezuje se sa visokom ekspresijom timidilat sintaze (TS) u stanicama skvamoznog NSCLC (55). Obzirom da su svi tumori ovisni o neoangiogenezi odnosno o stvaranju novih krvnih žila, nije iznenađujuće da su među prvom ciljanom terapijom koja je ispitivana za liječenje karcinoma pluća ne-malih stanica bili lijekovi usmjereni na faktor rasta vaskularnog endotela (VEGF). Uvođenjem inhibitora angiogeneze bevacizumaba (rekombinantnog humaniziranog monoklonskog

protutijela usmjerenog na VEGF) uz standardne kemoterapijske protokole srednje preživljenja bolesnika uz prvu liniju liječenja prvi puta premašuje granicu od godinu dana (29). Ova dva lijeka primjer su specifične terapije prema histološkom tipu NSCLC i njima je započela era prilagođavanja odnosno takozvanog “krojenja” terapije ovisno o tipu tumora.

Značajni korak naprijed u onkološkom liječenju postignut je identifikacijom genetskih promjena koje djeluju kao aktivatori tumora što je dovelo do razvoja lijekova koji djeluju kao njihovi inhibitori. Terapijsko ciljano djelovanje na specifične genetske mutacije donijelo je značajan napredak u liječenju malignih bolesti. Otkrićem aktivirajućih mutacija na tumorskim stanicama karcinoma pluća započela je novo razdoblje ciljane terapije i u liječenju neoplazmi pluća.

Dvije genetske alteracije za koje su dostupni specifični ciljani lijekovi u liječenju karcinoma pluća su mutacije receptora epidermalnog faktora rasta i translokacija gena ALK. Receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR – engl. Epidermal Growth Factor Receptor) je transmembranski receptor tirozin kinaze koji pripada Erb obitelji receptora. Zbog činjenice da je učestalo prisutna na stanicama karcinoma pluća ne-malih stanica, EGFR postaje interesantan kao terapijski cilj te dolazi do razvoja molekula inhibitora tirozin kinaze (TKI) receptora epidermalnog faktora rasta (56). Tijekom 2004. godine tri različite istraživačke skupine su pokazale da su EGFR TK mutacijske domene povezane s odgovorom bolesnika s NSCLC na gefitinib ili erlotinib (57,58). Somatske mutacije se češće zapažaju u bolesnika s kliničkim karakteristikama koje se povezuju s osjetljivosti na inhibitore tirozin kinaze, kao na primjer žene, histološki adenokarcinom, žuta rasa i nepušači.

Analizom tumorskog tkiva bolesnika sa značajnim kliničkim odgovorom identificirane su aktivirajuće mutacije intracelularne domene receptora epidermalnog faktora rasta.

Gotovo 90% mutacija nalazi se na 19 i na 21 eksonu EGFR gena. Ostale mutacije otkrivene su na eksonu 18 i 20 ali neke od njih nisu osjetljive na trenutno dostupne inhibitore tirozin

kinaze (59). Ove mutacije nalaze se u europskoj populaciji u 10 - 15% karcinoma pluća ne-malih stanica. Provedenim randomiziranim kliničkim ispitivanjima djelotvornosti EGFR TKI u prvoj liniji liječenja za uznapredovali NSCLC s pozitivnom EGFR mutacijom dokazano je da liječenje ovih bolesnika inhibitorom tirozin kinaze donosi značajno duže vrijeme do progresije bolesti u odnosu na liječenje standardnom dvojnomoj kemoterapijom (60). Kao rezultat ovih ispitivanja inhibitori tirozin kinaze (TKI od engl. tirozin-kinase inhibitors) postali su terapija izbora za bolesnike s uznapredovalim karcinomom pluća ne-malih stanica i pozitivnom mutacijom EGFR. U kliničkoj praksi danas prisutni su lijekovi gefitinib, erlotinib te afatinib. Korištenje inhibitora tirozin kinaze u liječenju ranijih stadija bolesti EGFR pozitivnog NSCLC nije donijelo sličan učinak kao kod uznapredovalih stadija bolesti te uporaba ovih lijekova u ovakvim slučajevima nije indicirana.

Unatoč dramatičnom odgovoru na liječenje kod bolesnika sa pozitivnom EGFR mutacijom, obično unutar godine dana dolazi do pojave rezistencije na liječenje i progresije bolesti. Najčešći mehanizam je pojava EGFR-T790M mutacije koja se javlja u više od 50% slučajeva stečene rezistencije na TKI; te amplifikacija c-met protoonkogenom (61,62). T790M mutacija ne interferira sa vezanjem TKI na EGFR ali obnavlja sposobnost receptora da ujedno veže i adenozin trifosfat u katalitičkoj domeni usprkos prisustvu TKI te ponovno pokrene signalnu kaskadu u tumorskoj stanici. Treća generacija inhibitora tirozin kinaze, lijek osimertinib, ireverzibilno inhibira tirozin kinazu receptora epidermalnog faktora rasta s prisutnim aktivirajućim mutacijama i mutacijom T790M te je krajem 2015. godine odobren u Sjedinjenim Američkim Državama a potom i u zemljama Europske Unije.

ALK gen odgovoran je za kinazu anaplastičnog limfoma (ALK); receptor koji pripada super-obitelji inzulinskih receptora (63). ALK je izražena u razvojnom neuralnom tkivu miševa te se smatra da ima ulogu u razvoju centralnog živčanog sustava. U odraslog čovjeka ekspresija ALK gena ograničena je na određena živčana tkiva, tanko crijevo, testise i nije normalno

prisutna u plućnom parenhimu. Unatrag posljednjeg desetljeća niz mehanizma koji dovode do aberantne aktivacije ALK je otkriven u različitim vrstama malignih bolesti (64). Promjena ALK gena druga je genska alteracija otkrivena u NSCLC koja je mogući cilj specifične terapije.

ALK gen nalazi se na 2 kromosomu. U većine NSCLC s promjenama na ALK genu dolazi do fuzije sa susjednim genom EML4 (engl. Echinoderm microtubule-associated protein-like 4) koji se također nalazi na 2. kromosomu. Rezultat je fuzionirani onkogen ALK-EML4 s izrazitim malignim potencijalom. U neselekcioniranoj populaciji bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica ova genska aberacija prisutna je od 1,5-6,7% (64). Postoje određene kliničke i patološke osobine koje su učestale u bolesnika s ALK pozitivnim karcinomom pluća ne-malih stanica. Kao i kod EGFR pozitivnih bolesnika, ALK pozitivni bolesnici su nepušači a karcinom je obično adenokarcinom po histološkom tipu. Prosječna dob ovih bolesnika je niža od dobi sveukupne populacije bolesnika s NSCLC. ALK pozitivni tumori jednako su prisutni u oba spola. Ova genetska aberacija uobičajeno isključuje prisustvo mutacija EGFR i Kras, međutim postoje izvještaji o postojanju obje mutacije u istih bolesnika te je razumno testiranje na obje genetske alteracije u bolesnika s NSCLC. ALK-EML4 fuzijski gen detektira se testom fluorescentne in situ hibridizacije (FISH-fest) te imunohistokemijskim metodama.

Kod tumora s pozitivnim EML4-ALK fuzijskim genom ciljanom terapijom ALK inhibitorima postiže se dramatični klinički odgovor. Uz lijek crizotinib koji je prvi odobren je za terapiju prethodno liječenih bolesnika s uznapredovalim NSCLC i pozitivnom ALK translokacijom u kliničkim ispitivanjima postignuta je stopa odgovora od 55%.

Osim navedenih genskih alteracija za koje postoji ciljana sistemska terapija intenzivno se provode istraživanja drugih genskih promjena kao potencijalnih «meta» ciljanog liječenja. To su ROS1, receptor tirozin kinaze, povezan s inzulinskom receptorskom obitelji, koji dijeli niz

osobina s ALK translokacijom i nalazi se u oko 2% karcinoma pluća ne-malih stanica, mutacija i amplifikacija MET receptora, mutacija RET receptora tirozin kinaze, alteracija HER2 gena, amplifikacija receptora faktora rasta fibroblasta (FGFR – od engl. Fibroblast Growth Factor Receptor) te mutacija receptora 2 diskoidinske domene (DDR2 – od engl. Discoidin Domain Containing Receptor 2). Ono što je važno naglasiti da ciljana sistemska terapija ne odgovara svakom bolesniku odnosno da postoje skupine bolesnika koji značajno bolje reagiraju na liječenje od drugih.

Nakon progresije bolesti uz liječenje sistemskom terapijom prve linije indicirano je liječenje nastaviti terapijom druge linije. Standardno liječenje druge linije u liječenju karcinoma pluća ne-malih stanica je monoterapija docetakselom za tumore bez prisutnih mutacija EGFR ili ALK dok se u svijetu za bolesnike s navedenim mutacijama kod razvoja rezistencije na ciljanu terapiju prve linije koriste ciljani inhibitori druge linije, osimertinib kod dokazane mutacije T790M te ceritinib ili alectinib kod razvoja rezistencije na ALK inhibitor crizotinib. Primjena druge standardne linije liječenja dovodi do daljnjeg produljenja preživljenja bolesnika u odnosu na najbolje potporno liječenje te se uz nju srednje preživljenje kreće 7 - 8 mjeseci.

Uz specifično onkološko liječenje karcinoma pluća, bolesnici s uznapredovalom malignom bolesti uobičajeno se liječe i najboljom potpornom terapijom. Potporno liječenje usmjereno je suzbijanju simptoma bolesti ili nuspojava specifičnog liječenja čime se utječe na poboljšanje kvalitete života bolesnika. Kvaliteta života od izuzetne je važnosti za ove bolesnike osobito uzevši u obzir činjenicu da se liječenjem u više linija citotoksičnih lijekova te primjenom ciljane terapije bolesnicima pruža višegodišnje preživljenje čak i kod uznapredovanog stadija bolesti.

1.2. Upala i karcinom pluća

Niz je dokaza korelacije sistemske upale i karcinogeneze, proliferacije tumora i njegove diseminacije. Smatra se da su sistemski nespecifični simptomi karcinoma poput kaheksije, gubitka tjelesne težine i anemije uzrokovani prisutnom upalom (65).

Mehanizam sistemske upale kod malignih bolesti rezultat je viška citokina trigeriranog od strane samog tumora ili kao dio obrambenog odgovora domaćina te upalne reakcije na nekrozu tumora ili oštećenje tkiva tumorskim stanicama (65,66). Postoje čvrsti dokazi međudjelovanja upale i patogeneze karcinoma koji ukazuju na važan promotorski učinak imunoloških stanica na progresiju malignih bolesti (67–70). Produkcijom niza bioaktivnih molekula kojima se stimulira rast, preživljenje tumorskih stanica, angiogeneza, invazija i diseminacija upalna reakcija može doprinijeti progresiji tumora te se smatra novim biljgom tumorske progresije (23,67–69,71). Upala povezana s karcinomom ima specifični citokinski potpis simultane imunostimulacije i imunosupresije s povišenim koncentracijama citokina inhibitornog faktora migracije makrofaga (engl. macrophage migration inhibitory factor - MIF), tumor nekrotizirajućeg faktora alfa (engl. tumor necrosis factor alpha - TNF α), interleukina 6, 8, 10, 18 (IL-6, IL-8, IL-10, IL-18) te transformirajućeg faktora rasta beta (engl. transforming growth factor β - TGF β) (72). Ovakav specifični citokinski uzorak ima i prognostički učinak te su povišene koncentracije IL-6 i IL-10 u serumu povezane s lošijom prognozom karcinoma dok su TNF α i IL-6 prepoznati kao glavni regulatori tumorom povezane upale i tumorogeneze (73–75).

C-reaktivni protein (CRP), protein je koji pripada pentraksinskoj proteinskoj porodici. Po sastavu je glikoprotein molekularne mase 110 kD, prema obliku prstenasti pentamer, čiju sintezu kodira gen na kratkom kraku kromosoma 1 (76).

CRP u plazmi sintetizira se gotovo isključivo u jetri od strane hepatocita, dominantno pod kontrolom citokina IL-6, iako su pronađena i druga mjesta sinteze i moguće sekrecije. Brojni

čimbenici utječu na vrijednosti CRP-a u plazmi poput fizičkog napora, starosti, trudnoće, pušenja, hiperkolesterolemije ili uzimanja oralnih kontraceptiva (76).

CRP najpoznatiji je protein akutne faze. Odgovor akutne faze uključuje nespecifičan fiziološki i biokemijski odgovor na oštećenja tkiva, infekcije, upale i maligne neoplazme u kojem sudjeluje barem 40 proteina plazme koje definiramo kao proteine akutne faze a uključuje koagulacijske proteine, faktore komplementa, antiproteaze i transportne proteine. Kada je otpušten u sistemsku cirkulaciju, CRP može pojačati produkciju drugih upalnih citokina, aktivirati sustav komplementa, promovirati korištenje LDL od strane makrofaga, ubrzati adheziju leukocita za vaskularni endotel (ulaziti u interakciju sa endotelnim stanicama u stimulaciji produkcije IL-6 i ET-1) i na taj način pojednostaviti upalnu kaskadu.

C-reaktivni protein osjetljiv je marker sistemske upale, te postoji čitav niz studija koje su analizirale ulogu CRP-a u bolestima u kojima sistemska upala igra važnu ulogu kao što su KVB, šećerna bolest, hipertenzija, te maligne bolesti.

Obzirom na jaku povezanost razine IL-6 i produkcije C-reaktivnog proteina (CRP) u jetri, isti se može koristiti i kao indirektni marker tumorske aktivnosti (76,77). Povišena vrijednost CRPa prepoznata je kao ominozni prognostički faktor u različitim malignim bolestima uključujući karcinom pluća (78–86).

Interferiranje tumora s upalnim odgovorom organizma ali i kaskadom koagulacije te induciranim promjenama potiče vlastitu proliferaciju, rast, migraciju odnosno rezultira povećanjem agresivnosti tumora (70).

1.3. Koagulacija i karcinom pluća

Duže od jednog stoljeća proučava se odnos koagulacijskih parametara i malignih bolesti. Među brojnim humoralnim čimbenicima nastalim u interakciji tumora i domaćina IL-6, IL-1 te faktor stimulacije makrofaga najznačajnije su povezani sa patofiziološkim mehanizmima nastanka trombocitoze i porasta razine fibrinogena u bolesnika s malignom bolesti što upućuje na kompleksni odnos između lučenja citokina povezanog s karcinomom i upalnih i koagulacijskih procesa. Povišena razina trombocita, često je povezana s malignim bolestima poput karcinoma pankreasa, želuca, kolona, a često se zapaža i kod primarnog karcinoma pluća, te je neovisni prognostički faktor preživljenja (87–90). Kod bolesnika s karcinomom pluća frekvencija trombocitoze i aktivacije koagulacijskog sustava varira od 4,5 – 41% (91). Zapaženo je da povišene vrijednosti D-dimera također upućuju na progresiju maligne bolesti i lošu prognozu kod karcinoma pluća, dojke, jednjaka, želuca ili debelog crijeva i može koristiti kao dobar prediktor preživljenja ili progresije tumora (92–94).

Fibrinogen koji se sintetizira u jetri, jedan je od važnih koagulacijskih parametara koji se tijekom koagulacijske kaskade pomoću trombina konvertira u fibrin. Kompleksni je solubilni glikoprotein, građen od dva identična molekularna dijela, od kojih se svaki sastoji od tri različite podjedinice polipeptida označene kao alfa, beta i gama lanac i koje su međusobno povezane multiplim disulfidnim mostovima. Alfa, beta i gama polipeptidni lanci fibrinogena kodirani su od strane tri različita gena smještena na kromosomu 4 (q23-32). Prvenstveno se sintetizira u jetri, a tek manjim dijelom u megakariocitima. Produkcija fibrinogena moguća je i od strane epitela u plućima i crijevu kao odgovor na upalni poticaj. Na produkciju fibrinogena utječu brojni citokini kao i drugi čimbenici, pa tako pušenje, pretilost, proces starenja te lučenje interleukina-1, interleukina-6 i TNF- α potiče, dok konzumiranje alkohola, redovita umjerena fizička aktivnost, interleukin-4, -10 i -13 kao i vitamin E koče sintezu fibrinogena.

Fibrinogen obično funkcionira i kao protein akutne faze sa normalnom koncentracijom u plazmi od 2-4 g/L dok se porast razine fibrinogena uočava u sklopu odgovora na cijeljenje rane, infekciju, upalu ili stvaranje tumorske strome (95,96). Unatrag posljednjeg desetljeća prepoznat je i kao nezavisni prognostički parametar u karcinomu pluća kao i karcinomu gušterače, jednjaka, želuca, debelog crijeva, ginekoloških neoplazmi i karcinoma bubrega. (97–104)

U recentnim kliničkim istraživanjima uočena je povezanost razine fibrinogena u plazmi i odgovora na terapiju kod liječenja karcinoma pluća malih stanica (105,106).

Povišena razina fibrinogena indikativna je kao faktor koagulacije ali također i kao reaktant akutne faze koji je značajno povišen kao odgovor na infekciju ili drugo upalno zbivanje u organizmu. Smatra se da ključna uloga u indukciji sinteze fibrinogena ima povišena razina IL-6 koji stimulira hepatocite na njegovu sintezu (107,108).

Povišena razina fibrinogena signifikantno je povezana s reduciranom razinom hemoglobina što upućuje da hipoksija može utjecati na porast razine fibrinogena. Stoga možemo zaključiti da je regulacija sinteze fibrinogena tijekom prisutnog upalnog procesa u organizmu izuzetno složena.

Svi navedeni segmenti utjecaja tumora na koagulacijsku kaskadu dio su kompleksnih mehanizama povećanja tumorske agresivnosti i sposobnosti preživljenja tumorskih stanica.

1.4. Prognostički i prediktivni čimbenici kod karcinoma pluća ne-malih stanica

Obzirom na visok stupanj heterogenosti tijekom malignih bolesti kao i odgovora na liječenje, radi optimalnog izbora strategije liječenja postoji potreba za grupiranjem bolesnika prema očekivanom ishodu i odgovoru na terapiju, što je glavna zadaća prognostičkih i prediktivnih markera.

Prognostički čimbenici obuhvaćaju one karakteristike bolesnika i tumora koje definiraju tijek bolesti neovisno o terapijskom pristupu, te imaju za cilj objektivnu procjenu ishoda bolesnika (poput vjerojatnosti izlječenja ili rekurencije bolesti nakon standardnog liječenja). Korisni su u selekciji bolesnika za pojedinu vrstu liječenja ali ne mogu direktno predvidjeti odgovor na liječenje.

S druge strane, prediktivni čimbenici su oni koji identificiraju subpopulacije bolesnika koji će bolje ili lošije odgovoriti na odabranu vrstu liječenja. Njihov je cilj objektivno procijeniti vjerojatnost koristi od specifične kliničke intervencije ili različite ishode pojedinih intervencija poput toksičnosti (109).

Karcinom pluća ne-malih stanica maligna je bolest heterogene prirode i biologije sa širokom varijabilnosti prognoze i predikcije odgovora na liječenje. Radi boljeg izbora optimalnog liječenja koristi se niz prognostičkih i prediktivnih čimbenika. Brojna ispitivanja u ovom području fokusiraju se na kliničke karakteristike tumora ili domaćina. (97,110,111)

Stadij bolesti prema TNM klasifikaciji se pokazao kao najsnažniji prognostički marker za predviđanje stope preživljenja kod bolesnika s karcinomom pluća ne malih stanica (37).

Sljedeći važan prognostički marker jest performans status. Dodatni čimbenici koji se mogu koristiti radi preciznije prognoze tijekom bolesti i indikativni su za bolje sveukupno preživljenje uz performans status su ženski spol te dob bolesnika ispod 70 godina starosti (38). Niz laboratorijskih parametara poput serumske razine laktat dehidrogenaze (LDH) je

identificirano kao relevantan prognostički čimbenik a rastom razumijevanja stanične i molekularne biologije karcinoma pluća definirano je niz novih prognostičkih markera (111,112). Brojni markeri koji imaju određeni prognostički značaj ne koriste se u standardnoj kliničkoj praksi. To su markeri određenih histoloških svojstava tumora, kliničkih biokemijskih ili serumskih tumorskih markera, markeri tumorske proliferacije, markeri stanične adhezije, drugi molekularni biološki markeri uključujući markere staničnog rasta (ras onkogen, EGFR, erb-b2, faktor rasta hepatocita), regulatori metastatske kaskade (tkivni polipeptidni antigen TPA, ciklin D1, katepsin), regulatori apoptoze (p53, bcl-2) i drugi (113,114). Određeni markeri uz prognostičko imaju i svojstvo prediktivnih čimbenika. Čimbenici poput stadija bolesti, gubitka tjelesne težine i performans statusa najčešće su korišteni i kao prediktivni indikatori medijana preživljenja nakon sistemskog liječenja. Utvrđeno je da kod bolesnika bez sistemskih manifestacija maligne bolesti, primjena kemoterapije dovodi do značajno boljeg medijana preživljenja u usporedbi s najboljom potpornom terapijom (115). U novije vrijeme prepoznat je i značaj molekularnih promjena u ključnim signalnim putevima onkogeneze koje imaju prognostičku, a određene i prediktivnu vrijednost kod primjene kemoterapije i sveukupnog preživljenja (109). Obzirom na snažan utjecaj na kliničku praksu ovo se znanstveno područje izuzetno brzo razvija. Intenzivna znanstvena aktivnost u ovom području i činjenica da je u posljednjem desetljeću identificirano više od 150 prognostičkih markera za bolesnike s karcinomom pluća znak je potrebe za jasnim prediktorima odgovora na odabran modalitet liječenja. S druge strane još uvijek nije definiran precizni prognostički i prediktivni alat procjene koristi od planiranog modaliteta liječenja za većinu bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća ne-malih stanica.

Najvažniji prognostički i prediktivni čimbenici za bolesnike s karcinomom pluća ne-malih stanica prikazani su u tablici 8.

Tablica 8. Prognostički i prediktivni čimbenici za bolesnike s karcinomom pluća ne-malih stanica.

Prognostički i prediktivni faktori	
<i>Povezani uz osobine tumora</i>	<i>Povezani uz osobine bolesnika</i>
Tip tumora	Gubitak tjelesne mase
Stadij bolesti	Performans status
Molekularna patologija tumora	Dob
Biomarkeri - prisustvo mutacija	Komorbidity
Postojanje metastaza u središnjem živčanom sustavu	
Sindrom gornje šuplje vene	

2. Hipoteza

Razina reaktanata upale kod bolesnika s lokalno uznapredovalim i metastatskim karcinomom pluća ne-malih stanica prije započinjanja kemoterapije prediktivni je faktor odgovora na liječenje

3. Ciljevi rada

3.1. Opći cilj

Glavni cilj ovog rada je utvrditi postoji li razlika u odgovoru na kemoterapijsko liječenje između bolesnika s normalnim i patološki promijenjenim vrijednostima sljedećih parametara: CRP, leukociti, fibrinogen, hemoglobin.

3.2. Specifični ciljevi

Dodatni ciljevi ispitivanja je utvrditi postoje li razlike u odgovoru na kemoterapiju između postojećih tipova karcinoma pluća ne malih stanica, te postoje li razlike u odgovoru na kemoterapiju između bolesnika mlađih i starijih od 70 godina.

Također cilj ovog istraživanja je odrediti doprinos vrijednosti nespecifičnih laboratorijskih parametara predikciji ishoda liječenja.

Dobiveni rezultati pridonijet će razumijevanju povezanosti upale i tumorske proliferacije, definiranju nespecifičnih laboratorijskih parametara koji se mogu koristiti kao surogat mjerilo aktivnosti tumora te kao prediktori prognoze tijekom bolesti te otkrivanju razlika u odgovoru na kemoterapiju ovisno o životnoj dobi bolesnika.

4. Ispitanici, materijali i metode

4.1. Nacrt istraživanja i prikupljanje uzoraka

Ovo primijenjeno, opservacijsko istraživanje prema formalnom ustroju bilo je retrospektivna kohortna studija. Provedena je u Zavodu za tumore pluća Klinike za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb u razdoblju od 1.1.2011. do 31.12.2011. godine. Protokol istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Klinike za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb. Svi sudionici potvrdili su svoju privolu na sudjelovanje potpisom informiranog pristanka. Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom Svjetske zdravstvene organizacije.

4.2. Ispitanici

Ciljanu populaciju činili su odrasli bolesnici oba spola s karcinomom pluća ne-malih stanica, stadija bolesti IIIB i IV, koji su započeli s kemoterapijom prve linije.

4.3. Kriteriji za uključivanje

Primijenjeni su sljedeći kriteriji za uključivanje ispitanika:

- 1) Dijagnosticiran rak pluća ne-malih stanica stadija IIIB i IV
- 2) Primljen 1. ciklus kemoterapije

4.4. Kriteriji za neuključivanje

Za neuključivanje bolesnika primijenjeni su sljedeći kriteriji:

- 1) Metastaze u CNS
- 2) Bubrežna insuficijencija radi koje je bila kontraindicirana kemoterapije
- 3) ECOG performance status 3 i 4

- 4) Nepostojanje podataka o laboratorijskim parametrima.

4.5. Kriteriji isključivanja

Nisu primijenjeni kriteriji isključivanja.

4.6. Definicije odgovora na liječenje

Dokumentirali smo vrijeme početka liječenja kemoterapijom te radiološki odgovor na kemoterapiju prve linije prilikom reevaluacije bolesti. Odgovor na kemoterapiju bio je definiran kao radiološki odgovor na kemoterapiju prilikom reevaluacije bolesti nakon provedene prve linije kemoterapije i klasificiran u sljedeće skupine: kompletna regresija – CR, parcijalna regresija – PR, stabilna bolest – SD i progresija bolesti – PD. Prema odgovoru na kemoterapiju ispitanici su podijeljeni u dvije skupine – skupinu bolesnika s progresijom bolesti kod reevaluacije i skupinu bolesnika s kontrolom bolesti (engl. disease control - DC) koja je obuhvaćala bolesnike sa stabilnom bolesti, parcijalnom ili kompletnom regresijom nakon provedene kemoterapije. Također je izračunato vrijeme do progresije bolesti koje smo definirali kao vrijeme od početka liječenja do progresije bolesti nakon prve linije kemoterapije te ukupno vrijeme do završetka liječenja kemoterapijom definirano kao vrijeme od početka liječenja do završetka liječenja kemoterapijom.

Neovisne varijable

Laboratorijski parametri prije započinjanja kemoterapije: broj leukocita - unutar ili izvan referentnog raspona (L: 3,4-9,7 x10⁹/L), hemoglobin - unutar ili izvan referentnog raspona (Hgb: m: 138-175 g/L; ž: 119-157 g/L), CRP – ispod ili iznad 5 mg/L te fibrinogen unutar ili izvan referentnog raspona (fibrinogen 1,8-4,1g/L). Analizirani su laboratorijski nalazi koji su dobiveni najviše 14 dana prije započinjanja kemoterapije. Svi laboratorijski parametri

analizirani su standardnim preporučenim laboratorijskim metodama te prema pravilima dobre laboratorijske prakse.

Varijable čiji smo učinak statistički kontrolirali („zbunjujuće varijable“)

Demografski i klinički podaci: dob, spol, tip karcinoma ne-malih stanica, stadij bolesti, vrsta kemoterapije.

4.7. Obrada podataka i zaštita identiteta ispitanika

Razina statističke značajnosti određena je kod $p < 0,05$ te su u svim slučajevima korišteni dvosmjerni (engl. two-tailed) testovi statističke značajnosti. Normalnost raspodjela kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro-Wilk testom te ukoliko raspodjele rezultata nisu statistički značajno odstupale od normalne raspodjele aritmetička sredina i standardna devijacija korištene su kao mjere centralne tendencije i raspršenja, dok su u slučaju statistički značajnog odstupanja raspodjela od normalnosti korišteni medijan i interkvartilni raspon. Provjera hipoteze o neovisnoj prediktivnoj vrijednosti reaktanata upale za odgovor na liječenje napravljena je multivarijatnom, binarnom, logističkom regresijom. Kao standardiziranu mjeru veličine učinka dali smo omjere izgleda (OR) i njihove 95%-tne intervale pouzdanosti. U prvom koraku smo napravili seriju univarijatnih binarnih logističkih regresija kako bismo uz reaktante upale odabrali potencijalno zbunjuće varijable čiji smo utjecaj željeli kontrolirati. Kao kriterij za uključivanje varijabli u multivarijatnu analizu odredili smo statističku značajnost njihove pozvezanosti s ciljanim ishodom od $p < 0,25$ (Hosmer, D. W., & Lemeshow, S. (2000). Applied logistic regression (2nd edition). New York: John Wiley & Sons, Inc.). U drugom koraku sve su tako odabrane varijable uz sve reaktante upale uključene u multivarijatni model. Da bismo kontrolirali učinak sustavnih razlika kod sudionika izgubljenih za praćenje prije reevaluacije bolesti u multivarijatni model

uključili smo i sve varijable prema kojima su se inicijalno razlikovali sudionici koji će kasnije biti izgubljeni za praćenje od onih za koje ćemo imati podatke o reevaluaciji. Moderatorski učinak fibrinogena na povezanost C-reaktivnog proteina s preživljenjem bez progresije analiziran je u programu „Process“, verzija 2,12 Andrew F. Hayes, The Ohio State University, 2014. Vrijednosti fibrinogena kod kojih je povezanost CRP i ishoda bila statistički značajna određena je pomoću Johnson-Neyman tehnike kako je implementirana u „Process-u“. Vjerojatnost preživljenja bez progresije bolesti izračunata je iz omjera izgleda pomoću formule: $vjerojatnost = \frac{\text{omjer izgleda}}{1 + \text{omjer izgleda}}$. Vrijeme do progresije bolesti i ukupno preživljenje analizirane su i Kaplan-Meierovim krivuljama, a razlike u vremenu do progresije bolesti s obzirom na inicijalne vrijednosti laboratorijskih parametara Coxovom regresijom. Statistička analiza podataka napravljena je u programima R, verzija 3.0.1 (R Development Core Team), NCSS 10 Statistical Software (2015). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/ncss te MedCalc Statistical Software version 15.6.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2015).

5. REZULTATI

5.1. Sudionici

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 170 sudionika, od čega je bilo 127 (74,7%) muškaraca i 43 (25,3%) žena, medijana (interkvartilnog raspona) dobi 64 (57-70) godina (Tablica 9).

Tablica 9. Sudionici prema demografskim i kliničkim karakteristikama

	n (%)
Spol	
muški	127 (74,7)
ženski	43 (25,3)
ukupno	170 (100,0)
Dob u godinama, medijan (IQR)	64 (57-70)
Dob kod postavljanja dijagnoze	
do 60	57 (33,5)
60 - 64	34 (20,0)
65 - 69	27 (15,9)
70 - 74	28 (16,5)
75 i više	24 (14,1)
ukupno	170 (100,0)
Stadij bolesti kod postavljanja dijagnoze	
IIIB	69 (40,6)
IV	101 (59,4)
ukupno	170 (100,0)
Histološki tip	
karcinom pločastih stanica	65 (38,2)
adenokarcinom	70 (41,2)
karcinom velikih stanica	3 (1,8)
NSCLC - NOS	32 (18,8)
ukupno	170 (100,0)

IQR = interkvartilni raspon

Budući da je u slučaju CRP-a i leukocita Kolmogorov-Smirnov test indicirao statistički značajno odstupanje raspodjela od normalnih, kao mjere centralne tendencije i raspršenja korišteni su medijan i interkvartilni raspon (Tablica 10).

Tablica 10. Sudionici s obzirom na izvorne vrijednosti laboratorijskih parametara izmjerenih pri prvoj posjeti

	\bar{x} (SD)
CRP*	25,7 (8,2-64,3)
Fibrinogen	5,7 (1,80)
Leukociti*	9,2 (7,8-11,8)
Neutrofil	70,6 (11,08)
Hemoglobin	130,2 (15,86)

\bar{x} = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija

*Medijan (interkvartilni raspon)

Tablica 11. Sudionici s obzirom na referentne vrijednosti laboratorijskih parametara izmjerenih pri prvoj posjeti

	n (%)
CRP	
normalna razina (<5.0)	26 (16,5)
povišena razina (>=5.0)	132 (83,5)
ukupno	158 (100,0)
Fibrinogen	
normalna razina (1.8-4.1)	23 (22,5)
povišena razina (>4.1)	79 (77,5)
ukupno	102 (100,0)
Leukociti	
normalna razina (3.4-9.7)	96 (59,6)
povišena razina (>9.7)	65 (40,4)
ukupno	161 (100,0)
Neutrofili	
snižena razina (<44%)	2 (1,3)
normalna razina (44%-72%)	87 (56,1)
povišena razina (>72%)	66 (42,6)
ukupno	155 (100,0)
Hemoglobin	
normalna razina (m: 138-175; ž: 119-157)	72 (44,7)
snižena razina (m: <138; ž: <119)	89 (55,3)
ukupno	161 (100,0)

Kad je riječ o broju apliciranih ciklusa prve linije kemoterapije, Kolmogorov-Smirnov test je indicirao statistički značajno odstupanje raspodjele od normalne, stoga su kao mjere centralne tendencije i raspršenja korišteni medijan i interkvartilni raspon. Medijan (interkvartilni raspon) broja apliciranih ciklusa iznosio je 4 (3-4) (Tablica 12).

Raspodjela mjeseci proteklih do progresije bolesti je također statistički značajno odstupala od normalne raspodjele, stoga su medijan i interkvartilni raspon korišteni kao mjere centralne tendencije i raspršenja. Medijan (interkvartilni raspon) mjeseci proteklih do progresije bolesti iznosio je 5 (3-7) mjeseci.

Tablica 12. Sudionici prema terapiji i odgovoru na nju

	n (%)
Protokol kemoterapije 1. linije	
GP	40 23,5
PE	39 22,9
PC	58 34,1
ostali	33 19,4
Antibiotik	
ne	133 (91,7)
da	12 (8,3)
ukupno	145 (100,0)
RDG odgovor kod reevaluacije	
PR	32 (18,9)
SD	52 (30,8)
izgubljeni za praćenje	28 (16,6)
progresija	57 (33,7)
ukupno	169 (100,0)

Usporedba sudionika s obzirom na to jesu li praćeni do reevaluacije

Aritmetička sredina (standardna devijacija) dobi sudionika koji su praćeni do reevaluacije iznosila je 63,1 (8,81), a u skupini onih koji nisu bili praćeni do reevaluacije iznosila je 66,8 (9,78).

Tablica 13. Praćeni do reevaluacije s obzirom na demografske i kliničke karakteristike

	Da	Ne	Ukupno
	n (%)	n (%)	n (%)
Spol			
muški	105 (83,3)	21 (16,7)	126 (100,0)
ženski	36 (83,7)	7 (16,3)	43 (100,0)
Dob kod postavljanja dijagnoze			
do 60	51 (89,5)	6 (10,5)	57 (100,0)
60 - 64	30 (88,2)	4 (11,8)	34 (100,0)
65 - 69	21 (77,8)	6 (22,2)	27 (100,0)
70 - 74	23 (85,2)	4 (14,8)	27 (100,0)
75 i više	16 (66,7)	8 (33,3)	24 (100,0)
Stadij bolesti kod postavljanja dijagnoze			
IIIB	60 (87,0)	9 (13,0)	69 (100,0)
IV	81 (81,0)	19 (19,0)	100 (100,0)
Histološki tip			
karcinom pločastih stanica	54 (83,1)	11 (16,9)	65 (100,0)
adenokarcinom	60 (87,0)	9 (13,0)	69 (100,0)
karcinom velikih stanica	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100,0)
NSCLC - NOS	25 (78,1)	7 (21,9)	32 (100,0)

Tablica 14. Praćeni do reevaluacije s obzirom na izvorne vrijednosti laboratorijskih parametara izmjerenih pri prvoj posjeti

	Da \bar{x} (SD)	Ne \bar{x} (SD)
CRP*	21,6 (6,9-55,7)	58,8 (23,5-82,8)
Fibrinogen	5,7 (1,81)	5,8 (1,79)
Leukociti*	9,1 (7,6-11,5)	9,4 (8,3-12,1)
Neutrofili	69,8 (11,34)	75,0 (8,39)
Hemoglobin	131,4 (15,12)	125,1 (18,56)

\bar{x} = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija

*Medijan (interkvartilni raspon)

Tablica 15. Praćeni do reevaluacije s obzirom na referentne vrijednosti laboratorijskih parametara izmjerenih pri prvoj posjeti

	Da n (%)	Ne n (%)	Ukupno n (%)
CRP			
normalna razina	25 (96,2)	1 (3,8)	26 (100,0)
povišena razina	106 (80,9)	25 (19,1)	131 (100,0)
Fibrinogen			
normalna razina	19 (82,6)	4 (17,4)	23 (100,0)
povišena razina	63 (79,7)	16 (20,3)	79 (100,0)
Leukociti			
normalna razina	79 (82,3)	17 (17,7)	96 (100,0)
povišena razina	53 (82,8)	11 (17,2)	64 (100,0)
Neutrofili			
snižena razina	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)
normalna razina	72 (83,7)	14 (16,3)	86 (100,0)
povišena razina	52 (78,8)	14 (21,2)	66 (100,0)
Hemoglobin			
normalna razina	63 (87,5)	9 (12,5)	72 (100,0)
snižena razina	69 (78,4)	19 (21,6)	88 (100,0)

Medijan (interkvartilni raspon) broja apliciranih ciklusa prve linije kemoterapije u skupini sudionika koji su praćeni do reevaluacije iznosio je 4,0 (4,0-4,0), dok je u skupini sudionika koji nisu praćeni do reevaluacije iznosio 2,0 (1,0-2,5).

Tablica 16. Praćeni do reevaluacije s obzirom na terapiju

	Da n (%)	Ne n (%)	Ukupno n (%)
Protokol kemoterapije 1. linije			
GP	36 (90,0)	4 (10,0)	40 (100,0)
PC	40 (90,9)	4 (9,1)	44 (100,0)
PE	34 (87,2)	5 (12,8)	39 (100,0)
ostali	31 (70,5)	13 (29,5)	44 (100,0)
Antibiotik			
ne	124 (93,2)	9 (6,8)	133 (100,0)
da	11 (91,7)	1 (8,3)	12 (100,0)

5.2. Dobne razlike u broju apliciranih ciklusa prve linije kemoterapije

Budući da je Shapiro-Wilk test u svim skupinama indicirao statistički značajno odstupanje raspodjele broja apliciranih ciklusa prve linije kemoterapije od normalne raspodjele, medijan i interkvartilni raspon korišteni su kao mjere centralne tendencije i raspršenja, a skupine su međusobno uspoređene neparametrijskim testovima (Tablica 17). Kruskal-Wallisovim testom utvrđena je statistički značajna razlika u broju apliciranih ciklusa prve linije kemoterapije s obzirom na dob ($\chi^2=11,97$; $df=4$; $p=0,018$; $\eta^2=0,08$), stoga su dobne skupine dodatno međusobno uspoređene serijom Mann-Whitneyevih testova s Bonferronijevom korekcijom razine statističke značajnosti. Skupina sudionika mlađih od 60 godina nije se statistički značajno razlikovala u broju apliciranih ciklusa kemoterapije od skupine u dobi od 60 do 64 godine (Mann-Whitney $U=659,5$; Bonferroni korigirani $p>0,999$), od skupine u dobi

od 65 do 69 godina (Mann-Whitney $U=577,0$; Bonferroni korigirani $p>0,999$), one u dobi od 70 do 74 godine (Mann-Whitney $U=576,0$; Bonferroni korigirani $p>0,999$), niti od one od 75 i više godina (Mann-Whitney $U=391,0$; Bonferroni korigirani $p=0,350$). Skupina sudionika u dobi od 60 do 64 godine nije se statistički značajno razlikovala od skupine u dobi od 65 do 69 godina (Mann-Whitney $U=256,5$; Bonferroni korigirani $p=0,270$), niti od one u dobi od 70 do 74 godine (Mann-Whitney $U=248,0$; Bonferroni korigirani $p=0,240$). Međutim, broj apliciranih ciklusa u skupini od 60 do 64 godine bio je statistički značajno veći od broja apliciranih ciklusa u skupini u dobi od 75 i više godina (Mann-Whitney $U=162,0$; Bonferroni korigirani $p=0,005$; AUC=0,26). Broj apliciranih ciklusa u skupini u dobi od 65 do 69 godina nije se statistički značajno razlikovao od broja ciklusa u skupini u dobi od 70 do 74 godine (Mann-Whitney $U=287,5$; Bonferroni korigirani $p>0,999$), niti od broja ciklusa u skupini u dobi od 75 i više godina (Mann-Whitney $U=213,5$; Bonferroni korigirani $p>0,999$). Također, između skupine u dobi od 70 do 74 godine te one u dobi od 75 i više godina nije utvrđena statistički značajna razlika u broju apliciranih ciklusa prve linije kemoterapije (Mann-Whitney $U=188,5$; Bonferroni korigirani $p>0,999$). Kad je riječ o dobi kao kontinuiranoj varijabli, nije utvrđena statistički značajna povezanost između dobi i broja apliciranih ciklusa prve linije kemoterapije (Spearman $r=-0,13$; $p=0,114$).

Tablica 17. Broj apliciranih ciklusa prve linije kemoterapije s obzirom na dobnu skupinu

	Medijan (IQR)	P; učinak
Do 60	4,0 (3,0-4,5)	0,018; 0,08
60 - 64	4,0 (4,0-5,0)	
65 - 69	4,0 (2,5-4,0)	
70 - 74	4,0 (3,0-4,0)	
75 i više	4,0 (2,0-4,0)	

IQR = interkvartilni raspon; P = razina statističke značajnosti, rezultat Kruskal-Wallisovog testa; učinak = standardizirana mjera veličine učinka; $\eta^2 = \chi^2/(n-1)$, pri čemu je χ^2 rezultat Kruskal-Wallisovog testa

5.3. Čimbenici rizika za progresiju bolesti nakon kemoterapije

Demografske i kliničke karakteristike

Univarijantnom analizom utvrđeno je da su sudionici sa stadijem bolesti IV imali 2,82 puta veće izgleda za progresiju bolesti kao odgovor na kemoterapiju u odnosu na sudionike sa IIIB stadijem bolesti (OR=2,82; 95% CI: 1,37-5,79) (Tablica 18).

Tablica 18. Odgovor na kemoterapiju s obzirom na demografske i kliničke karakteristike

	Progresija n (%)	Pozitivan odgovor n (%)	Ukupno n (%)	Univarijantno OR (95% CI)	P
Spol					
ženski	13 (36,1)	23 (63,9)	36 (100,0)	1	0,541
muški	44 (41,9)	61 (58,1)	105 (100,0)	1,28 (0,58-2,79)	
Dob*	61,7 (9,78)	64,1 (7,99)		0,97 (0,93-1,01)	0,102
Dob					
do 60	25 (49,0)	26 (51,0)	51 (100,0)	1	
60 - 64	11 (36,7)	19 (63,3)	30 (100,0)	0,60 (0,24-1,52)	0,282
65 - 69	8 (38,1)	13 (61,9)	21 (100,0)	0,64 (0,23-1,81)	0,399
70 - 74	7 (30,4)	16 (69,6)	23 (100,0)	0,46 (0,16-1,29)	0,139
75 i više	6 (37,5)	10 (62,5)	16 (100,0)	0,62 (0,20-1,97)	0,422
Stadij bolesti					
IIIB	16 (26,7)	44 (73,3)	60 (100,0)	1	
IV	41 (50,6)	40 (49,4)	81 (100,0)	2,82 (1,37-5,79)	0,005
Histološki tip					
karcinom pločastih stanica	21 (38,9)	33 (61,1)	54 (100,0)	1	
adenokarcinom	24 (40,0)	36 (60,0)	60 (100,0)	1,05 (0,49-2,22)	0,904
NSCLC - NOS	12 (48,0)	13 (52,0)	25 (100,0)	1,45 (0,56-3,78)	0,446
karcinom velikih stanica	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	- -	

OR = univarijantni omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti za omjer izgleda; P = razina statističke značajnosti

*Aritmetičke sredina (standardna devijacija)

Laboratorijski parametri

Univarijatnom analizom na izvornim, negrupiranim vrijednostima laboratorijskih parametara utvrđeno je da je jedinični porast leukocita povećavao izgleda za progresiju bolesti kao odgovor na kemoterapiju za 9% (OR=1,09; 95% CI: 1,001-1,19) (Tablica 19). Povezanost izvornih, negrupiranih vrijednosti preostalih laboratorijskih parametara (CRP, fibrinogen, neutrofili, hemoglobin) nisu bile statistički značajno povezane s progresijom bolesti.

Tablica 19. Odgovor na kemoterapiju s obzirom na izvorne vrijednosti laboratorijskih parametara

	Progresija	Pozitivan odgovor	Univarijatno	
	\bar{x} (SD)	\bar{x} (SD)	OR (95% CI)	P
CRP*	30,0 (11,6-60,7)	13,8 (5,1-51,6)	1,00 (0,99-1,01)	0,989
Fibrinogen	5,9 (1,63)	5,6 (1,93)	1,10 (0,86-1,41)	0,439
Leukociti*	9,8 (8,5-12,0)	8,5 (6,4-10,7)	1,09 (1,001-1,19)	0,046
Neutrofili*	71,2 (65,2-78,2)	68,5 (62,0-75,4)	1,01 (0,98-1,04)	0,673
Hemoglobin	131,7 (13,33)	131,1 (16,32)	1,00 (0,98-1,03)	0,833

\bar{x} = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; OR = univarijatni omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti za omjer izgleda; P = razina statističke značajnosti

*Medijan (interkvartilni raspon)

Vrijednosti fibrinogena grupirane u normalne i povišene, bile su na rubu statističke značajnosti (Tablica 20).

Tablica 20. Odgovor na kemoterapiju s obzirom na referentne vrijednosti laboratorijskih parametara

	Progresija n (%)	Pozitivan odgovor n (%)	Ukupno n (%)	Univarijatno OR (95% CI)	P
CRP					
normalna razina	7 (28,0)	18 (72,0)	25 (100,0)	1	
povišena razina	47 (44,3)	59 (55,7)	106 (100,0)	2,05 (0,79-5,3)	0,140
Fibrinogen					
normalna razina	4 (21,1)	15 (78,9)	19 (100,0)	1	
povišena razina	29 (46,0)	34 (54,0)	63 (100,0)	3,20 (0,96-10,72)	0,059
Leukociti					
normalna razina	27 (34,2)	52 (65,8)	79 (100,0)	1	
povišena razina	27 (50,9)	26 (49,1)	53 (100,0)	2,00 (0,98-4,07)	0,056
Neutrofili					
normalna ili snižena razina	27 (36,5)	47 (63,5)	74 (100,0)	1	
povišena razina	25 (48,1)	27 (51,9)	52 (100,0)	1,61 (0,78-3,32)	0,194
Hemoglobin					
normalna razina	24 (38,1)	39 (61,9)	63 (100,0)	1	
snižena razina	30 (43,5)	39 (56,5)	69 (100,0)	1,25 (0,62-2,51)	0,530

OR = univarijatni omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti za omjer izgleda; P = razina statističke značajnosti

Terapija

Univarijatom analizom utvrđeno je da je jedinični porast u broju apliciranih ciklusa prve linije kemoterapije bio povezan s 62% manjim izgledima za progresiju bolesti (OR=0,38; 95% CI: 0,25-0,58) (Tablica 21).

Tablica 21. Odgovor na kemoterapiju s obzirom na primjenu antibiotika i broj apliciranih ciklusa prve linije kemoterapije

	Progresija	Pozitivan odgovor	Ukupno	Univarijatno	P
	n (%)	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	
Antibiotik					
ne	49 (39,5)	75 (60,5)	124 (100,0)	1,28 (0,37-4,41)	0,701
da	5 (45,5)	6 (54,5)	11 (100,0)		
Broj apliciranih ciklusa*	4 (2-4)	4 (4-5)		0,38 (0,25-0,58)	<0,001

OR = univarijatni omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti za omjer izgleda; P = razina statističke značajnosti

*Medijan (interkvartilni raspon)

Multivarijatno predviđanje; izvorne, negrupirane vrijednosti

Kako bi se utvrdila neovisna prediktivna vrijednost pojedinih varijabli uz kontrolu doprinosa svih ostalih, napravljeno je multivarijatna binarna logistička regresijska analiza. U analizu su uključene varijable koje su na univarijatnoj razini s progresijom bolesti bile povezane na razini statističke značajnosti od $p=0,25$ (Hosmer i Lemeshow, 2000), kao i one varijable po kojima su se razlikovali sudionici praćeni do reevaluacije od onih koji nisu bili praćeni do reevaluacije. Prema navedenim kriterijima, u analizu nisu uključeni spol i primjena antibiotika.

Multivarijatnom analizom utvrđeno je da je statistički značajan neovisni prediktor progresije bolesti kao odgovora na kemoterapiju fibrinogen. Pri tome su se, uz kontrolu ostalih varijabli, s jediničnim porastom u razini fibrinogena izmjerenoj pri prvoj posjeti izgledi za progresiju bolesti povećavali za više od 60% (OR=1,63; 95% CI: 1,04-2,56; $p=0,033$). Razina CRP bila je marginalno statistički značajno povezana s progresijom bolesti (OR=0,98; 95% CI: 0,96-1,00; $p=0,055$), pri čemu je porast u razini CRP-a izmjerenoj pri prvoj posjeti bio povezan s manjim izgledima za progresiju bolesti (Tablica 22).

Tablica 22. Multivarijatno predviđanje progresije bolesti kao odgovora na terapiju: izvorne vrijednosti dobi i laboratorijskih parametara

	Progresija	Pozitivan odgovor	Multivarijatno predviđanje	
	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	P
Dob*	61,7 (9,78)	64,1 (7,99)	0,96 (0,9-1,02)	0,213
Stadij bolesti				
IIIB	16 (26,7)	44 (73,3)	1	
IV	41 (50,6)	40 (49,4)	3,52 (1-12,38)	0,050
Histološki tip				
Karcinom pločastih stanica	21 (38,9)	33 (61,1)	1	
adenokarcinom	24 (40,0)	36 (60,0)	0,79 (0,21-2,96)	0,720
NSCLC - NOS	12 (48,0)	13 (52,0)	0,71 (0,12-4,07)	0,697
Laboratorijski parametri				
CRP**	30,0 (11,6-60,7)	13,8 (5,1-51,6)	0,98 (0,96-1)	0,055
Fibrinogen*	5,9 (1,63)	5,6 (1,93)	1,63 (1,04-2,56)	0,033
Leukociti**	9,8 (8,5-12,0)	8,5 (6,4-10,7)	1,16 (1-1,34)	0,052
Neutrofili**	71,2 (65,2-78,2)	68,5 (62,0-75,4)	1,01 (0,96-1,07)	0,654
Hemoglobin*	131,7 (13,33)	131,1 (16,32)	1,02 (0,97-1,06)	0,465

OR = omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti za omjer izgleda; P = razina statističke značajnosti

*Aritmetička sredina (standardna devijacija)

**Medijan (interkvartilni raspon)

Budući da ja za 68/170 (40.0%) sudionika nedostaje podatak o razini fibrinogena pri prvoj posjeti, multivarijatna analiza je ponovljena bez ovog parametra (Tablica 23). Multivarijantnim predviđanjem u koje nije uključen fibrinogen utvrđeno je da je jedini statistički značajan prediktor progresije bolesti, stadij bolesti pri započinjanju terapije.

Tablica 23. Multivarijantno predviđanje progresije bolesti kao odgovora na terapiju: izvorne vrijednosti dobi i laboratorijskih parametara; fibrinogen isključen iz analize

	Progresija	Pozitivan odgovor	Ukupno n (%)	Multivarijantno predviđanje	
	n (%)	n (%)		OR (95% CI)	P
Dob*	61,7 (9,78)	64,1 (7,99)		0,95 (0,91-1)	0,033
Stadij bolesti					
IIIB	16 (26,7)	44 (73,3)	60 (100,0)	1	
IV	41 (50,6)	40 (49,4)	81 (100,0)	2,92 (1,27-6,71)	0,012
Histološki tip					
Karcinom pločastih stanica	21 (38,9)	33 (61,1)	54 (100,0)	1	
adenokarcinom	24 (40,0)	36 (60,0)	60 (100,0)	0,85 (0,34-2,1)	0,723
NSCLC - NOS	12 (48,0)	13 (52,0)	25 (100,0)	1,63 (0,53-5,01)	0,399
CRP**	30,0 (11,6-60,7)	13,8 (5,1-51,6)		1,00 (0,98-1,01)	0,405
Leukociti**	9,8 (8,5-12,0)	8,5 (6,4-10,7)		1,08 (0,99-1,19)	0,088
Neutrofili**	71,2 (65,2-78,2)	68,5 (62,0-75,4)		1,00 (0,97-1,04)	0,905
Hemoglobin*	131,7 (13,33)	131,1 (16,32)		1,00 (0,97-1,03)	0,927

OR = omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti za omjer izgleda; P = razina statističke značajnosti

*Aritmetička sredina (standardna devijacija)

**Medijan (interkvartilni raspon)

Multivarijatno predviđanje; interakcija fibrinogena i CRP

Smanjivanje prediktivne vrijednosti laboratorijskih parametara nakon isključivanja fibrinogena, odnosno povećavanje povezanosti razine CRP i progresije bolesti nakon uključivanja fibrinogena u multivarijatni model moglo je indicirati supresorski učinak fibrinogena. Zato smo u daljnjim analizama provjerili statističku značajnost interakcija fibrinogena s drugim laboratorijskim parametrima. Da bismo povećali generabilnost tog multivarijatnog modela, odnosno smanjili rizik od statističkih artefakata, u model smo uključili i dob i spol sudionika te kemoterapijski protokol i upotrebu antibiotika (Tablica 24).

Nakon prilagodbe za dob, spol, histološki tip, kemoterapijski protokol i upotrebu antibiotika, interakcija CRP i fibrinogena bila je statistički značajno povezana s progresijom bolesti kod reevaluacije bolesti. I povezanost samog inicijalnog CRP s progresijom bolesti bila je statistički značajna, dok je izolirani doprinos fibrinogena bio na rubu statističke značajnosti. Kod vrijednosti fibrinogena $\leq 3,70$ g/L povezanost CRP i progresije bolesti bila je statistički značajna. Dakle, kod niskih vrijednosti fibrinogena, jedinični porast CRP povećavao je izgleda za progresiju bolesti kod reevaluacije bolesti (Slika 1). Kod vrijednosti fibrinogena $> 3,70$ g/L porast CRP nije bio povezan s porastom rizika od progresije bolesti.

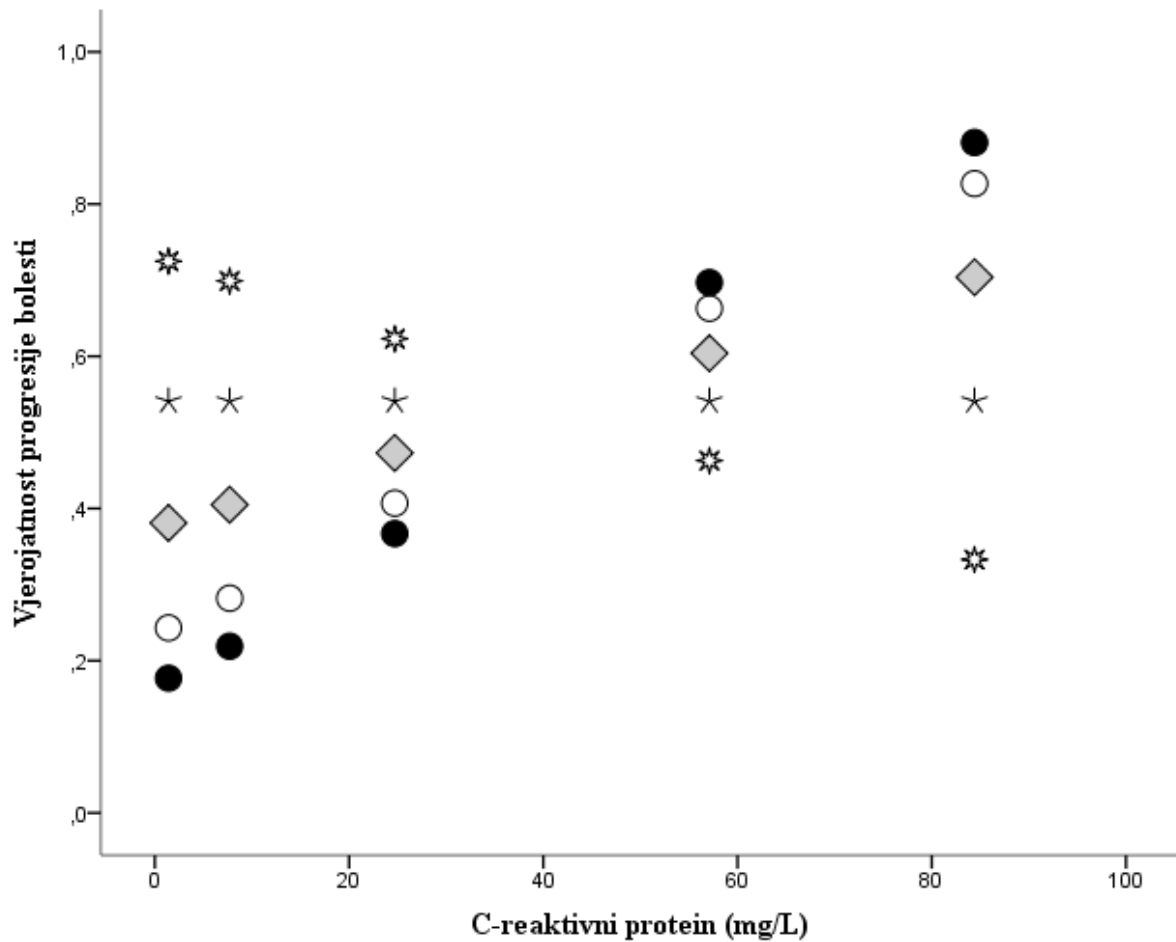
Tablica 24. Neovisna povezanost CRP, fibrinogena i njihove interakcije s progresijom bolesti kod reevaluacije

	Progresija	Pozitivan odgovor	Multivarijatno	
			OR (95% CI)	P
CRP**	30.0 (11.6-60.7)	13.8 (5.1-51.6)	1,09 (1,01-1,17)	0,026
Fibrinogen*	5,9 (1,63)	5,6 (1,93)	1,67 (1-2,79)	0,051
Interakcija CRP * fibrinogen			0,99 (0,98-1)	0,019
Zbunjuće varijable				
Dob*	61,7 (9,78)	64,1 (7,99)	0,97 (0,91-1,02)	0,242
Spol, n (%)				
muški	44 (41.9)	61 (58.1)	1	
ženski	13 (36.1)	23 (63.9)	0,28 (0,06-1,36)	0,115
Histološki tip, n (%)				
Karcinom pločastih stanica	21 (38.9)	33 (61.1)	1,00	
adenokarcinom	24 (40.0)	36 (60.0)	1,44 (0,43-4,88)	0,554
NSCLC - NOS	12 (48.0)	13 (52.0)	1,42 (0,27-7,4)	0,680
Kemoterapijski protokol, n (%)				
GP	15 (41.7)	21 (58.3)	1,00	
PE	14 (41.2)	20 (58.8)	0,70 (0,12-4,06)	0,688
PC	20 (39.2)	31 (60.8)	0,90 (0,17-4,7)	0,898
ostali	8 (40.0)	12 (60.0)	1,03 (0,17-6,4)	0,974
Antibiotik, n (%)				
ne	49 (39.5)	75 (60.5)	1,00	
da	5 (45.5)	6 (54.5)	1,65 (0,3-9,24)	0,568

OR = omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti za omjer izgleda; P = razina statističke značajnosti

*Aritmetička sredina (standardna devijacija)

**Medijan (interkvartilni raspon)



Vrijednosti fibrinogena:

- = 10. percentil (3,3 g/L)
- = 25. percentil (4,1 g/L)
- ◇ = 50. percentil, medijan (5,4 g/L)
- ★ = 75. percentil (6,7 g/L)
- * = 90. percentil (8,3 g/L)

Slika 1. Vjerojatnost progresije bolesti kod reevaluacije nakon prve linije kemoterapije prema različitim vrijednostima C-reaktivnog proteina u odnosu na različite vrijednosti fibrinogena; nakon prilagodbe za dob, spol, histološki tip, kemoterapijski protokol i upotrebu antibiotika

Multivarijatno predviđanje; grupirane vrijednosti

Multivarijatnom binarnom logističkom regresijom laboratorijskih vrijednosti grupiranih prema referentnim intervalima, nije utvrđen niti jedan statistički značajan prediktor progresije bolesti nakon provedene kemoterapije prve linije (Tablica 25). Jednako je vrijedilo i kad je iz modela ispušten fibrinogen (Tablica 26).

Tablica 25. Multivarijatno predviđanje progresije bolesti kao odgovora na terapiju: kategorizirana dob i referentne vrijednosti laboratorijskih parametara (n=75)

	Progresija n (%)	Pozitivan odgovor n (%)	Ukupno n (%)	Multivarijatno OR (95% CI)	P
Dob					
do 60	25 (49,0)	26 (51,0)	51 (100,0)	1	
60 - 64	11 (36,7)	19 (63,3)	30 (100,0)	1,19 (0,20-7,13)	0,848
65 - 69	8 (38,1)	13 (61,9)	21 (100,0)	0,67 (0,10-4,50)	0,682
70 - 74	7 (30,4)	16 (69,6)	23 (100,0)	0,22 (0,03-1,45)	0,116
75 i više	6 (37,5)	10 (62,5)	16 (100,0)	0,79 (0,11-5,91)	0,820
Stadij bolesti					
IIIB	16 (26,7)	44 (73,3)	60 (100,0)	1	
IV	41 (50,6)	40 (49,4)	81 (100,0)	2,60 (0,61-11,02)	0,195
Histološki tip					
karcinom pločastih stanica	21 (38,9)	33 (61,1)	54 (100,0)	1	
adenokarcinom	24 (40,0)	36 (60,0)	60 (100,0)	2,02 (0,43-9,48)	0,373
NSCLC - NOS	12 (48,0)	13 (52,0)	25 (100,0)	0,66 (0,09-4,87)	0,683
CRP					
normalna razina	7 (28,0)	18 (72,0)	25 (100,0)	1	
povišena razina	47 (44,3)	59 (55,7)	106 (100,0)	1,68 (0,18-15,34)	0,647
Fibrinogen					
normalna razina	4 (21,1)	15 (78,9)	19 (100,0)	1	
povišena razina	29 (46,0)	34 (54,0)	63 (100,0)	4,78 (0,58-39,18)	0,145
Leukociti					
normalna razina	27 (34,2)	52 (65,8)	79 (100,0)	1	
povišena razina	27 (50,9)	26 (49,1)	53 (100,0)	1,29 (0,35-4,79)	0,704
Neutrofili					
normalna / snižena razina	27 (36,5)	47 (63,5)	74 (100,0)	1	
povišena razina	25 (48,1)	27 (51,9)	52 (100,0)	2,98 (0,69-12,91)	0,144
Hemoglobin					
normalna razina	24 (38,1)	39 (61,9)	63 (100,0)	1	
snižena razina	30 (43,5)	39 (56,5)	69 (100,0)	0,70 (0,15-3,16)	0,639

OR = omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti za omjer izgleda; P = razina statističke značajnosti

*Medijan (interkvartilni raspon)

Tablica 26. Multivarijatno predviđanje progresije bolesti kao odgovora na terapiju: kategorizirana dob i referentne vrijednosti laboratorijskih parametara; fibrinogen isključen iz analize (n=124)

	Progresija n (%)	Pozitivan odgovor n (%)	Ukupno n (%)	Multivarijatno OR (95% CI)	P
Dob					
do 60	25 (49,0)	26 (51,0)	51 (100,0)	1	
60 - 64	11 (36,7)	19 (63,3)	30 (100,0)	1,14 (0,33-3,91)	0,832
65 - 69	8 (38,1)	13 (61,9)	21 (100,0)	0,83 (0,21-3,21)	0,787
70 - 74	7 (30,4)	16 (69,6)	23 (100,0)	0,28 (0,07-1,21)	0,089
75 i više	6 (37,5)	10 (62,5)	16 (100,0)	0,30 (0,06-1,52)	0,145
Stadij bolesti					
IIIB	16 (26,7)	44 (73,3)	60 (100,0)	1	
IV	41 (50,6)	40 (49,4)	81 (100,0)	2,63 (1,01-6,85)	0,048
Histološki tip					
karcinom pločastih stanica	21 (38,9)	33 (61,1)	54 (100,0)	1	
adenokarcinom	24 (40,0)	36 (60,0)	60 (100,0)	1,03 (0,36-2,99)	0,951
NSCLC - NOS	12 (48,0)	13 (52,0)	25 (100,0)	1,23 (0,35-4,33)	0,746
CRP					
normalna razina	7 (28,0)	18 (72,0)	25 (100,0)	1	
povišena razina	47 (44,3)	59 (55,7)	106 (100,0)	1,38 (0,42-4,54)	0,592
Leukociti					
normalna razina	27 (34,2)	52 (65,8)	79 (100,0)	1	
povišena razina	27 (50,9)	26 (49,1)	53 (100,0)	1,67 (0,66-4,21)	0,277
Neutrofili					
normalna / snižena razina	27 (36,5)	47 (63,5)	74 (100,0)	1	
povišena razina	25 (48,1)	27 (51,9)	52 (100,0)	1,39 (0,51-3,78)	0,52
Hemoglobin					
normalna razina	24 (38,1)	39 (61,9)	63 (100,0)	1	
snižena razina	30 (43,5)	39 (56,5)	69 (100,0)	1,02 (0,38-2,73)	0,965

OR = omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti za omjer izgleda; P = razina statističke značajnosti

*Medijan (interkvartilni raspon)

5.4. Vrijeme do progresije bolesti

Demografske i kliničke karakteristike

Provedenim testiranjem utvrđena je statistički značajna razlika u broju mjeseci do progresije bolesti s obzirom na stadij bolesti (Mann-Whitney $U=944,0$; $p=0,029$; $AUC=0,37$). Pri tome je sudionicima sa stadijem bolesti IIIB do progresije bolesti protekao veći broj mjeseci nego sudionicima sa stadijem bolesti IV (Tablica 27). Kad je riječ o dobi kao kontinuiranoj varijabli, utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost između dobi i broja mjeseci do progresije bolesti (Spearman $r=0,22$; $p=0,025$). Drugim riječima, starija dob bila je povezana s duljim vremenom proteklom do progresije bolesti.

Tablica 27. Vrijeme do progresije bolesti (mjeseci) s obzirom na demografske i kliničke karakteristike

	Medijan (IQR)	P; učinak
Spol		
ženski	5,0 (4,0-7,8)	0,589
muški	5,0 (3,0-7,0)	
Dob		
do 60	4,0 (3,0-6,0)	0,386
60 - 64	5,0 (4,0-6,8)	
65 - 69	6,0 (3,0-10,0)	
70 - 74	5,0 (4,0-8,0)	
75 i više	5,0 (2,5-10,0)	
Stadij bolesti		
IIIB	6,0 (4,0-9,0)	0,029; 0,37
IV	5,0 (3,0-6,0)	
Histološki tip		
karcinom pločastih stanica	5,0 (3,0-7,0)	0,567
adenokarcinom	5,0 (3,0-8,0)	
NSCLC - NOS	5,0 (3,0-6,0)	

IQR = interkvartilni raspon; P = razina statističke značajnosti, kod usporedbi dviju skupina rezultat Mann-Whitneyevog U testa, kod usporedbi više od dviju skupina rezultat Kruskal-Wallisovog testa; učinak = standardizirana mjera veličine učinka dana za statistički značajne rezultate, u slučaju Mann-Whitneyevog U testa $AUC=U/(m*n)$ gdje je U rezultat Mann-Whitneyevog U testa (suma rangova), a m i n su veličine dva uzorka.

Laboratorijski parametri

Između razine CRP-a i vremena do progresije bolesti utvrđena je statistički značajna negativna povezanost ($r_s = -0,34$; $p = 0,001$). Drugim riječima, više razine CRP-a bile su povezane s manjim brojem mjeseci proteklih do progresije bolesti.

Tablica 28. Povezanost između vremena do progresije bolesti (mjeseci) i izvornih vrijednosti laboratorijskih parametara

	r_s	P
CRP	-0,34	0,001
Fibrinogen	-0,14	0,293
Leukociti	-0,11	0,265
Neutrofil	-0,11	0,289
Hemoglobin	0,16	0,110

r_s = Spearmanov koeficijent rang-korelacije; P = razina statističke značajnosti

Tablica 29. Vrijeme do progresije bolesti (mjeseci) s obzirom na referentne vrijednosti laboratorijskih parametara

	Medijan (IQR)	P
CRP		
normalna razina	6,0 (4,3-9,0)	0,093
povišena razina	5,0 (3,0-6,5)	
Fibrinogen		
normalna razina	5,5 (4,3-7,8)	0,368
povišena razina	5,0 (3,0-7,0)	
Leukociti		
normalna razina	5,0 (3,0-8,0)	0,259
povišena razina	5,0 (3,0-6,0)	
Neutrofili		
normalna ili snižena razina	5,0 (3,0-7,0)	0,415
povišena razina	5,0 (3,0-7,5)	
Hemoglobin		
normalna razina	5,0 (3,0-7,0)	0,341
snižena razina	5,0 (3,0-6,0)	

IQR = interkvartilni raspon; P = razina statističke značajnosti, rezultat Mann-Whitneyevog U testa

Analiza preživljenja (vrijeme do kraja liječenja kemoterapijom)

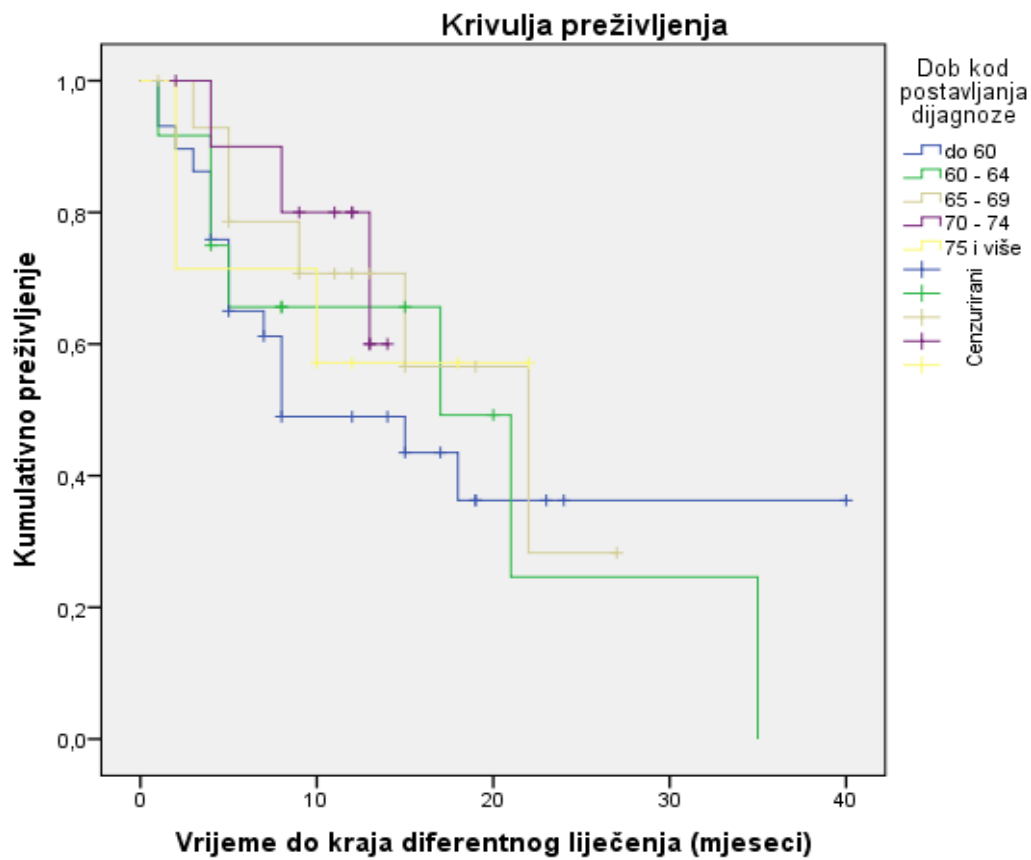
Vremenska varijabla za analizu preživljenja napravljena je oduzimanjem datuma završetka diferentnog liječenja od datuma verifikacije bolesti. Jedinica navedene varijable je broj mjeseci. Kod status varijable, događaj (*event*) predstavlja progresija kao odgovor kod radiološke reevaluacije (35/74; 47,3%). Faktor varijable su dob, stadij bolesti kod postavljanja dijagnoze i histološki tip.

Kaplan Meier analiza za dob

Tablica 30. Slučajevi s događajem (progresija bolesti) i cenzurirani slučajevi

	Događaji		Cenzurirani	
	n total	n (%)	n (%)	n (%)
Dob kod postavljanja dijagnoze				
do 60	29	16 (55,2)	13 (44,8)	
60 - 64	12	7 (58,3)	5 (41,7)	
65 - 69	15	6 (40,0)	9 (60,0)	
70 - 74	11	3 (27,9)	8 (72,7)	
75 i više	7	3 (42,9)	4 (57,1)	
ukupno	74	35 (47,3)	36 (52,7)	

Slika 2. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja prema dobi bolesnika kod postavljanja dijagnoze.



Horizontalna os predstavlja vrijeme do događaja. Kada se na krivulji preživljenja pojavi „pad“, u tom trenutku praćenog vremena imamo događaj (progresiju bolesti). Vertikalna os predstavlja vjerojatnost preživljenja. Svi ispitanici na početku vremena nemaju progresiju bolesti te stoga je kumulativna vjerojatnost 1. Najveći broj progresija bolesti je kod ispitanika od 60 do 64 godina te stoga je njihova krivulja dosegla najniže vrijednosti kumulativnog preživljenja.

Tablica 31. Vrijeme do progresije bolesti

	Arifmetička sredina	95% CI
Dob kod postavljanja dijagnoze		
do 60	19,1	(12,4-25,6)
60 - 64	17,8	(8,9-26,6)
65 - 69	17,6	(12,4-22,7)
70 - 74	12,2	(7,5-12,8)
75 i više	14,5	(7,9-21,1)
ukupno	19,7	(15,4-24,0)

95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti za aritmetičku sredinu

Nisu korišteni medijani jer kod tri skupine je nemoguće napraviti procjenu medijana s obzirom da manje od 50% sudionika ima događaj (regresiju bolesti). S druge strane, aritmetička sredina je osjetljiva na ekstremne vrijednosti.

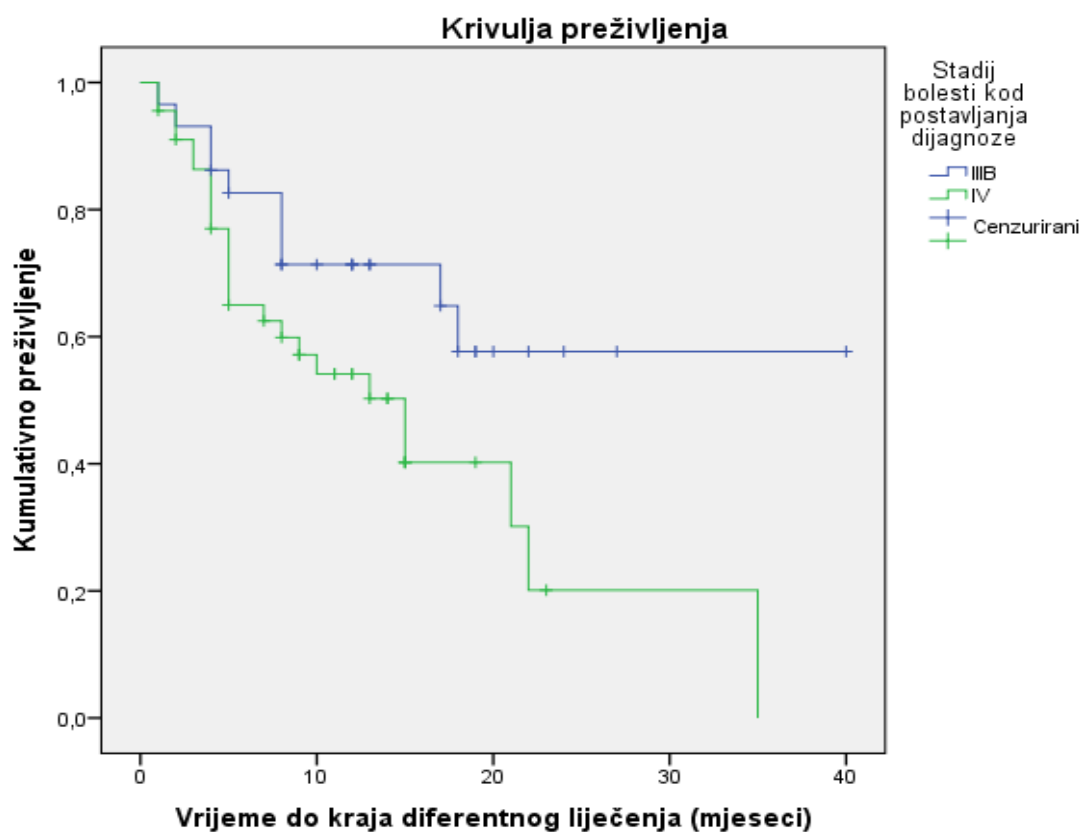
Nije utvrđena statistički značajna razlika između krivulja preživljenja pojedinih dobnih skupina kod oba testa (Log Rank test: $\chi^2 = 1,658$; $df = 4$; $p = 0,798$); Breslow test: $\chi^2 = 3,251$; $df = 4$; $p = 0,517$).

Kaplan Meier analiza za stadij bolesti kod postavljanja dijagnoze

Tablica 32. Slučajevi s događajem (progresija bolesti) i cenzurirani slučajevi

Stadij bolesti	Dogadjaji		Cenzurirani	
	n total	n (%)	n (%)	n (%)
IIIB	29	10 (34,5)	19	(65,5)
IV	45	25 (55,6)	20	(44,4)
ukupno	74	35 (47,3)	39	(52,7)

Slika 3. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja prema stadiju bolesti kod postavljanja dijagnoze



Tablica 33. Vrijeme do progresije bolesti

	Arifmetička sredina	95% CI
Stadij bolesti		
IIIB	26,9	(20,4-33,3)
IV	15,5	(10,9-20,1)
ukupno	19,7	(15,4-24,3)

95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti za aritmetičku sredinu

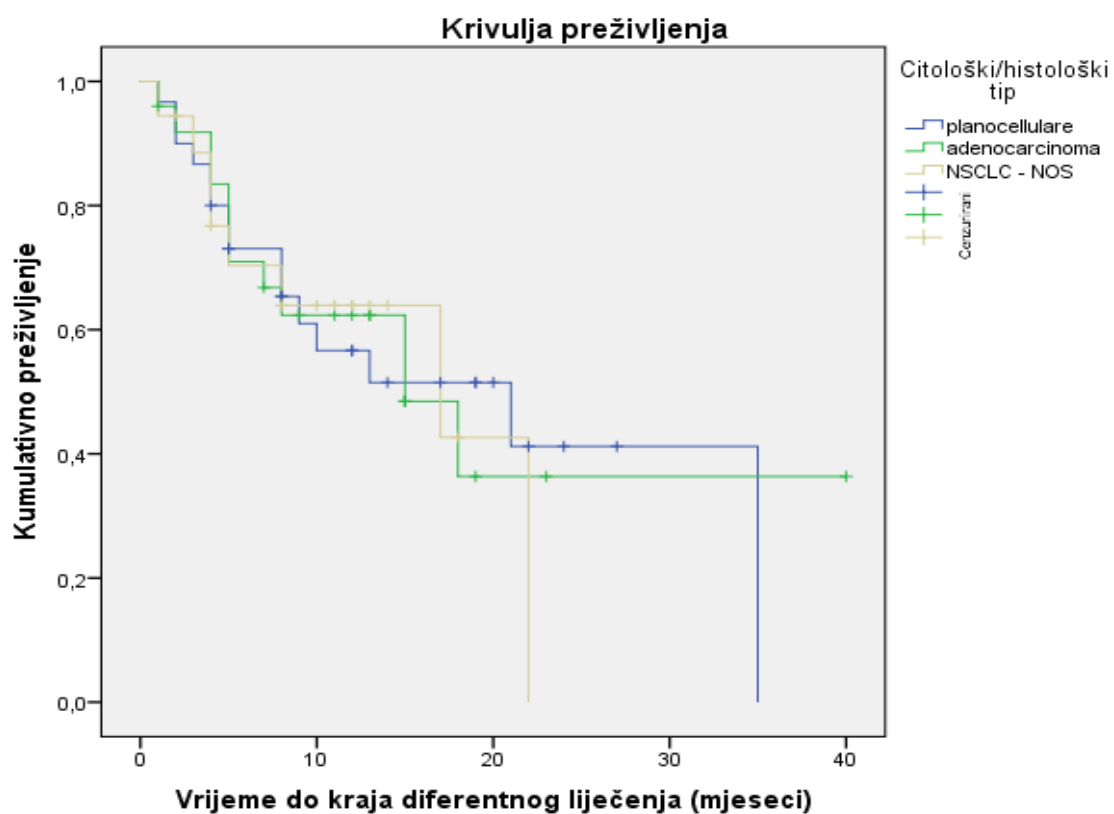
Utvrđena je statistički značajna razlika između krivulja preživljenja kod pojedinih stadija bolesti, ali samo kod Log Rank testa (Log Rank test: $\chi^2 = 4,432$; $df = 4$; $p = 0,035$); Breslow test: $\chi^2 = 2,593$; $df = 4$; $p = 0,107$). Log Rank test je snažniji u utkrivanju razlika u kasnijim točkama krivulje preživljenja, a Breslow test u ranijim. Ispitanicima sa stadijem bolesti IIIB do progresije bolesti protekao veći broj mjeseci nego ispitanicima sa stadijem bolesti IV.

Kaplan Meier analiza za histološki tip

Tablica 34. Slučajevi s događajem (progresija bolesti) i cenzurirani slučajevi

Histološki tip	Dogadaji		Cenzurirani	
	n total	n (%)	n (%)	n (%)
karcinom pločastih stanica	30	15 (50,0)	15	(50,0)
adenokarcinom	25	12 (48,0)	13	(52,0)
NSCLC - NOS	18	8 (54,6)	10	(45,6)
ukupno	73	35 (47,9)	38	(52,1)

Slika 4. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja prema histološkom tipu tumora



Tablica 35. Vrijeme do progresije bolesti

	Arifmetička sredina	95% CI
Histološki tip		
karcinom pločastih stanica	19,5	(13,7-25,4)
adenokarcinom	20,5	(13,0-28,0)
NSCLC - NOS	14,5	(10,1-18,9)
ukupno	19,6	(15,3-23,8)

95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti za aritmetičku sredinu

Nije utvrđena statistički značajna razlika između krivulja preživljenja pojedinih skupina prema histološkom tipu (Log Rank test: $\chi^2 = 0,050$; $df = 4$; $p = 0,975$); Breslow test: $\chi^2 = 0,003$; $df = 4$; $p = 0,999$).

Coxova regresija

Zbog velikog broj prediktorskih varijabli, napravljena su dva modela:

1. Model od jednog bloka koji se sastoji od četiri prediktorske varijable (demografske i kliničke karakteristike): spol, dob, stadij bolesti kod postavljanja dijagnoze i histološki tip
2. Model od jednog bloka koji se sastoji pet prediktorskih varijabli (laboratorijski parametri pri prvoj posjeti): CRP, fibrinogen, leukociti, neutrofilii, hemoglobin

U model ulazi 74 ispitanika od kojih 50% ima progresiju bolesti (52/104) i 50% ima pozitivan odgovor.

Tablica 36. Coxova regresija za vrijeme do kraja liječenja (demografske i kliničke karakteristike)

	dogadjaj n (%)	cenzurirani n (%)	HR (95% CI)
Dob kod postavljanja dijagnoze			
do 60	16 (55,2)	13 (44,8)	1
60 - 64	7 (58,3)	5 (41,7)	0,7 (0,25-1,94)
65 - 69	6 (40,0)	9 (60,0)	0,6 (0,22-1,48)
70 - 74	3 (27,9)	8 (72,7)	0,4 (0,11-1,47)
75 i više	3 (42,9)	4 (57,1)	0,7 (0,19-2,56)
Stadij bolesti			
IIIB	10 (34,5)	19 (65,5)	1
IV	25 (55,6)	20 (44,4)	2,6 (1,20-5,91)
Histološki tip			
karcinom pločastih stanica	15 (50,0)	15 (50,0)	1
adenokarcinom	12 (48,0)	13 (52,0)	0,7 (0,28-1,68)
NSCLC - NOS	8 (54,6)	10 (45,6)	1,1 (0,44-2,77)
macrocellulare	0 (0,0)	1 (100,0)	- -

HR = hazard ratio; 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti za HR

Ispitanici sa stadijem bolesti IV imaju 2,6 puta veći rizik progresije bolesti u odnosu na ispitanike sa stadijem IIIB (HR=2,6; 95% CI: 1,20-5,91)

Tablica 37. Coxova regresija za vrijeme do kraja liječenja (laboratorijski parametri pri prvoj posjeti)

	dogadjaj	cenzurirani	HR (95% CI)
	n (%)	n (%)	
Fibrinogen			
normalna razina	3 (42,9)	4 (57,1)	1
povišena razina	15 (48,4)	16 (51,6)	1,2 (0,28-5,52)
Leukociti			
normalna razina	15 (42,9)	20 (57,1)	1
povišena razina	18 (54,5)	15 (45,5)	2,3 (0,83-6,47)
Neutrofil			
normalna ili snižena razina	17 (47,2)	19 (52,8)	1
povišena razina	15 (50,0)	15 (50,0)	0,9 (0,33-2,62)
Hemoglobin			
normalna razina	13 (50,0)	13 (50,0)	1
snižena razina	20 (47,6)	22 (52,4)	0,9 (0,28-2,79)

HR = hazard ratio; 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti za HR

Nije utvrđena statistička značajnost omjera rizika kod laboratorijskih parametara.

6. Rasprava

Karcinom pluća i bronha jedan je od najagresivnijih tipova maligne bolesti te je vodeći uzrok smrti od malignih bolesti u oba spola. Obzirom na odsustvo patognomoničnih simptoma bolesti, dijagnoza karcinoma pluća postavlja se najčešće u uznapredovalom stadiju bolesti te je u samo 20% slučajeva moguće liječenje radikalnim kirurškim zahvatom koji predstavlja jedinu kurativnu terapijsku opciju (35). U 80-85% slučajeva karcinoma pluća, dijagnosticira se karcinom pluća ne-malih stanica koji obuhvaća sljedeće histološke tipove: adenokarcinom koji se javlja najčešće, karcinom pločastih stanica, te karcinom velikih stanica (25).

Unatoč novim saznanjima o postojanju niza aktivirajućih mutacija u stanicama karcinoma pluća, ciljano liječenje dostupno je za manji udio bolesnika, dok je za većinu bolesnika primarna terapijska strategija palijativno liječenje kemoterapijom u svrhu produljenja života. Karcinom pluća ne-malih stanica maligna je bolest heterogene prirode i biologije sa širokom varijabilnosti prognoze i predikcije odgovora na liječenje. Radi boljeg izbora optimalnog liječenja koje će biti najkorisnije za određenog bolesnika danas se koristi niz prognostičkih i prediktivnih čimbenika a definiranje i potraga za istima još uvijek je u tijeku. Brojna ispitivanja u ovom području fokusiraju se na kliničke karakteristike tumora ili domaćina. Na intenzivnu znanstvenu aktivnost u ovom području ukazuje činjenica da je u posljednjem desetljeću identificirano više od 150 prognostičkih markera za bolesnike s karcinomom pluća. Ovo je također i znak, još uvijek, nezadovoljene potrebe za jasnim prediktorima odgovora na odabran modalitet liječenja, a posebice u svjetlu snažnog utjecaja na kliničku praksu i procjenu koristi od planiranih modaliteta liječenja.

Još u 19. Stoljeću Virchow je opisao leukocitnu infiltraciju solidnih tumora no tek odnedavno se jasnije definiraju različite regulatorne uloge imunih stanica u razvoju karcinoma. U, do sada, provedenim znanstvenim ispitivanjima utvrđena je čvrsta povezanost i interakcija upale i patogeneze karcinoma s važnim inflamatornim utjecajem na progresiju neoplazme

(67–70). Upala može doprinijeti progresiji karcinoma produkcijom različitih bioaktivnih molekula u mikrookruženju tumora i time stimulirajući rast, preživljenje tumorskih stanica, angiogenezu, invaziju i diseminaciju, te se smatra jednim od glavnih biljega progresije karcinoma (67–69,71,116). Upala povezana s karcinomom ima specifični citokinski potpis istovremene imunostimulacije i imunosupresije s povišenom koncentracijom niza citokina kao što su faktor inhibicije migracije makrofaga (engl. Macrophage migration inhibitory factor – MIF), faktor nekroze tumora alfa (engl. Tumor necrosis factor alpha – TNF- α), interleukini 6, 8, 10, 18 (IL-6, IL-8, IL-10, IL-18) te transformirajući faktor rasta beta (engl. transforming growth factor beta – TGF- β) (72). Ovakav specifičan citokinski uzorak ima prognostičko značenje obzirom da su povišene razine IL-6 i IL-10 u serumu povezane s negativnom prognozom u različitim tipovima malignih bolesti, dok su TNF- α i TGF- β prepoznati kao ključni regulatori odnosa upala-tumor i tumorogeneze (73–75).

Galizia i suradnici proučavali su prognostički značaj IL-6 i IL-10 u bolesnika s karcinomom kolona i utvrdili da je preoperativna razina IL-10 u serumu koristan prediktivni marker za predviđanje vjerojatnosti kurativnog operativnog zahvata i rekurencije tumora uz ograničenu prognostičku ulogu IL-6 (73).

Obzirom na povezanost između razine IL-6 i produkcije C-reaktivnog proteina u jetri, CRP se može koristiti kao indirektna mjera razine tumorske aktivnosti (76,117). U nizu znanstvenih radova povišena razina CRP-a prepoznata je kao ominozni prognostički čimbenik za niz malignih bolesti, uključujući i karcinom pluća. Casamassima i suradnici te Karakiewicz i suradnici definirali su CRP biomarkerom preživljenja u bolesnika s metastatskim karcinomom bubrega, Groblewska i suradnici u svom znanstvenom radu ukazuju na povezanost povišene serumske razine CRPa, IL6 i prognoze karcinoma ezofagusa, Beer i suradnici dokazali su prognostički značaj razine CRPa kod androgen neovisnog karcinoma prostate (81,82,118,119).

Hara i suradnici su 2007. godine proučavali su prognostički značaj preoperativne razine CRPa kod karcinoma pluća ne malih stanica u retrospektivnom ispitivanju na 203 bolesnika.

Ustanovili su da je u skupini bolesnika s pozitivnim CRPom statistički značajno veća učestalost tumora dimenzija iznad 3cm te da je sveukupno preživljenje statistički značajno niže od onog u skupini bolesnika s negativnim CRPom (120).

U meta analizi Ying Jin i suradnika u kojoj je analizirana prognostička vrijednost cirkulirajućeg CRPa u karcinomu pluća ne-malih stanica, ustanovljen je statistički značajan utjecaj visoke razine CRPa i sveukupnog preživljenja bolesnika s NSCLC dok su Liao C i suradnici u ustanovili da je ova povezanost osobito istaknuta kod bolesnika s inoperabilnim karcinomom (121).

Odnos koagulacijskih parametara i malignih bolesti proučava se duže od jednog stoljeća a među brojnim humoralnim čimbenicima nastalim u interakciji tumora i domaćina IL-6, IL-1 te faktor stimulacije makrofaga najznačajnije su povezani sa patofiziološkim mehanizmima nastanka trombocitoze i porasta razine fibrinogena u bolesnika s malignom bolesti (122,123).

Povišena razina trombocita koja je često povezana s malignim bolestima poput karcinoma pankreasa, želuca, kolona, često se zapaža i kod primarnog karcinoma pluća te je neovisni prognostički faktor preživljenja (87–90). Također ustanovljeno je i da povišena vrijednost D-dimera upućuju na progresiju maligne bolesti kao lošu prognozu kod karcinoma pluća, dojke, jednjaka, želuca ili debelog crijeva te se može koristiti kao dobar prediktor preživljenja ili progresije tumora (92–94).

Fibrinogen koji se sintetizira u jetri, jedan je od važnih koagulacijskih parametara koji se tijekom koagulacijske kaskade pomoću trombina konvertira u fibrin. Fibrinogen obično funkcionira i kao protein akutne faze sa normalnom koncentracijom u plazmi od 2-4 g/L dok se porast razine fibrinogena uočava u sklopu odgovora na cijeljenje rane, infekciju, upalu ili stvaranje tumorske strome (95,96).

Prognostička vrijednost fibrinogena u nizu malignih bolesti uključujući karcinom pluća prepoznata je unatrag posljednjeg desetljeća. Ferrigno i suradnici su u prospektivnom ispitivanju prognostičkog značenja koagulacijskih testova u karcinomu pluća ustanovili postojanje subkliničke aktivacije koagulacijske kaskade kao prediktora preživljenja no bez jasne potvrde u multivarijantnoj analizi (97). Jones i suradnici proučavali su povezanost razine fibrinogena i CRPa u plazmi s tumorskim karakteristikama operabilnog karcinoma pluća. Ustanovili su da je povišena razina ispitivanih čimbenika povezana s nemogućnosti kompletne resekcije tumora te se može koristiti u preoperativnoj selekciji bolesnika (98). Uz prognostičku, u karcinomu pluća proučavana je i prediktivna vrijednost razine markera upale ili kombinacije različitih upalnih reaktanata na učinak liječenja. Upala kao prediktivni faktor analizirana je od Alifana i suradnika u operabilnom nemikrocelularnom karcinomu pluća. Ustanovljeno je da upala s nutricijskim statusom u tumorskom imunom kontekstu može predvidjeti ishod liječenja (124). Cedres i suradnici definirali su direktnu povezanost između povišenog neutrofilno limfocitnog omjera (NRL) kao markera sistemske upale i loše prognoze u nemikrocelularnom karcinomu što je uočeno i od Botte i suradnika kod liječenja nemikrocelularnog karcinoma bevacizumabom (125,126). Kasymjanova i suradnici kreirali su prognostički indeks kombinirajući vrijednosti CRPa i leukocita koji ima prediktivnu vrijednost za liječenje i preživljenje metastatskog nemikrocelularnog karcinoma pluća (127). U ovom istraživanju proučavan je prediktivni značaj nespecifičnih laboratorijskih markera za tijek kemoterapije u bolesnika s lokalno uznapredovalim i metastatskim karcinomom pluća ne-malih stanica i to CRP, leukociti, fibrinogen, hemoglobin. Dodatno je analiziran i doprinos ovih parametara na ishod liječenja. Također učinjenim analizama proučavalo se postoji li razlika u odgovoru na kemoterapiju između podtipova NSCLC kao i između bolesnika mlađih i starijih od 70 godina.

Učinjenom analizom otkrivena je povezanost karcinoma pluća i upalnih reaktanata i to primarno fibrinogena i CRPa.

Univarijatnom analizom na izvornim, negrupiranim vrijednostima laboratorijskih parametara utvrđeno je da je jedinični porast leukocita povećavao izgleda za progresiju bolesti kao odgovor na kemoterapiju za 9% (OR=1,09; 95% CI: 1,001-1,19), dok povezanost izvornih, negrupiranih vrijednosti preostalih laboratorijskih parametara (CRP, fibrinogen, neutrofili, hemoglobin) nisu bile statistički značajno povezane s progresijom bolesti. S druge strane multivarijatnom analizom utvrđeno je da je statistički značajan neovisni prediktor progresije bolesti kao odgovora na kemoterapiju fibrinogen. Pri tome su se, uz kontrolu ostalih varijabli, s jediničnim porastom u razini fibrinogena izmjerenoj pri prvoj posjeti izgleda za progresiju bolesti povećavali za više od 60% (OR=1,63; 95% CI: 1,04-2,56; p=0,033). Razina CRPa bila je marginalno statistički značajno povezana s progresijom bolesti (OR=0,98; 95% CI: 0,96-1,00; p=0,055). U daljnjim analizama provjerili smo statističku značajnost interakcija fibrinogena s drugim laboratorijskim parametrima. Statistički značajna interakcija otkrivena je između CRP i fibrinogena, te je bila statistički značajno povezana s progresijom bolesti kod reevaluacije nakon provedene prve linije kemoterapije. I povezanost samog inicijalnog CRP s progresijom bolesti bila je statistički značajna, dok je izolirani doprinos fibrinogena bio na rubu statističke značajnosti. Zabilježena je značajna korelacija između povišene razine CRPa prije početka liječenja s lošijim ishodom liječenja sa statistički značajnom razlikom prosječne vrijednosti CRPa između bolesnika s kontrolom bolesti ili progresijom bolesti kod reevaluacije. Bolesnici s povišenom vrijednosti CRPa i niskom vrijednosti fibrinogena imali su veću vjerojatnost za progresiju bolesti kod reevaluacije, dok je u bolesnika s niskom vrijednosti CRPa prije početka liječenja zabilježen bolji odgovor na prvu liniju kemoterapije.

U daljnjim analizama ovog ispitivanja provjerili smo povezanost vrijednosti CRPa s vremenom do progresije bolesti, te utvrdili da između razine CRP-a i vremena do progresije bolesti postoji statistički značajna negativna povezanost ($r_s = -0,34$; $p = 0,001$). Drugim riječima, više razine CRP-a bile su povezane s manjim brojem mjeseci proteklih do progresije bolesti.

U kliničkim i opservacijskim ispitivanjima uočeno je da bolesnici s malignim bolestima imaju snižene vrijednosti hemoglobina kao posljedica maligne bolesti i ili liječenja. Također klinička su ispitivanja ukazala na mogući utjecaj anemije na tijek onkološkog liječenja. Kasymianova i suradnici u svome su kliničkom ispitivanju na 64 bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim karcinomom pluća ne malih stanica uz ostale parametre i analizirali prognostičku vrijednost hemoglobina na preživljenje te učinjenom statističkom analizom razina hemoglobina nije imala prognostičko značenje (128). U ovom istraživanju nije utvrđena statistička značajnost omjera rizika za progresiju bolesti kod reevaluacije kod normalne ili snižene razine hemoglobina koja bi imala značaj u predikciji odgovora na kemoterapiju.

Kako je prethodno navedeno dodatni ciljevi ispitivanja bili su ispitati prediktivno značenje sljedećih parametara za tijek kemoterapije: tipovi karcinoma pluća ne malih stanica te odgovor na kemoterapiju između bolesnika mlađih i starijih od 70 godina.

U do sada provedenim ispitivanjima histološki tip karcinoma pluća ne-malih stanica nije imao prognostičko ili prediktivno značenje. Radzikowska i suradnici u populacijskoj studiji na više od 20.000 bolesnika s karcinomom pluća multivarijatnom analizom kao negativne prognostičke čimbenike, definirali su lošiji performans status, uznapredovali stadij bolesti, nemogućnost kirurškog liječenja, dob iznad 50 godina te muški spol bez utjecaja histološkog tipa na prognozu a Shiller i suradnici u istraživanju različitih kemoterapijskih protokola u prvoj liniji liječenja uznapredovalog karcinoma pluća ne-malih stanica nisu našli statistički

značajnih razlika (27,129). U ovom ispitivanju također nije utvrđena statistički značajna razlika između odgovora na kemoterapiju pojedinih skupina prema histološkom tipu.

Kao i u do sada provedenim kliničkim ispitivanjima, viši stadij bolesti imao je negativno prediktivno značenje za odgovor na kemoterapiju te smo u ovom ispitivanju utvrdili da su sudionici sa stadijem bolesti IV imali 2,82 puta veće izgleda za progresiju bolesti kao odgovor na kemoterapiju u odnosu na sudionike sa IIIB stadijem bolesti (OR=2,82; 95% CI: 1,37-5,79). Također u ovom ispitivanju provedenim testiranjem utvrđena je statistički značajna razlika u broju mjeseci do progresije bolesti s obzirom na stadij bolesti (Mann-Whitney U=944,0; p=0,029; AUC=0,37). Pri tome je sudionicima sa stadijem bolesti IIIB do progresije bolesti protekao veći broj mjeseci nego sudionicima sa stadijem bolesti IV.

U objavljenim kliničkim ispitivanjima kao jedan od negativnih prognostičkih čimbenika navodi se i dob ispitanika. U ovom ispitivanju utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost između dobi i broja mjeseci do progresije bolesti (Spearman r=0,22; p=0,025). Drugim riječima, starija dob bila je povezana s duljim vremenom proteklom do progresije bolesti.

U ovom je ispitivanju glavni cilj bio utvrditi postoji li razlika u odgovoru na kemoterapijsko liječenje između bolesnika s normalnim i patološki promijenjenim vrijednostima CRPa, leukocita, fibrinogena i hemoglobina što je utvrđeno za fibrinogen i CRP dok razlike u odgovoru na kemoterapiju nisu utvrđene kod bolesnika s normalnim ili patološki promijenjenim vrijednostima leukocita i hemoglobina.

Otkrića iz ovog ispitivanja potvrđuju kompleksnu interakciju karcinoma, upale i koagulacijske kaskade te podupiru vrijednost povišene razine CRPa u predikciji odgovora na prvu liniju kemoterapije.

Rezultati ovog istraživanja podržavaju rastuće dokaze složene interakcije karcinoma i upalnog odgovora organizma s negativnim prediktivnim utjecajem na odgovor na liječenje prvom

linijom kemoterapije u bolesnika s lokalno uznapredovalim i metastatskim karcinomom pluća ne-malih stanica te se CRP i fibrinogen mogu koristiti i kao dodatni prediktivni alat u donošenju strategije liječenja za ove bolesnike.

7. Zaključci

1. Učinjenom analizom otkrivena je povezanost karcinoma pluća i upalnih reaktanata i to primarno fibrinogena i CRPa.
2. Univarijatnom analizom na izvornim, negrupiranim vrijednostima laboratorijskih parametara utvrđeno je da je jedinični porast leukocita povećavao izgleda za progresiju bolesti kao odgovor na kemoterapiju što nije utvrđeno multivarijatnom analizom.
3. Multivarijatnom analizom utvrđeno je da je statistički značajan neovisni prediktor progresije bolesti kao odgovora na kemoterapiju fibrinogen dok je razina CRP bila marginalno statistički značajno povezana s progresijom bolesti (OR=0,98; 95% CI: 0,96-1,00; p=0,055).
4. Utvrđena je statistički značajna interakcija između CRP i fibrinogena, koja je bila statistički značajno povezana s progresijom bolesti kod reevaluacije nakon provedene prve linije kemoterapije.
5. Povezanost inicijalnog CRP s progresijom bolesti bila je statistički značajna, dok je izolirani doprinos fibrinogena bio na rubu statističke značajnosti.
6. Zabilježena je značajna korelacija između povišene razine CRPa prije početka liječenja s lošijim ishodom liječenja sa statistički značajnom razlikom prosječne vrijednosti CRPa između bolesnika s kontrolom bolesti ili progresijom bolesti kod reevaluacije.
7. Bolesnici s povišenom vrijednosti CRPa i niskom vrijednosti fibrinogena imali su veću vjerojatnost za progresiju bolesti kod reevaluacije, dok je u bolesnika s niskom vrijednosti CRPa prije početka liječenja zabilježen bolji odgovor na prvu liniju kemoterapije.

8. Između razine CRP-a i vremena do progresije bolesti utvrđena je statistički značajna negativna povezanost. Drugim riječima, više razine CRP-a bile su povezane s manjim brojem mjeseci proteklih do progresije bolesti.
9. U ovom istraživanju nije utvrđena statistička značajnost omjera rizika za progresiju bolesti nakon provedene prve linije kemoterapije kod normalne ili snižene razine hemoglobina.
10. U ovom ispitivanju nije utvrđena statistički značajna razlika između odgovora na kemoterapiju pojedinih skupina prema histološkom tipu.
11. U ovom ispitivanju utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost između dobi i broja mjeseci do progresije bolesti (Spearman $r=0,22$; $p=0,025$). Drugim riječima, starija dob bila je povezana s duljim vremenom proteklom do progresije bolesti.
12. Bolesnici s karcinomom pluća ne-malih stanica, stadija bolesti IV imali 2,82 puta veće izgleda za progresiju bolesti kao odgovor na kemoterapiju u odnosu na sudionike sa IIIB stadijem bolesti, odnosno viši stadij bolesti imao je negativno prediktivno značenje za odgovor na kemoterapiju.

8. Sažetak

Primarni karcinom pluća vodeći je uzrok smrti od karcinoma u svijetu, a Hrvatska je jedna od zemalja s najvišom stopom incidencije i mortaliteta. U 80-85% slučajeva karcinoma pluća radi se o nemikrocelularnom karcinomu. Kod postavljanja dijagnoze, 65% bolesnika prezentira se s lokalno uznapredovalom ili metastatskom bolesti (stadij bolesti IIIB I IV) te je indicirano liječenje kemoterapijom s ciljem usporavanja napredovanja bolesti.

Dvojna kemoterapija zasnovana na platini s jednogodišnjim preživljenjem od 20-25%, i dalje predstavlja osnovnu terapijsku opciju za većinu bolesnika te donosi bolje preživljenje i kvalitetu života u usporedbi sa simptomatskom palijativnim liječenjem.

Radi boljeg izbora optimalnog liječenja koristi se niz prognostičkih i prediktivnih markera. Brojna ispitivanja u ovom području fokusiraju se na kliničke karakteristike tumora ili domaćina. Čimbenici poput stadija bolesti, gubitka tjelesne težine i performans statusa najčešće su korišteni i kao prediktivni indikatori medijana preživljenja nakon sistemskog liječenja.

U ovom ispitivanju glavni je cilj bio utvrditi postoji li razlika u odgovoru na kemoterapijsko liječenje između bolesnika s normalnim i patološki promijenjenim vrijednostima sljedećih parametara: CRP, leukociti, fibrinogen, hemoglobin.

Provedeno je retrospektivno kohortno ispitivanje u razdoblju od 1.1.2011. do 31.12.2011. godine u kojem je sudjelovalo ukupno 170 sudionika. Prikupljeni su podaci o dobi, spolu, patohistološkoj dijagnozi i stadiju bolesti te vrijednosti laboratorijskih parametara prije započinjanja kemoterapije koji su obuhvaćali broj leukocita, hemoglobin te fibrinogen.

Dokumentirano je vrijeme početka liječenja kemoterapijom te radiološki odgovor na kemoterapiju prve linije prilikom reevaluacije bolesti. Također je izračunato vrijeme do progresije bolesti koje smo definirali kao vrijeme od početka liječenja do progresije bolesti nakon prve linije kemoterapije te ukupno vrijeme do završetka liječenja kemoterapijom

definirano kao vrijeme od početka liječenja do završetka liječenja kemoterapijom. U ispitivanje je uključeno 170 ispitanika s karcinomom pluća ne-malih stanica, stadija bolesti IIIB i IV od čega 127 (74,7%) muškaraca i 43 (25,3%) žene, medijana (interkvartilnog raspona) dobi 64 (57-70) godine.

Učinjenom analizom otkrivena je statistički značajna interakcija između CRP i fibrinogena, koja je bila statistički značajno povezana s progresijom bolesti kod reevaluacije nakon provedene prve linije kemoterapije. Univarijatnom analizom na izvornim, negrupiranim vrijednostima laboratorijskih parametara utvrđeno je da je jedinični porast leukocita povećavao izgled za progresiju bolesti kao odgovor na kemoterapiju.

Multivarijatnom analizom utvrđeno je da je statistički značajan neovisni prediktor progresije bolesti kao odgovora na kemoterapiju fibrinogen dok je razina CRP bila marginalno statistički značajno povezana s progresijom bolesti (OR=0,98; 95% CI: 0,96-1,00; p=0,055).

Utvrđena je statistički značajna interakcija između CRP i fibrinogena, koja je bila statistički značajno povezana s progresijom bolesti kod reevaluacije nakon provedene prve linije kemoterapije. Povezanost inicijalnog CRP s progresijom bolesti bila je statistički značajna, dok je izolirani doprinos fibrinogena bio na rubu statističke značajnosti. Zabilježena je značajna korelacija između povišene razine CRPa prije početka liječenja s lošijim ishodom liječenja sa statistički značajnom razlikom prosječne vrijednosti CRPa između bolesnika s kontrolom bolesti ili progresijom bolesti kod reevaluacije.

Bolesnici s povišenom vrijednosti CRPa i niskom vrijednosti fibrinogena imali su veću vjerojatnost za progresiju bolesti kod reevaluacije, dok je u bolesnika s niskom vrijednosti CRPa prije početka liječenja zabilježen bolji odgovor na prvu liniju kemoterapije.

Između razine CRP-a i vremena do progresije bolesti utvrđena je statistički značajna negativna povezanost. Drugim riječima, više razine CRP-a bile su povezane s manjim brojem mjeseci proteklih do progresije bolesti.

U ovom ispitivanju nije utvrđena statistička značajnost omjera rizika za progresiju bolesti kod reevaluacije kod normalne ili snižene razine hemoglobina. Također, nije utvrđena statistički značajna razlika između odgovora na kemoterapiju pojedinih skupina prema histološkom tipu. Otkrića iz ovog ispitivanja potvrđuju kompleksnu interakciju karcinoma, upale i koagulacijske kaskade te podupiru vrijednosti povišene razine CRPa u predikciji odgovora na prvu liniju kemoterapije.

Rezultati ovog istraživanja podupiru rastuće dokaze složene interakcije karcinoma i upalnog odgovora organizma s negativnim prediktivnim utjecajem na odgovor na liječenje prvom linijom kemoterapije u bolesnika s lokalno uznapredovalim i metastatskim karcinomom pluća ne-malih stanica te se CRP i fibrinogen mogu koristiti i kao dodatni prediktivni alat u donošenju strategije liječenja za ove bolesnike.

9. Summary

Predictive significance of nonspecific laboratory parameters in patients with locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer treated with chemotherapy

Sonja Badovinac

2016

In this study predictive value of inflammation reactants C-reactive protein, fibrinogen, leukocyte count and haemoglobin level to the chemotherapy response in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer was evaluated. Data was collected from medical documentation of the patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer treated on oncology department at Jordanovac pulmonology clinic during 2011.

In this retrospective cohort study 170 patients with locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer were included. We found that pre-treatment CRP and fibrinogen values were statistically significantly correlated. Chemotherapy and CRP, fibrinogen, and their interaction were independently significantly associated with disease control rate at re-evaluation.

Leucocyte count was statistically significant for the disease response to chemotherapy in univariate analysis only, while haemoglobin and histological tumour type were not statistically significantly correlated with the chemotherapy response.

The findings from this study support the evidence of inflammation and cancer relationship, where elevated pre-treatment level of CRP has negative predictive significance on the NSCLC frontline chemotherapy response.

10. Literatura

1. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014. World Health Organization: Geneva. 2014. 953 p.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. Cancer Facts & Figures 2015. 2015.
3. HZJZ. HZJZ, Registar za rak Croatian National Cancer Registry INCIDENCIJA RAKA U HRVATSKOJ Bilten 2013. Bilten. 2013;(37).
4. Doll R, Hill AB. Smoking and Carcinoma of the Lung. Br Med J [Internet]. 1950;2(4682):739–48. Available from: <http://www.bmj.com>
5. Wynder EL, Graham E a. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. Bull World Health Organ. 2005;83(2):146–53.
6. Raupach T, Radon K, Nowak D, Andreas S. [Passive smoking--health consequences and effects of exposure prevention]. Pneumologie [Internet]. 2008;62(1):44–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18041691>
7. Nancy A, Rigotti NA, Lee JEJ, Wechsler H, Jha P, Peto R, et al. Mortality from smoking in developed countries 1950 -2010. J Bras Pneumol publicação Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia [Internet]. 2009;284(1):699–705. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19009219><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17273565><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219334><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1932883><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17244976><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub>
8. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. Nat Rev Cancer [Internet]. 2003;3(10):733–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14570033>

9. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 1978;32(4):303–13. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1060963&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Lubin JH, Caporaso NE. Cigarette smoking and lung cancer: Modeling total exposure and intensity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(3):517–23.
11. Ray G, Henson DE, Schwartz AM. Cigarette smoking as a cause of cancers other than lung cancer: An exploratory study using the surveillance, epidemiology, and end results program. *Chest*. 2010;138:491–9.
12. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(4):1–25.
13. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005;330(7485):223.
14. Mudie NY, Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Qiao Z, Hancock BW, et al. Risk of Second Malignancy After Non-Hodgkin 's Lymphoma : A British Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2006;24(10).
15. - LP, - RJ, - HA, - TN, - Lorigan P, - Radford J, et al. - Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. [Review] [35 refs]; - *The Lancet Oncology*. - *Lancet Oncol*. 2005;6(10):773–9.
16. Lee PN. Relation between exposure to asbestos and smoking jointly and the risk of lung cancer. *Occup Environ Med*. 2001;58:145–53.
17. Pelucchi C, Pira E, Piolatto G, Coggiola M, Carta P, La Vecchia C. Occupational silica exposure and lung cancer risk: A review of epidemiological studies 1996-2005. *Ann*

- Oncol. 2006;17(7):1039–50.
18. Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M, Vigna-Taglianti F, Veglia F, Airoidi L, et al. Lung cancers attributable to environmental tobacco smoke and air pollution in non-smokers in different European countries: a prospective study. *Environ Health.* 2007;6(September 2006):7.
 19. Young RP, Hopkins RJ. How the genetics of lung cancer may overlap with COPD. *Respirology.* 2011;16(7):1047–55.
 20. Abal Arca J, Parente Lamelas I, Almazán Ortega R, Blanco Pérez J, Toubes Navarro ME, Marcos Velázquez P. [Lung cancer and COPD: a common combination]. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2009;45(10):502–7. Available from: <http://www.archbronconeumol.org/es/cancer-pulmon-epoc-una-asociacion/articulo/13141773/>
 21. Liang H-Y, Li X-L, Yu X-S, Guan P, Yin Z-H, He Q-C, et al. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: a systematic review. *Int J cancer* [Internet]. 2009;125(12):2936–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19521963>
 22. Ozawa Y, Suda T, Naito T, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T, et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology* [Internet]. 2009;14(5):723–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19659650>
 23. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;144(5):646–74. Available from: <http://www.cell.com/article/S0092867411001279/fulltext>
 24. El-Telbany A, Ma PC. Cancer genes in lung cancer: racial disparities: are there any? *Genes Cancer* [Internet]. 2012;3(7-8):467–80. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3527990&tool=pmcentrez>

&rendertype=abstract

25. Herbst RS, Heymach J V, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1367–80.
26. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2015;10(9):1243–60. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=01243894-900000000-98927>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26291008>
27. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2002;346(2):92–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14731332>
28. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008;26(21):3543–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506025>
29. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542–50.
30. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2011;6(2):244–85. Available from:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21252716

31. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028407>
32. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 SUPPL.):149–60.
33. Lancaster E. Paraneoplastic Disorders. *Continuum (Minneap Minn)*. 2014;21(2):452–75.
34. Gultekin SH. Recent Developments in Paraneoplastic Disorders of the Nervous System. *Surg Pathol Clin* [Internet]. 2015;8(1):89–99. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875918114001135>
35. Salomaa E-R, Sallinen S, Hiekkanen H, Liippo K. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Chest*. 2005;128(4):2282–8.
36. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: Clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J*. 2004;24(6):898–904.
37. Mirsadraee S. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J Radiol* [Internet]. 2012;4(4):0. Available from: <http://www.wjgnet.com/1949-8470/full/v4/i4/128.htm>
38. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol*. 1991;9(9):1618–26.
39. Oken M, MMD a, Creech R, HMDB, Tormey D, CMDPDC, Horton J, MDCBD, Davis

- TEMDC, McFadden ETE, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*. 1982. p. 649–56.
40. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* [Internet]. 2013;143(5 Suppl):e278S – 313S. Available from: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1685833>
41. Higgins K, Chino JP, Marks LB, Ready N, D'Amico T a, Clough RW, et al. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2009;75(5):1462–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19467798>
42. Shah AA, Berry MF, Tzao C, Gandhi M, Worni M, Pietrobon R, et al. Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2012;93(6):1807–12. Available from: http://ac.els-cdn.com/S0003497512005358/1-s2.0-S0003497512005358-main.pdf?_tid=577851e4-af8d-11e3-847f-00000aab0f02&acdnat=1395250914_0e605f241ec1864c467401d51ae4fdf3
43. Donington J, Ferguson M, Mazzone P, Handy Jr. J, Schuchert M, Fernando H, et al. American College of Chest Physicians and Society of Thoracic Surgeons consensus statement for evaluation and management for high-risk patients with stage I non-small cell lung cancer. *Chest*. 2012;142:1620–35.
44. Lutz ST, Jones J, Chow E. Role of radiation therapy in palliative care of the patient with cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014;32(26):2913–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113773>

45. McAvoy S, Ciura K, Wei C, Rineer J, Liao Z, Chang JY, et al. Definitive reirradiation for locoregionally recurrent non-small cell lung cancer with proton beam therapy or intensity modulated radiation therapy: predictors of high-grade toxicity and survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2014;90(4):819–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220718>
46. Patel SH, Robbins JR, Gore EM, Bradley JD, Gaspar LE, Germano I, et al. ACR Appropriateness Criteria® follow-up and retreatment of brain metastases. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2012;35(3):302–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22609733>
47. Expert Panel on Radiation Oncology-Bone M, Lo SS, Lutz ST, Chang EL, Galanopoulos N, Howell DD, et al. ACR Appropriateness Criteria (R) spinal bone metastases. *J Palliat Med* [Internet]. 2013;16(1):9–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167547>
48. Lutz ST, Lo SS-M, Chang EL, Galanopoulos N, Howell DD, Kim EY, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) non-spine bone metastases. *J Palliat Med*. 2012;15(5):521–6.
49. Rosenzweig KE, Chang JY, Chetty IJ, Decker RH, Ginsburg ME, Kestin LL, et al. ACR appropriateness criteria nonsurgical treatment for non-small-cell lung cancer: poor performance status or palliative intent. *J Am Coll Radiol* [Internet]. 2013;10(9):654–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23890874>
50. Grégoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer/Radiotherapie*. 2011;15(83):555–9.
51. Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, Nisbet A. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *Br J Radiol*

- [Internet]. 2011;84(1007):967–96. Available from:
[http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3473700&tool=pmcentrez
&rendertype=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3473700&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)
52. Chen AB, Neville BA, Sher DJ, Chen K, Schrag D. Survival outcomes after radiation therapy for stage III non-small-cell lung cancer after adoption of computed tomography-based simulation. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011;29(17):2305–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537034>
53. Liao ZX, Komaki RR, Thames HD, Liu HH, Tucker SL, Mohan R, et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2010;76(3):775–81. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515503>
54. Terasawa T, Dvorak T, Ip S, Raman G, Lau J, Trikalinos TA. Systematic review: charged-particle radiation therapy for cancer. *Ann Intern Med* [Internet]. 2009;151(8):556–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755348>
55. Ceppi P, Volante M, Saviozzi S, Rapa I, Novello S, Cambieri A, et al. Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer*. 2006;107(September):1589–96.
56. Meert AP, Martin B, Delmotte P, Berghmans T, Lafitte JJ, Mascaux C, et al. The role of EGF-R expression on patient survival in lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 2002;20(4):975–81.
57. Lynch T, Bell D, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto R, Brannigan B, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non–Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;350(21):2129–39. Available from:

<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1404304>

58. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:13306–11.
59. Sharma S V, Bell DW, Settleman J, Haber D a. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(3):169–81.
60. Soria J-C, Mok TS, Cappuzzo F, Jänne P a. EGFR-mutated oncogene-addicted non-small cell lung cancer: current trends and future prospects. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2012;38(5):416–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119437>
61. Pao W, Miller V a., Politi K a., Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med*. 2005;2(3):0225–35.
62. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*. 2007;316(5827):1039–43.
63. Shaw AT, Engelman J a. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013;31(8):1105–11. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4209068&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
64. Solomon B, Varella-Garcia M, Camidge DR. ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2009;4(12):1450–4. Available from: http://journals.lww.com/jto/Fulltext/2009/12000/ALK_Gene_Rearrangements__A_New_Therapeutic_Target.2.aspx?WT.mc_id=HPxADx20100319xMP\nhttp://www.ncbi.n

lm.nih.gov/pubmed/20009909

65. Scott HR, McMillan DC, Forrest LM, Brown DJF, McArdle CS, Milroy R. The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2002;87(3):264–7.
66. Moore MM, Chua W, Charles K a, Clarke SJ. Inflammation and cancer: causes and consequences. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2010;87(4):504–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20147899>
67. DeNardo DG, Andreu P, Coussens LM. Interactions between lymphocytes and myeloid cells regulate pro- versus anti-tumor immunity. *Cancer Metastasis Rev* [Internet]. 2010;29(2):309–16. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2865635&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
68. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell* [Internet]. 2010;140(6):883–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
69. Qian B-Z, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* [Internet]. 2010;141(1):39–51. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867410002874>
70. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* [Internet]. 2009;30(7):1073–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19468060>
71. Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, Sullivan A, Brooks MW, Bell GW, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature*. 2007;449(7162):557–63.
72. Lippitz BE. Cytokine patterns in patients with cancer: A systematic review. *Lancet*

- Oncol [Internet]. 2013;14(6):218–28. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70582-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70582-X)
73. Galizia G, Orditura M, Romano C, Lieto E, Castellano P, Pelosio L, et al. Prognostic significance of circulating IL-10 and IL-6 serum levels in colon cancer patients undergoing surgery. *Clin Immunol* [Internet]. 2002;102(2):169–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11846459>
 74. Waldner MJ, Foersch S, Neurath MF. Interleukin-6 - A key regulator of colorectal cancer development. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1248–53.
 75. Grivennikov SI, Karin M. Inflammatory cytokines in cancer: tumour necrosis factor and interleukin 6 take the stage. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 Suppl 1(Suppl 1):i104–8.
 76. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448–54.
 77. Pine SR, Mechanic LE, Enewold L, Chaturvedi AK, Katki H a., Zheng YL, et al. Increased levels of circulating interleukin 6, interleukin 8, c-reactive protein, and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(14):1112–22.
 78. Kelly L, White S, Stone PC. The B 12 / CRP index as a simple prognostic indicator in patients with advanced cancer : a confirmatory study. 2007;(May):1395–9.
 79. Geissbühler P, Mermillod B, Rapin CH. Elevated serum vitamin B12 levels associated with CRP as a predictive factor of mortality in palliative care cancer patients: a prospective study over five years. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2000;20(2):93–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10989247>
 80. Guillem P, Triboulet JP. Elevated serum levels of C-reactive protein are indicative of a poor prognosis in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus* [Internet]. 2005;18(3):146–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Cit>

ation&list_uids=16045574

81. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh Q-D, Jeldres C, Perrotte P, Gallina A, et al. C-reactive protein is an informative predictor of renal cell carcinoma-specific mortality: a European study of 313 patients. *Cancer* [Internet]. 2007;110(6):1241–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17639589>
82. Beer TM, Lalani AS, Lee S, Mori M, Eilers KM, Curd JG, et al. C-reactive protein as a prognostic marker for men with androgen-independent prostate cancer: results from the ASCENT trial. *Cancer* [Internet]. 2008;112(11):2377–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18428198>
83. Suh S-Y, Ahn H-Y. A prospective study on C-reactive protein as a prognostic factor for survival time of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer*. 2007;15(6):613–20.
84. Hara M, Yonei A, Ayabe T, Tomita M, Nakamura K, Onitsuka T. Postoperative serum C-reactive protein levels in non-small cell lung cancer patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;16(2):85–90.
85. Liu Y, Yuan D, Ye W, Lv T, Song Y. Prognostic value of circulating endothelial cells in non-small cell lung cancer patients : a systematic review and meta-analysis. 2015;4(5):610–8.
86. Ramsey S, Aitchison M. Re: C-Reactive Protein: a Biomarker of Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Subcutaneous Interleukin-2 Based Immunotherapy. *J Urol* [Internet]. 2005;174(6):2422–3. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534701690475>
87. Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J*. 1996;9(9):1826–30.
88. Brown KM, Domin C, Aranha G V, Yong S, Shoup M. Increased preoperative platelet

- count is associated with decreased survival after resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* [Internet]. 2005;189(3):278–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15792750>
89. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, Masutani S, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2002;9(3):287–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923136>
90. Kandemir EG, Mayadagli a, Karagoz B, Bilgi O, Turken O, Yaylaci M. Prognostic significance of thrombocytosis in node-negative colon cancer. *J Int Med Res* [Internet]. 2005;33(2):228–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790135>
91. Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, Onitsuka T. Prognostic significance of the combined use of preoperative platelet count and serum carcinoembryonic antigen level in non-small-cell lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2010;58(11):573–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21069496>
92. Batschauer APB, Figueiredo CP, Bueno EC, Ribeiro MA, Dusse LMS, Fernandes AP, et al. D-dimer as a possible prognostic marker of operable hormone receptor-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2010;21:1267–72.
93. Kilic M, Yoldas O, Keskek M, Ertan T, Tez M, Gocmen E, et al. Prognostic value of plasma D-dimer levels in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2008;10(3):238–41.
94. Oya M, Akiyama Y, Okuyama T, Ishikawa H. High preoperative plasma D-dimer level is associated with advanced tumor stage and short survival after curative resection in patients with colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2001;31(8):388–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11574632>
95. Brown LF, Van de Water L, Harvey VS, Dvorak HF. Fibrinogen influx and

- accumulation of cross-linked fibrin in healing wounds and in tumor stroma. *Am J Pathol* [Internet]. 1988;130(3):455–65. Available from:
[http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1880682&tool=pmcentrez
&rendertype=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1880682&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)
96. Jensen T, Kierulf P, Sandset PM, Klingenberg O, Joø GB, Godal HC, et al. Fibrinogen and fibrin induce synthesis of proinflammatory cytokines from isolated peripheral blood mononuclear cells. *Thromb Haemost* [Internet]. 2007;97(5):822–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17479194>
97. Ferrigno D, Buccheri G, Ricca I. Prognostic significance of blood coagulation tests in lung cancer. *Eur Respir J* [Internet]. 2001;17(4):667–73. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11401062>
98. Jones JM, McGonigle NC, McAnespie M, Cran GW, Graham AN. Plasma fibrinogen and serum C-reactive protein are associated with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* [Internet]. 2006;53(1):97–101. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16698114>
99. Guo Q, Zhang B, Dong X, Xie Q, Guo E, Huang H, et al. Elevated levels of plasma fibrinogen in patients with pancreatic cancer: possible role of a distant metastasis predictor. *Pancreas* [Internet]. 2009;38(3):e75–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19276866>
100. Yamashita H, Kitayama J, Nagawa H. Hyperfibrinogenemia is a useful predictor for lymphatic metastasis in human gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2005;35(10):595–600. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186176>
<http://jjco.oxfordjournals.org/content/35/10/595.full.pdf>
101. Takeuchi H, Ikeuchi S, Kitagawa Y, Shimada A, Oishi T, Isobe Y, et al. Pretreatment

- plasma fibrinogen level correlates with tumor progression and metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2007;22(12):2222–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18031385>
102. Polterauer S, Grimm C, Seebacher V, Concin N, Marth C, Tomovski C, et al. Plasma fibrinogen levels and prognosis in patients with ovarian cancer: a multicenter study. *Oncologist* [Internet]. 2009;14(10):979–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19776095>
103. Polterauer S, Grimm C, Tempfer C, Sliutz G, Speiser P, Reinthaller A, et al. C-reactive protein is a prognostic parameter in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2007;107(1):114–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825807004015>
104. Kawai K, Kitayama J, Tsuno NH, Sunami E, Nagawa H. Hyperfibrinogenemia after preoperative chemoradiotherapy predicts poor response and poor prognosis in rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2011;26(1):45–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20809424>
105. Milroy R, Douglas JT, Campbell J, Carter R, Lowe GD, Banham SW. Abnormal haemostasis in small cell lung cancer. *Thorax* [Internet]. 1988;43(12):978–81. Available from: <http://thorax.bmj.com/content/43/12/978.abstract>
106. G. Z, P. G, S. B, M. C, C. C, G.V. S. Reactive thrombocytosis might contribute to chemotherapy-related thrombophilia in patients with lung cancer. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2007;8(4):264–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L46333572> \n <http://dx.doi.org/10.3816/CLC.2007.n.004> \n <http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=15257304&id=doi:10.3816/CLC.2007.n.004&atitle=Reactive+thrombocytosis+might+cont>

107. Amrani DL. Regulation of fibrinogen biosynthesis: glucocorticoid and interleukin-6 control. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1990;1:443–6.
108. Zhang Z, Fuller GM. Interleukin 1beta inhibits interleukin 6-mediated rat gamma fibrinogen gene expression. *Blood*. 2000;96(10):3466–72.
109. Shepherd FA. Unraveling the Mystery of Prognostic and Predictive Factors in Epidermal Growth Factor Receptor Therapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Feb 6;24(7):1219–20. Available from:
<http://www.jco.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2005.04.4420>
110. Brundage MD. Prognostic Factors in Non-small Cell Lung Cancer *. *CHEST J* [Internet]. 2002;122(3):1037. Available from:
<http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?doi=10.1378/chest.122.3.1037>
111. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors in lung cancer: tables and comments. *Eur Respir J* [Internet]. 1994;7(7):1350–64. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7925916>
112. Smit EF, Groen M, Splinter TAW, Ebels T, Postmus PE. Occasional review New prognostic factors in resectable non-small cell lung cancer. 1996;(December 1995):638–46.
113. Tsao M-S, Aviel-Ronen S, Ding K, Lau D, Liu N, Sakurada A, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007;25(33):5240–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024870>
114. Cooper W a, Lam DCL, O’Toole S a, Minna JD. Molecular biology of lung cancer. *J Thorac Dis* [Internet]. 2013;5 Suppl 5:[479–90]. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3804875&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

115. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* [Internet]. 1995;311(7010):899–909. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2550915>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2550915&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
116. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* [Internet]. 2011;144(5):646–74. Available from:
<http://www.cell.com/article/S0092867411001279/fulltext>
117. McKeown DJ, Brown DJF, Kelly a, Wallace a M, McMillan DC. The relationship between circulating concentrations of C-reactive protein, inflammatory cytokines and cytokine receptors in patients with non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2004;91(12):1993–5.
118. Casamassima A, Picciariello M, Quaranta M, Berardino R, Ranieri C, Paradiso A, et al. C-reactive protein: a biomarker of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with subcutaneous interleukin-2 based immunotherapy. *J Urol* [Internet]. 2005;173(1):52–5. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592024>
119. Groblewska M, Mroczko B, Sosnowska D, Szmitkowski M. Interleukin 6 and C-reactive protein in esophageal cancer. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2012;413(19-20):1583–90. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898112002355>
120. Hara M, Matsuzaki Y, Shimuzu T. Preoperative serum C-reactive protein level in non-small cell lung cancer [Internet]. *Anticancer Research*. 2007. p. 3001–4. Available from: <http://ar.iiarjournals.org/content/27/4C/3001.short>

121. Jin Y, Sun Y, Shi X, Zhao J, Shi L, Yu X. Prognostic value of circulating C-reactive protein levels in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *J Cancer Res Ther* [Internet]. 2014;10 Suppl:C160–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25450276>
122. Kimura H, Ishibashi T, Shikama Y, Okano A, Akiyama Y, Uchida T, et al. Interleukin-1 beta (IL-1 beta) induces thrombocytosis in mice: possible implication of IL-6. *Blood* [Internet]. 1990;76(12):2493–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2265245>
123. Leven RM, Clark B, Tablin F. Effect of recombinant interleukin-6 and thrombopoietin on isolated guinea pig bone marrow megakaryocyte protein phosphorylation and proplatelet formation. *Blood Cells Mol Dis* [Internet]. 1997;23(2):252–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9410469>
124. Alifano M, Mansuet-Lupo A, Lococo F, Roche N, Bobbio A, Canny E, et al. Systemic inflammation, nutritional status and tumor immune microenvironment determine outcome of resected non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2014;9(9).
125. Yin Y, Wang J, Wang X, Gu L, Pei H, Kuai S, et al. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: A meta-analysis. *Clinics* [Internet]. 2015;70(7):524–30. Available from: <http://clinics.org.br/article.php?id=1530>
126. Botta C, Barbieri V, Ciliberto D, Rossi A, Rocco D, Addeo R, et al. Systemic inflammatory status at baseline predicts bevacizumab benefit in advanced non-small cell lung cancer patients. *Cancer Biol Ther* [Internet]. 2013;14(6):469–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23760488>
127. Kasymjanova G, Macdonald N, Agulnik JS, Cohen V, Pepe C, Kreisman H, et al. The predictive value of pre-treatment inflammatory markers in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol*. 2010;17(4):52–8.

128. Kasymjanova G, Correa JA, Kreisman H, Dajczman E, Pepe C, Dobson S, et al. Prognostic Value of the Six-Minute Walk in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4(5):602–7.
129. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: Age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Ann Oncol.* 2002;13(7):1087–93.

11. Životopis

Rođena sam 1973. u Zagrebu gdje sam završila osnovnu i srednju školu. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala sam 1998. godine s odličnim uspjehom.

Nakon završenog pripravničkog staža položila sam 1999. godine stručni ispit pri

Ministarstvu zdravstva Republike Hrvatske. Od 2000. do 2005. godine zaposlena sam u

AstraZeneca d.o.o. kao voditelj odjela za klinička ispitivanja, farmakovigilanciju i

medicinska pitanja. Od 2005. godine zaposlena sam u Klinici za plućne bolesti

Jordanovac kada sam započela specijalizaciju iz interne medicine. Specijalistički ispit

položila sam 2010. godine. Specijalistički ispit iz uže specijalizacije pulmologije položila

sam 2013. godine. Od 2005. godine zaposlena sam na Zavodu za tumore pluća i

sredoprjsja, Odjel za tumore pluća Klinike za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb.