

# Liječenje raka pluća s pozitivnim receptorom epidermnog faktora rasta

---

Carević, Graciela

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:089532>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-27**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Graciela Carević**

**LIJEČENJE RAKA PLUĆA S POZITIVNIM  
RECEPTOROM EPIDERMNOG FAKTORA RASTA**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom doc. dr. sc. Jasmine Marić Brozić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA

ALK	anaplastična limfom-kinaza
ANITA	Međunarodna udruga za adjuvantni Navelbine ( <i>engl. Adjuvant Navelbine International Trialist Association</i> )
CT	kompjuterizirana tomografija ( <i>engl. computed tomography</i> )
CXR	radiogram prsnog koša ( <i>engl. chest x-ray</i> )
DCR	stopa kontrole bolesti ( <i>engl. disease control rate</i> )
DOR	trajanje odgovora ( <i>engl. duration of response</i> )
ECOG	Istočna kooperativna onkološka grupa ( <i>engl. Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
EGFR	receptor epidermalnog faktora rasta ( <i>engl. epidermal growth factor receptor</i> )
FDA	Uprava za hranu i lijekove ( <i>engl. Food and Drug Administration</i> )
FISH	fluorescentna in situ hibridizacija ( <i>engl. fluorescent in situ hybridization</i> )
GERB	gastroezofagealna refluksna bolest
HUNT	Zdravstvena anketa Nord-Trøndelag ( <i>engl. Nord-Trøndelag Health Survey</i> )
HZJZ	Hrvatski zavod za javno zdravstvo
IASLC	Međunarodna udruga za proučavanje raka pluća ( <i>engl. International Association for the Study of Lung Cancer</i> )
IHC	Imunohistokemija ( <i>engl. immunohistochemistry</i> )
IPASS	Istraživanje Iressa Pan-Azija ( <i>engl. Iressa Pan-Asia Study</i> )
KALC-R	Korejsko udruženje registra za rak ( <i>engl. Korean Association of Lung Cancer Registry</i> )

KRAS	<i>engl. Kirsten rat sarcoma virus</i>
LCC	karcinom velikih stanica ( <i>engl. large cell carcinoma</i> )
LDCT	kompjutorizirana tomografija niske doze zračenja ( <i>engl. low dose computed tomography</i> )
mAb	monoklonalna protutijela ( <i>engl. monoclonal antibody</i> )
MRI	snimanje magnetnom rezonancijom ( <i>engl. magnetic resonance imaging</i> )
NGS	sekvenciranje DNA/RNA ( <i>engl. next generation sequencing</i> )
NSCLC	rak pluća nemalih stanica ( <i>engl. non-small cell lung cancer</i> )
ORR	ukupna stopa odgovora ( <i>engl. objective response rate</i> )
OS	ukupno preživljenje ( <i>engl. overall survival</i> )
PCR	lančana reakcija polimeraze ( <i>engl. polymerase chain reaction</i> )
PD-L1	ligand programirane stanične smrti-1 ( <i>engl. programmed cell death ligand-1</i> )
PFS	preživljenje bez progresije bolesti ( <i>engl. progression free survival</i> )
PORT	postoperativna radioterapija ( <i>engl. postoperative radiotherapy</i> )
ROS1	c-ros onkogen 1 ( <i>engl. c-ros oncogene 1</i> )
SCC	karcinom skvamoznih stanica ( <i>engl. squamos cell cancer</i> )
SCLC	rak pluća malih stanica ( <i>engl. small cell lung cancer</i> )
SEER	Nadzor, epidemiologija i krajnji rezultati ( <i>engl. Surveillance, Epidemiology and End Results</i> )
SNP	jednonukletidni polimorfizam ( <i>engl. single-nucleotide polymorphism</i> )
STAS	širenje kroz zračne prostore ( <i>engl. spread through air spaces</i> )
TKI	inhibitor tirozin kinaze ( <i>engl. tyrosine kinase inhibitor</i> )

TMB	mutacijsko tumorsko opterećenje ( <i>engl. tumor mutational burden</i> )
TSG	tumor supresorski gen ( <i>engl. tumor suppressor gene</i> )
TTP	vrijeme do progresije ( <i>engl. time to progression</i> )
uPAR	receptor urokinaznog plazminogenog aktivatora ( <i>engl. urokinase-type plasminogen activator</i> )
USPSTF	Radna grupa za preventivne usluge Sjedinjenih Država ( <i>engl. United States Preventive Services Task Force</i> )
UZV	ultrazvuk ( <i>engl. ultrasound scan</i> )
VEGF	vaskularni endotelni faktor rasta ( <i>engl. vascular endothelial growth factor</i> )
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija ( <i>engl. World Health Organisation</i> )

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

<b>1. UVOD</b> .....	<b>9</b>
<b>2. EPIDEMIOLOGIJA RAKA PLUĆA NEMALIH STANICA</b> .....	<b>9</b>
2.1. EPIDEMIOLOGIJA EGFR POZITIVNOG RAKA PLUĆA .....	10
<b>3. ETIOPATOGENEZA RAKA PLUĆA NEMALIH STANICA</b> .....	<b>11</b>
3.1. RIZIČNI ČIMBENICI .....	11
3.1.1. RIZIČNI ČIMBENICI EGFR POZITIVNOG RAKA PLUĆA .....	12
3.2. PATOGENEZA RAKA PLUĆA NEMALIH STANICA .....	12
3.2.1. PATOGENEZA EGFR POZITIVNOG RAKA PLUĆA.....	13
<b>4. DIJAGNOZA RAKA PLUĆA NEMALIH STANICA</b> .....	<b>14</b>
4.1. POSTAVLJANJE DIJAGNOZE I PROCJENA PROŠIRENOSTI BOLESTI .....	14
4.2. MOLEKULARNA DIJAGNOSTIKA (EGFR, ALK, ROS1).....	14
<b>5. KLASIFIKACIJA I TNM STUPNJEVANJE RAKA PLUĆA NEMALIH STANICA</b>	<b>15</b>
<b>6. PROGNOСТИČKI ČIMBENICI RAKA PLUĆA NEMALIH STANICA</b> .....	<b>21</b>
6.1. EGFR MUTACIJE KAO PROGNOСТИČKI ČIMBENIK .....	21
<b>7. PROBIR I PREVENCIJA</b> .....	<b>21</b>
<b>8. LIJEČENJE RAKA PLUĆA NEMALIH STANICA</b> .....	<b>22</b>
8.1. LIJEČENJE RANOG STADIJA RAKA PLUĆA NEMALIH STANICA .....	22
8.2. LIJEČENJE LOKALNO UZNAPREDOVALOG RAKA PLUĆA NEMALIH STANICA .....	23
8.2.1. LIJEČENJE EGFR POZITIVNOG RAKA PLUĆA .....	24
8.2.1.1. LIJEČENJE INHIBITORIMA TIROZIN KINAZE (TKI) .....	24
8.2.1.1.1. PRVA GENERACIJA EGFR-TKI .....	24
8.2.1.1.2. DRUGA GENERACIJA EGFR-TKI .....	25
8.2.1.1.3. TREĆA GENERACIJA EGFR-TKI .....	25
8.2.1.2. LIJEČENJE MONOKLONSKIM PROTUTIJELIMA (mAb) .....	27
8.2.1.2.1. CETUKSIMAB (ERBITUX) .....	27
8.2.1.2.2. NECITIMUMAB (IMC-11 F8).....	28
<b>9. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>29</b>
<b>10. ZAHVALE</b> .....	<b>30</b>
<b>11. LITERATURA</b> .....	<b>31</b>
<b>12. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>37</b>

## SAŽETAK

### LIJEČENJE RAKA PLUĆA S POZITIVNIM RECEPTOROM EPIDERMNOG FAKTORA RASTA

**Graciela Carević**

Rak pluća predstavlja ozbiljan globalni zdravstveni problem s obzirom da je vodeći uzrok smrti od raka diljem svijeta. Rano otkrivanje raka pluća je ključ za poboljšanje prognoze bolesnika. Nažalost, rano postavljanje dijagnoze često je izazovno, s obzirom na nespecifične simptome koje bolesnici mogu imati u početnoj fazi bolesti. Većina bolesnika stoga bude dijagnosticirana u uznapreovalom stadiju što znatno smanjuje izgleda za izlječenje. No, zahvaljujući napretku u molekularnom profiliranju raka, otvara se mogućnost personaliziranog pristupa liječenju. Identificirane su ključne mutacije, poput onih na receptorima epidermalnog faktora rasta (EGFR), koje igraju važnu ulogu u razvoju raka pluća nemalih stanica (NSCLC). Otkriće inhibitora EGFR tirozin kinaze (TKI) predstavlja prekretnicu u liječenju NSCLC, budući da ova ciljana terapija poboljšava kvalitetu života bolesnika, smanjuje nuspojave i produljuje vrijeme preživljenja bez progresije bolesti. Iako su donijeli revoluciju u liječenju NSCLC, nije rijetko da bolesnici steknu rezistenciju na EGFR-TKI. Međutim, nova istraživanja i nove tehnologije otvaraju put ka razumijevanju mehanizama nastanka rezistencije i razvoju novih terapijskih strategija i daju nadu da će se u budućnosti poboljšati ishodi za sve bolesnike koji se bore s ovom teškom bolešću.

**Ključne riječi:** rak pluća nemalih stanica, inhibitori receptora epidermalnog faktora rasta, ciljana terapija



## **SUMMARY**

### **TREATMENT FOR EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR MUTATION POSITIVE LUNG CANCER**

**Graciela Carević**

Lung cancer is a serious global health problem, as it is the leading cause of cancer death worldwide. Early detection of lung cancer is key to improving patient prognosis. Unfortunately, early diagnosis is often challenging due to the non-specific symptoms that patients may experience in the early stages of the disease. Most patients are therefore diagnosed at an advanced stage, which significantly reduces the chances of a cure. However, thanks to advances in molecular profiling of cancer, the possibility of a personalized approach to treatment is opening up. Key mutations have been identified, such as those on epidermal growth factor receptors (EGFR), which play an important role in the development of non-small cell lung cancer (NSCLC). The discovery of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has been a breakthrough in the treatment of NSCLC, as this targeted therapy improves patients' quality of life, reduces side effects and prolongs progression-free survival. While they have revolutionized the treatment of NSCLC, it is not uncommon for patients to develop resistance to EGFR-TKIs. However, new research and new technologies are opening up the way to understanding the mechanisms of resistance and developing new therapeutic strategies, offering hope that future outcomes for all patients battling this difficult disease will be improved.

**Key words:** non-small cell lung cancer, epidermal growth factor receptor inhibitors, targeted therapy

## 1. UVOD

Rak pluća se ugrubo dijeli na rak pluća nemalih stanica (*engl. non-small lung cancer – NSCLC*) i rak pluća malih stanica (*engl. small cell lung cancer – SCLC*). SCLC je agresivniji i ima tendenciju brzog širenja zbog čega se u većini slučajeva liječe nekirurški dok se NSCLC liječi kirurški uz adjuvantnu terapiju (1).

NSCLC čini 80% slučajeva raka pluća, a detaljnija histološka podtipizacija se provodi u resekcijskim uzorcima kako bi se identificirali podtipovi tkiva koji su prognostički značajni te kako bi mogao izraditi terapijski plan. Za promjenu pristupa i unaprijeđenje terapije zaslužna je molekularna analiza genetskih mutacija raka pluća. Trenutno je najčešća ciljna mutacija receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR) i smatra se da otprilike 10% do 15% bijelaca i više od 50% Azijata s NSCLC nosi ovu mutaciju (2). EGFR je transmembranski glikoproteinski receptor čija se citoplazmatska tirozin kinazna domena aktivira vezanjem liganda. Rezultat toga je sinteza DNA i proliferacija stanica kroz signalne puteve. EGFR mutacije dovode do konstitutivne aktivacije tih puteva potičući tako kancerogenezu. Utvrđivanje da je riječ o EGFR pozitivnom raku pluća ima veliki značaj u mogućnostima liječenja i prognozi pacijenta (3). Terapijske smjernice trenutačno preporučuju inhibitore EGFR tirozin kinaze (TKI) kao prvu liniju liječenja u uznapredovalom EGFR pozitivnom raku pluća. U usporedbi sa kemoterapijom, takva ciljna terapija rezultirala je boljim medijanom preživljenja bez progresije bolesti (PFS). Međutim, kod većine pacijenata se razvija rezistencija unutar 9 do 19 mjeseci od početka primjene terapije i to predstavlja značajan izazov. Moguća strategija kojom se nastoji nadvladati rezistencija na EGFR-TKI je kombinacija kemoterapije na bazi platine i korištenje TKI sljedećih generacija, a dodatni inovativni načini se još uvijek istražuju (2,4). Molekularno profiliranje raka pluća postalo je nezaobilazni dio u dijagnostici. Osim što doprinosi preciznijem i individualnom pristupu liječenja, također poboljšava ishod pacijenta pomažući u procjeni rizika od recidiva i progresije bolesti (2,5). U skladu s navedenim, sveobuhvatno molekularno profiliranje raka pluća nedvojbeno je od velikog značaja ne samo u liječenju već i u otkrivanju bolesti u ranom stadiju te se očekuju daljnja istraživanja na tom području (6).

## 2. EPIDEMIOLOGIJA RAKA PLUĆA NEMALIH STANICA

Rak pluća nemalih stanica (*engl. non-small-cell lung cancer – NSCLC*) vodeći je uzrok smrtnosti od raka u cijelom svijetu (7). U većine bolesnika, bolest se otkrije u uznapredovaloj fazi u kojoj je medijan ukupnog preživljenja samo jedna godina te 5-godišnja stopa preživljenja 3,5% (8).

Povijesno gledano, NSCLC je imao lošu prognozu, međutim, napredak u probiru i liječenju je

doveo do uočljivog pada smrtnosti unazad nekoliko godina. Epidemiološka analiza baze podataka SEER (*engl. Surveillance, Epidemiology and End Results*) temeljene na populaciji od 2010. do 2017. godine u SAD-u, izvjestila je smanjenje ukupne incidencije NSCLC u tom razdoblju (s 46,4 na 40,9 na 100 000). Ono što je zanimljivo je da je zamijećen porast incidencije bolesnika sa stadijem I (s 10,8 na 13,2) te porast prevalencije bolesnika s NSCLC (s 175,3 na 198,3 na 100 000) što bi se moglo objasniti napretkom u probiru odnosno liječenju jer bolesnici žive dulje nakon dijagnoze. Primijećene su i slične distribucije bolesnika pri postavljanju dijagnoze; 53% muškarci, 68% stariji od 65 godina, a medijan godina pri postavljanju dijagnoze je bio 70 (63 – 77) godina. Procjena petogodišnjeg preživljenja bila je 26,4%, što je više od prethodno objavljenih procjena iz 2014. (23,3%) i 2015. (24,6%) (9). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) za 2020. godinu, od raka pluća češće oboljevaju muškarci te je drugi najčešće dijagnosticirani rak. Unatoč tome što nije glavno sijelo, rak pluća je vodeći uzrok smrtnosti od raka u Hrvatskoj što ukazuje na značaj raka pluća kao javnozdravstvenog problema (10).

## 2.1. EPIDEMIOLOGIJA EGFR POZITIVNOG RAKA PLUĆA

EGFR pozitivan rak pluća povezan je s poboljšanim odgovorom na liječenje, a time i boljom prognozom u uznapredovanom stadiju NSCLC. To potvrđuje i istraživanje koje je provedeno na 307 bolesnika stadija I NSCLC. EGFR mutacije su bile prisutne u 62 bolesnika, kod njih je zabilježena značajno niža stopa recidiva (9,7% naspram 21,6%) i poboljšano ukupno petogodišnje preživljenje (98% naspram 73%) u odnosu na 245 bolesnika bez EGFR mutacija (11).

Procjenjuje se da se prevalencija EGFR promjena u NSCLC kreće između 14,1% - 50,7%. Istraživanja su pokazala da je u 85% do 90% slučajeva uglavnom riječ o uobičajenim mutacijama: delecija egzona 19 ( prisutna u otprilike 60% slučajeva) ili L858R mutaciji egzona 21 (prisutna u otprilike 24% slučajeva). Do sada nisu primijećene razlike u preživljenju među uobičajenim i rijetkim EGFR mutacijama (12).

Prema metaanalizi iz 2016. godine koja je obuhvaćala 456 studija u kojima je bilo uključeno 30 466 pacijenata s EGFR mutacijom među ukupno 115 815 pacijenata s NSCLC, ukupna prevalencija za mutacije EGFR bila je veća u žena (žene 43,7% u odnosu na muškarce 24,0%), u nepušača (49,3% u odnosu na bivše ili sadašnje pušače 21,5%) i pacijenata s adenokarcinomom (38,0% u odnosu na ne-adenokarcinom 11,7%) (13).

Epidemiološka istraživanja ukazuju na veću pojavnost EGFR pozitivnog raka pluća u istočnoazijskim zemljama, uključujući Japan, Filipine, Tajvan, Tajland, Vijetnam, Hong Kong te Sjevernu i Južnu Koreju. To se može djelomično objasniti polimorfizmom gena za EGFR

koji su povezani s povećanom proizvodnjom EGFR proteina.

Nomura i suradnici su utvrdili mutacije u genu za EGFR u istočnih Azijata koje mogu doprinijeti povećanoj incidenciji EGFR pozitivnog raka pluća u toj populaciji (14).

U Hrvatskoj se svake godine dijagnosticira preko 2500 novih slučajeva raka pluća, od kojih 85% čine pacijenti s NSCLC, a oko 20% tih pacijenata pokazuje prisutnost aktivirajućih mutacija ili delecija u EGFR genu što rezultira neprekidnom aktivacijom EGFR signalnog puta (15).

### **3. ETIOPATOGENEZA RAKA PLUĆA NEMALIH STANICA**

#### **3.1. RIZIČNI ČIMBENICI**

Nekoliko čimbenika rizika povećava mogućnost obolijevanja od NSCLC. Najznačajniji čimbenici rizika uključuju pušenje ili pasivnu izloženost pušenju, profesionalnu izloženost azbestu te pozitivnu obiteljsku anamnezu (16).

Pušenje je daleko najvažniji čimbenik rizika za rak pluća. Prestanak pušenja u bilo kojoj dobi može smanjiti rizik od raka pluća. Ljudi koji puše cigarete imaju 15 do 30 puta veću vjerojatnost da će oboljeti od raka pluća nego oni koji ne puše. Procjenjuje se da je 90% smrti od NSCLC uzrokovano pušenjem duhanskih proizvoda. Duhanski dim otrovna je mješavina s više od 7000 kemikalija. Poznato je da ih najmanje 70 uzrokuje rak kod ljudi ili životinja. Promjene na plućnom tkivu koje se događaju udisanjem ili pušenjem duhanskih proizvoda započinju odmah neposredno. Vrlo je vjerojatno da će stalni pušači razviti displaziju. Važno je znati da displazija samo ponekad može prijeći u rak (17).

Istraživanja su potvrdila da pasivna izloženost duhanskom dimu povećava rizik od razvoja raka pluća među nepušačima. Zdravstvena anketa Nord-Trøndelag (HUNT) pokazalo je povezanost između izlaganju pasivnom pušenju u djetinjstvu i odrasloj dobi i riziku razvoja raka pluća. Rezultati nalažu da izloženost kućanstva duhanskom dimu iz okoline povećava individualni rizik za razvoj raka pluća čak i kod osoba koje nisu nikada pušile (18).

Azbestna vlakna su povezana s NSCLC kroz različite molekularne i genetske mehanizme. Istraživanja su pokazala da izloženost azbestu može biti uzrok inaktivacije važnog tumor supresorskog gena (*engl. tumor suppressor gene – TSG*) P16/CDKN2A koji se često mijenja u raku pluća putem hipermetilacije ili u slučaju azbesta, putem delecije (19).

Identificirano je nekoliko genetskih čimbenika koji mogu povećati rizik za razvoj NSCLC kod pojedinca. Hoffman i suradnici izvijestili su da postoji mutacijska varijanta DHODH gena u obitelji koja je povezana s kancerogenezom za razne vrste raka uključujući i NSCLC.

Značajnije somatske mutacije nisu pronađene među slučajevima NSCLC u obitelji, ali uočeni

su neki mehanizmi koji su odgovorni za ponavljanje jedinstvenih jednonukletidnih polimorfizama (SNP) u obitelji. Stoga, mogu postojati obiteljski specifični čimbenici indukcije mutacije; genetski, okolišni ili oboje (20).

### 3.1.1. RIZIČNI ČIMBENICI EGFR POZITIVNOG RAKA PLUĆA

U mnogim istraživanjima nađena je statistički značajna povezanost EGFR mutacije s adenokarcinomom, ženskim spolom i nepušačkim statusom (21).

Kim i suradnici su izvijestili da su acinarni, papilarni i lepidični podtipovi adenokarcinoma više povezani s EGFR mutacijama, a incidencija je bila najviša kod žena koje nikad nisu pušile (22).

Iz retrospektivne analize 931 pacijenta s NSCLC i rezultata OncoPanela pronađene su jasne razlike u somatskim mutacijama u NSCLC pušača i nepušača. Rezultati sugeriraju da su mutacije EGFR 6,29 puta vjerojatnije kod osoba koje nikada nisu pušile. Međutim, ovi rezultati se ne bi trebali pogrešno protumačiti kao sugerirajući da pušenje štiti od EGFR mutacije, pokazano je da se ukupni mutacijski teret tumora (*engl. tumor mutational burden – TMB*) nakuplja s godinama pušenja i opada s vremenom nakon prestanka pušenja. S tim u vezi, ova analiza sugerira da na EGFR mutacije utječu i godine pušenja i mjeseci bez pušenja (23).

Iz baze podataka u Koreji (jedan zdravstveni sustav pokriva 97% stanovnika), saznalo se da je rizik od EGFR pozitivnog raka pluća bio veći što je bolesnik stariji. Omjer izgleda (*engl. odds ratio – OR*) kod bolesnika u 50-ima je iznosio 3,42 naspram 10,27 kod bolesnika u 70-im. Osim toga, uvidjelo se da bi pozitivna anamneza na upalu pluća liječenju bolnički ili gastroezofagealnu refluksnu bolest (GERB) također mogla biti povezana s EGFR pozitivnim rakom pluća. No, ovi nalazi zahtijevaju daljnju potvrdu uključujući genetske podatke (24).

### 3.2. PATOGENEZA RAKA PLUĆA NEMALIH STANICA

Rak pluća je vrlo složena neoplazma iz biološke i histopatološke perspektive. Istraživanja su pokazala da klinički prepoznatljiv rak pluća nastaje zbog niza genetskih i epigenetskih mutacija koje dovode do aktivacije onkogeni i deaktivacije TSG. Neke od tih mutacija su karakteristične i za SCLC i za NSCLC dok se određene mutacije uglavnom javljaju u jednom od podtipova raka pluća (4).

Za NSCLC je karakteristična RAS mutacija. RAS geni kodiraju proteine koji sudjeluju u signalnim putevima stanice te su odgovorni za kontrolu staničnog rasta. Obitelj gena RAS (KRAS, HRAS, NRAS) aktivira se točkastom mutacijom kodona 12, 13 ili 61 u približno

15 - 20% svih NSCLC, ali vrlo rijetko u SCLC. (25) Kada je RAS gen mutiran, dolazi do nekontroliranog rasta tumorskog tkiva, a Fisher i suradnici su pokazali važnost te mutacije u karcinogenezi raka pluća. Stoga, dokazivanje postojanja RAS mutacija u NSCLC ima potencijalnu ulogu u optimiziranju ciljane terapije i prognozi pacijenta (26,27).

Slično tome, i abnormalnosti gena P16 su česte u NSCLC, a rijetke u SCLC. Homozigotne delecije i točkaste mutacije su primijećene u 10% do 40% NSCLC (27).

Gen P16 je dobro poznati TSG, lokaliziran je na kromosomu 9p21 te kodira protein koji je regulator staničnog ciklusa tako što blokira aktivnost CDK4/6, što je neophodno za napredovanje stanice kroz ciklus stanične diobe. Gubitak funkcije gena P16 dovodi do nekontroliranog napretka stanice iz G1 u S fazu staničnog ciklusa. Najčešći način gubitka funkcije je hipermetilacija promotora i otkrivena je u 17% do 84% NSCLC i može biti biljeg za predviđanje prognoze, štoviše hipermetilacija u stanicama sputuma je evidentirana kao molekularni marker za identifikaciju zdravih osoba s visokim rizikom od pojave raka pluća. Važnost otkrivanja hipermetilacije leži u mogućnosti epigenetskog liječenja od kojeg bi pacijenti imali koristi, tim više što su epigenetske promjene reverzibilne, za razliku od genetskih (28).

Razumijevanje molekularnih promjena u genima u patogenezi raka pluća ubrzano napreduje i omogućuje učinkovitije strategije liječenja primjenom ciljanih inhibitora. Stoga, prepoznavanje i otkrivanje molekularnih promjena u receptoru epidermalnog faktora rasta (EGFR), anaplastičnoj limfom-kinazi (ALK) i KRAS (*engl. Kirsten rat sarcoma virus*) za koje danas postoje dostupne ciljane terapije, smatra se osnovom u dijagnosticiranju NSCLC (3,29).

### 3.2.1. PATOGENEZA EGFR POZITIVNOG RAKA PLUĆA

EGFR je transmembranski glikoprotein koji se eksprimira u normalnom epitelnom, mezenhimskom ili neurogenom tkivu. Na svojoj izvanstaničnoj domeni veže epidermalni faktor rasta (EGF), a unutarstanična domena uključuje tirozin kinazu i C terminalnu domenu fosforilacije. Vežanje liganda za EGFR pokreće nekoliko kaskada prijenosa signala u putevima koji reguliraju diobu i preživljenje stanice. Aktivnost tirozin kinaze EGFR može biti poremećena raznim onkogenim mehanizmima kao što su mutacija EGFR gena, prekomjerna ekspresija EGFR proteina i povećanje broja kopije (amplifikacija gena). Ti mehanizmi dovode do neželjene kontinuirane aktivacije EGFR signalnih puteva koji u stanici inhibiraju apoptozu i doprinose napredovanju tumora. Preciznije, kinazna domena EGFR proteina prelazi iz stanja niske bazalne aktivnosti u stanje značajno povećane aktivnosti. Drugim riječima, normalno je kinazna domena u autoinhibiranom stanju, a mutacije EGFR uzrokuju promjenu konformacije proteina, što za posljedicu ima naknadno abnormalnu aktivaciju kinazne

domene i signalnog kaskadnog procesa u stanicama raka. Najčešće su aktivirani PI3K/AKT i JAK-STAT antiapoptički putevi (30).

U EGFR pozitivnom raku pluća zabilježeno je nekoliko promjena u EGFR genu koje dovode do aktivacije takvih i sličnih puteva, a dvije najčešće su delecije u egzonu 19 (očuvana LREA sekvenca) i točkasta mutacija u egzonu 21(L858R). Ostale manje uobičajene su mutacije koje uključuju egzon 20 S768I, egzon 21 L861Q i/ili egzon 18 G719X i neuobičajene insercijske mutacije egzona 20 (29).

Dodatno, imunohistokemijski je pokazano da slučajevi pozitivni na EGFR češće pokazuju gubitak funkcije gena P16. To pokazuje važnost deregulacije staničnog ciklusa u patogenezi NSCLC jer aktivacija EGFR dovodi do stimulacije staničnog ciklusa dok je P16 negativni regulator (28).

## 4. DIJAGNOZA RAKA PLUĆA NEMALIH STANICA

### 4.1. POSTAVLJANJE DIJAGNOZE I PROCJENA PROŠIRENOSTI BOLESTI

Nakon postavljanja sumnje na rak pluća neophodno je uzeti detaljnu anamnezu (s naglaskom na navike pušenja, obiteljsku anamnezu zloćudnih bolesti, supostojeće bolesti pacijenta, gubitak težine i uvjete na radnom mjestu) i obaviti temeljit fizikalni pregled pacijenta. Za postavljanje dijagnoze i procjenu kliničkog stadija bolesti nužno je odabrati najpogodnije slikovne metode i tehniku biopsije za citološku/patohistološku obradu.

Uobičajeno je RTG prsnog koša (*engl. chest x-ray – CXR*) prva linija slikovne dijagnostike zbog široke dostupnosti i jednostavnosti primjene (31).

Slikovna dijagnostika mora uključivati i izvođenje kompjutorizirane tomografije (CT) prsnog koša, vrata i abdomena kako bi se provjerila i zahvaćenost drugih organa npr. jetre, nadbubrežnih žlijezda ili supraklavikularnih limfnih čvorova. Prema nalazu CT-a određuje se stadij bolesti, definiraju se parametri TNM klasifikacije. Međutim, relativna učestalost lažno pozitivnih rezultata CT ponekad zahtijeva daljnije pretrage ultrazvukom (UZV) ili magnetnom rezonancijom (MR). Konačna dijagnoza se postavlja patološkom potvrdom nakon bronhoskopske ili slikovno vođene biopsije. Izbor najprikladnije invazivne metode ovisi o lokaciji i obliku rasta novotvorine te o prisutnosti metastaza (32,33).

### 4.2. MOLEKULARNA DIJAGNOSTIKA (EGFR, ALK, ROS)

Molekularna analiza novotvorine za moguće ciljano liječenje se smatra standardom u dijagnostici NSCLC. U rutinski dijagnostički postupak je implementirana analiza promjena

EGFR, ALK i ROS1 gena (32).

Za utvrđivanje abnormalnosti EGFR-a može se koristiti više testova. U istraživanju 2016. godine, Hitij i suradnici su usporedili standardni test (PCR) za pronalaženje EGFR mutacija i metodu imunohistokemije (IHC). Na uzorku od 108 pacijenata s NSCLC, ispitivanje je potvrdilo izvrsnu specifičnost (100%) i prilično dobru osjetljivost (84,8%) IHC testa s protutijelima specifičnim za najčešće promjene EGFR. Time se IHC pokazao kao dobra alternativa standardnom PCR testu, ali konačna odluka o tome koji test koristiti u otkrivanju EGFR abnormalnosti ovisi o dostupnosti i cijeni postupaka (34).

Dijagnostička metoda izbora za otkrivanje ALK pozitivnog raka pluća je fluorescentna in situ hibridizacija (FISH) s osjetljivošću 94% i specifičnošću 100%. Unazad nekoliko godina i druge metode poput IHC i sekvenciranje DNA/RNA (*engl. next generation sequencing – NGS*) su pokazale obećavajuće i čak usporedive rezultate te su implementirane u rutinsko testiranje. Štoviše, pokazalo se da bi NGS moglo čak biti i naprednija metoda nego li IHC i FISH, međutim njena primjena može biti ograničena troškovima i potrebom za zahtjevnijom tehničkom stručnošću (35).

Iako se analiza ROS1 gena temelji na metodi FISH, IHC se češće koristi zbog jednostavnijeg postupka i veće isplativosti. Prema rezultatima metaanalize, ukupna stopa podudarnosti između IHC i FISH testova bila je 93,4%. U slučajevima negativnog ROS1 IHC rezultata, stopa podudarnosti je bila vrlo visoka (97%) što ukazuje da se negativni ROS1 IHC slučajevi mogu smatrati negativnima bez daljnje potrebe za molekularnim testovima poput FISH. Stoga, IHC može biti koristan u probiru ROS1 pozitivnog raka pluća, međutim stopa podudarnosti u pozitivnim ROS1 IHC slučajevima bila je znatno niža, drugim riječima, ROS1 IHC može uzrokovati lažno pozitivne rezultate što zahtijeva dodatnu provjeru molekularnim testovima (36).

## 5. KLASIFIKACIJA I TNM STUPNJEVANJE RAKA PLUĆA NEMALIH STANICA

Zbog raznolikosti, Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) je 2004. godine podijelila NSCLC na 3 glavna podtipa: adenokarcinom, karcinom skvamoznih stanica (SCC) te karcinom velikih stanica (LCC). Adenokarcinom je najčešći tip i čini približno 40% slučajeva, dok SCC predstavljaju 25% do 30%, a LCC otprilike 5% do 10% NSCLC (37). Zahvaljujući boljem razumijevanju molekularne patologije tumora pluća i uvođenju imunohistokemije, WHO klasifikacija iz 2015. uvela je mnoge važne promjene. Uvedena je podtipizacija adenokarcinoma bazirana na histološkim i molekularnim karakteristikama te je preklasificiran karcinom skvamoznih stanica (SCC). Također, dodane su nove klasifikacije karcinoma velikih stanica zahvaljujući boljem razumijevanju ove kategorije tumora. Načela



klasifikacije su i dalje ona da se najprije koristi morfologija, podržana imunohistokemijom, a zatim molekularne tehnike (1).

U odnosu na klasifikaciju iz 2015. godine, WHO klasifikacija iz 2021. stavlja veći naglasak na molekularnu patologiju za sve vrste tumora. Nadalje, uključeni su bitni i poželjni dijagnostički kriteriji za svaki tumor, širenje kroz zračne prostore (*engl. spread through air spaces – STAS*) je prepoznato kao histološka značajka s prognostičkim značajem, limfoepitelni karcinomi premješteni su u kategoriju skvamoznih karcinoma te se sve više pridaje veliki značaj genetskom testiranju (38).

Tablica 1. WHO/IASLC klasifikacija NSCLC. Napravljeno prema : *The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015*

Adenokarcinomi	
Minimalno invazivni adenokarcinom	Nemucinozan
	Mucinozan
Invazivni nemucinozni adenokarcinom	Lepidični
	Acinarni
	Papilarni
	Mikropapilarni
	Solidni
Invazivni mucinozni adenokarcinom	Mješoviti invazivni mucinozni
	Mješoviti invazivni nemucinozni
Koloidni adenokarcinom pluća	
Fetalni adenokarcinom pluća	
Adenokarcinom pluća enteričkog tipa	
Karcinomi skvamoznih stanica	
Karcinom pločastih stanica	Keratinizirajući
	Nekeratinizirajući
	Bazaloidni
Limfoepitelni karcinom	

Karcinomi velikih stanica	
Adenoskvamozni karcinomi	
Sarkomatoidni karcinomi	
Pleomorfni karcinom	Karcinom divovskih stanica
	Karcinom vretenastih stanica

Međunarodna udruga za proučavanje raka pluća (*engl. International Association for the Study of Lung Cancer – IASLC*) izdaje TNM klasifikaciju za rak pluća koja je standard za određivanje stadija NSCLC. U primjenije 8. izdanje TNM klasifikacije i u skladu s prethodnim izdanjima postoje tri komponente koje opisuju anatomske opseg tumora. T za opseg primarnog tumora, N za zahvaćenost limfnih čvorova i M za metastatsku bolest (39).

Tablica 2 TNM klasifikacija raka pluća. Napravljena prema *The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams*

Primarni tumor (T)	
Oznaka	Definicija
Tx	Karcinom je dokazan histopatološki (maligne stanice prisutne u bronhopulmonalnom sekretu/ispirku), ali se ne može procijeniti radiološki niti bronhoskopski
T0	Nema dokaza primarnog tumora
Tis	Karcinom <i>in situ</i>
T1	Veličina ≤ 3 cm okružen plućima/visceralnom pleurom (lokalna invazivnost ne postoji)
Tmi	minimalno invazivni karcinom
T1a	veličina ≤ 1cm
T1b	1 cm < veličina ≤ 2 cm
T1c	2 cm < veličina ≤ 3 cm

T2	3 cm < veličina ≤ 5 cm ili invazija glavnih bronha (bez obzira na udaljenost do karine ) ili prisutnost atelektaze ili invazija visceralne pleure ili pneumonitis koji se proteže do hilarne regije	
	T2a	3 cm < veličina ≤ 4 cm
	T2b	4 cm < veličina ≤ 5 cm
T3	5 cm < veličina ≤ 7 cm ili direktna invazija torakalne stijenke/perikarda/freničnog živca bez obzira na veličinu ili izdvojeni tumorski čvorovi u istom režnju kao primarni tumor	
T4	veličina > 7 cm ili invazija medijastinuma/dijafragme/srca/velikih krvnih žila/rekurentnog laringealnog živca/karine/dušnika/jednjaka/trupa kralješka ili izdvojeni tumorski čvorovi primarnog tumora u drugom režnju ipsilateralnog plućnog krila	

#### Limfni čvorovi (N)

Oznaka	Definicija
Nx	nemogućnost procjene regionalnih limfnih čvorova
N0	nema zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova
N1	zahvaćenost ipsilateralnih peribronhalnih i/ili ipsilateralnih hilarnih limfnih čvorova

N1	(uključujući direktno širenje na intrapulmonalne limfne čvorove)
N2	zahvaćenost ipsilateralnih medijastinalnih i/ili subkarinalnih limfnih čvorova
N3	zahvaćenost kontralateralni medijastinalnih/hilarnih ili ipsilateralni/kontralateralni skalenskih ili supraklavikularnih čvorova

#### Udaljene metastaze (M)

Oznaka	Definicija
M0	nema udaljenih metastaza
M1	prisutne su udaljene metastaze
M1a	prisutni tumorski čvorovi u kontralateralnom plućnom krilu ili umor s perikardijalnim/pleularnim nodulima ili tumor s malignim izljevom
M1b	prisutna jedna ekstratorakalna metastaza
M1c	multiple ekstratorakalne metastaze u jedan ili više organa

Tablica 3 Grupiranje stadija raka pluća. Napravljeno prema *The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams*

Stadij karcinoma	T	N	M
Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stadij IA2	T1b	N0	M0
Stadij IA3	T1c	N0	M0
Stadij IB	T2a	N0	M0

Stadij IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadij IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stadij IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Stadij IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stadij IVA	Bilo koji T	Bilo koji N	M1a
	Bilo koji T	Bilo koji N	M1b
Stadij IVB	Bilo koji T	Bilo koji N	M1c

## 6. PROGNOŠTIČKI ČIMBENICI RAKA PLUĆA NEMALIH STANICA

Najsnažniji prediktori ukupnog preživljenja bolesnika s NSCLC su klinički i patološki stadiji prema TNM klasifikaciji. Ukupno preživljenje razlikuje se među pacijentima s kirurški resektabilnim NSCLC (stadiji I do IIIA), što ukazuje na postojanje drugih prognostičkih parametara za stadij. Unazad nekoliko godina opsežno su proučavani brojni molekularni prognostički markeri, a rezultati u pogledu prognostičke vrijednosti su još uvijek predmet rasprave (40).

2021. godine, objavljena je studija koje je analizirala podatke od 2015. do 2020. godine iz KALC-R (*engl. Korean Association of Lung Cancer Registry*) kako bi se detaljnije istražile kliničke karakteristike i prognostički čimbenici raka pluća koji utječu na petogodišnje ukupno preživljenje s rakom pluća u Koreji. Istraživanje je pokazalo da su starija dob, lošije opće stanje procijenjeno prema ECOG (*engl. Eastern Cooperative Oncology Group*) skali, pušenje, uznapredovali klinički stadij te karcinom skvamoznih stanica u usporedbi s adenokarcinomom važni prognostički čimbenici povezani s lošijim preživljenjem za NSCLC koji su ujedno i neovisni o terapijskim metodama, što je usporedivo s nalazima prethodnih studija. Također, poznato je da ženski spol ima bolju prognozu u sličnoj dobi i stadiju bolesti nego li muški spol (41).

Kod pacijenata koji nisu kandidati za lokoregionalno liječenje (stadiji IIIA-III B, IV) preporuča se molekularna karakterizacija tumora (EGFR, ALK, ROS-1) na promjene koje imaju pozitivan prognostički značaj zbog mogućnosti primjene ciljane terapije (40).

### 6.1. EGFR MUTACIJE KAO PROGNOŠTIČKI ČIMBENIK

Prema bazi podataka iz SEER, EGFR mutacije mogu biti snažan prognostički čimbenik osobito za metastatski oblik raka pluća. Pacijenti s EGFR pozitivnim rakom pluća imaju bolju prognozu, štoviše, prethodna istraživanja su izvijestila da je petogodišnja stopa preživljenja uznapredovalog NSCLC manja od 5%, dok je među EGFR pozitivnim metastatskim oblikom NSCLC ta stopa 14,6% (42).

## 7. PROBIR I PREVENCIJA

Utjecaj stadija NSCLC u vrijeme postavljanja dijagnoze na ishod bolesti naglašava potrebu za ranim metodama otkrivanja. Većina bolesnika (približno 75%) ima uznapredovalu bolest u trenutku dijagnosticiranja, a probirom se nastoji smanjiti smrtnost otkrivanjem većeg broja pacijenata s NSCLC u ranijem stadiju kada je bolest potencijalno izlječiva (43).

Dok većina smjernica preporuča korištenje kompjutorizirane tomografije niske doze zračenja (*engl. low dose computed tomography – LDCT*) za osobe s visokim rizikom, definicija te skupine se razlikuje u smjernicama. Probir s CXR ili citološkim pregledom sputuma nije pokazao korist u pogledu smanjenja smrtnosti u nekoliko kliničkih ispitivanja (44). Rezultati brojnih velikih studija o probiru raka pluća uz pomoć LDCT potvrđuju značajno poboljšanje preživljenja što je dovelo do razvoja programa kojim bi se takav probir raka pluća implementirao u svakodnevnoj praksi. Uzimajući u obzir specifičnosti raka pluća u Hrvatskoj te proučavajući preporuke raznih svjetskih značajnih institucija, Radna skupina Hrvatskog torakalnog društva i Sekcija za torakalnu radiologiju u Hrvatskog društva radiologa predlaže uključivanje u Nacionalni program sve osobe od 50 do 75 godina koje aktivno puše ili su prestale pušiti unutar 15 godina prije probira uz pušački staž od minimalno 30 godina (30 pack/years) bez obzira na supostojeće bolesti i druge demografske i anamnestičke osobitosti. Za uključivanje osoba u Nacionalni program zaduženi su obiteljski liječnici (45). Prema USPSTF (*engl. United States Preventive Services Task Force*), takvim godišnjim probirom bi se otkrilo 50% slučajeva raka pluća u ranom stadiju bolesti čime bi se spriječila 521 smrt od raka pluća na 1 000 000 stanovnika. Drugim riječima, smrtnost raka pluća bi se smanjila za 14% (46).

## 8. LIJEČENJE RAKA PLUĆA NEMALIH STANICA

Detaljna početna dijagnostička procjena za utvrđivanje stadija i biologije tumora ključna je za određivanje odgovarajućih terapijskih mjera. Danas postoji međunarodna inicijativa da se pristup liječenja NSCLC zasniva na personaliziranoj medicini kako bi se terapijske odluke donosile na temelju specifičnih histoloških i molekularnih karakteristika tumora (47). Takvim pristupom došlo je do značajnog poboljšanja u preživljenju pacijenta s NSCLC. Od 2015. do 2016. godine dvogodišnje relativno preživljenje za NSCLC iznosilo je 42% u usporedbi s 34% u periodu od 2009. do 2010. godine (48).

### 8.1. LIJEČENJE RANOG STADIJA RAKA PLUĆA NEMALIH STANICA

Rani stadij se odnosi na NSCLC u stadiju I ili II te ponekad i u stadiju III A kada je moguća potpuna kirurška resekcija tumora koja je ujedno i temeljni oblik liječenja bolesnika u ranom stadiju (49). Budući da su bolesnici izloženi značajnom riziku od recidiva čak i nakon potpune resekcije tumora, adjuvantna terapija postaje važan dio liječenja. Štoviše, procjenjuje se da 30% do 75% bolesnika postoperativno razvije recidiv i na kraju umre od svoje bolesti nakon 8 do 14 mjeseci (50). Standard adjuvantne terapije jest kemoterapija bazirana na cisplatinu

koja je poboljšala petogodišnju stopu preživljenja za 5 do 10%. Najveća korist je zabilježena u bolesnika s reseciranim stadijem II i IIIa NSCLC, konkretno, u istraživanju ANITA (*engl. Adjuvant Navelbine International Trialist Association*) petogodišnja stopa preživljenja za one sa stadijem I, II i IIIa bila je 62%, 52% i 42% u skupini primjene kemoterapije u usporedbi sa 63%, 39% i 26% u promatranoj skupini (51).

Korištenje adjuvantne kemoterapije u potpuno reseciranom stadiju I B NSCLC još uvijek je kontroverzno i potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdila korist (52).

Obzirom na ograničenu korist od adjuvantne kemoterapije, postoji sve više istraživanja za proširenje upotrebe adjuvantne imunoterapije kod bolesnika sa resektabilnim NSCLC.

Studija IMpower010 pokazala je da primjena atezolizumaba nakon adjuvantne kemoterapije donosi poboljšanje u preživljenju bez recidiva u bolesnika s reseciranim NSCLC stadija II-IIIa. Posebno je zabilježena značajna dobrobit kod tumora koji su izražavali PD-L1 na najmanje 1% tumorskih stanica u kojima je rizik od recidiva, smrti ili novog primarnog NSCLC smanjen s atezolizumabom za 34% u usporedbi od 21% u ostalim slučajevima u stadiju II-IIIa. Stoga, atezolizumab predstavlja obećavajuću terapijsku opciju (53).

Novija istraživanja govore o potencijalnoj koristi od postoperativne radioterapije (*engl. postoperative radiotherapy – PORT*) uz korištenje modernih tehnika zračenja za potpuno resecirane stadije NSCLC. Međutim, unatoč smanjenu rizika od recidiva, povećava se kardiopulmonalna toksičnost. Stoga, smjernice još uvijek ne preporučuju PORT rutinski (54).

## 8.2. LIJEČENJE LOKALNO UZNAPREDOVALOG RAKA PLUĆA NEMALIH STANICA

U uznapredovalim stadijima NSCLC, mogućnosti terapije su se značajno razvile, a imunoterapija se pojavila kao revolucionarna strategija liječenja koja ima za cilj probuditi imunološki sustav za borbu protiv stanica raka. (55).

Prije poznavanja personaliziranih režima liječenja, kemoterapija bazirana na platini je bila standardna terapija liječenja uznapredovalog NSCLC. Međutim, često je imala širok raspon toksičnosti, a petogodišnja stopa preživljenja prije 2004. godine za NSCLC stadija III i IV je iznosila svega 9% (56).

Kako bi se moglo odabrati odgovarajuće liječenje, danas smjernice preporučuju određivanje histološkog podtipa nakon čega bi se trebalo provesti široko molekularno profiliranje radi identificiranja promjena koje mogu biti meta dostupnih ciljanih terapija. Novo doba generacije ciljanih terapija je započelo otkrićem selektivnih inhibitora tirozin kinaze (*engl. tyrosine kinase inhibitor – TKI*) koji su pokazali obećavajuće rezultate u usporedbi s kemoterapijom kod pacijenata s EGFR pozitivnim rakom pluća i otvorile su put za razvoj personaliziranog pristupa liječenja raka pluća (29,56).



## 8.2.1. LIJEČENJE EGFR POZITIVNOG RAKA PLUĆA

Ključna uloga koju EGFR igra u ljudskim karcinomima, dovela je do mnogobrojnih istraživanja selektivnih inhibitora njegovog signalnog puta. Postoje dva glavna pristupa liječenju EGFR pozitivnog raka pluća: monoklonska protutijela (*engl. monoclonal Antibody - mAb*) i inhibitori tirozin kinaze (TKI) (57).

### 8.2.1.1. LIJEČENJE INHIBITORIMA TIROZIN KINAZE (TKI)

#### 8.2.1.1.1. PRVA GENERACIJA EGFR-TKI

Prvu generaciju EGFR TKI čine erlotinib i gefitinib. Shepard i suradnici su 2005. godine objavili da erlotinib može produžiti preživljenje bolesnika s uznapredovalim NSCLC stadija IIIB ili IV nakon neuspjeha kemoterapije prve ili druge linije. Medijan OS je bio 6,7 mjeseci naspram 4,7 mjeseci kod skupine s placebom (58).

Slično istraživanje s gefitinibom, proveli su Thatcher i suradnici. Liječenje gefitinibom nije bilo povezano sa značajnim poboljšanjem preživljenja nakon neuspjeha prve ili druge linije kemoterapije uznapredovalog NSCLC (59).

Dodavanje erlotiniba standardnoj kemoterapiji u bolesnika s uznapredovalim NSCLC nije pokazalo nikakvu korist u preživljavanju u usporedbi s onima koji su samo primali standardnu kemoterapiju bez erlotiniba kao dodatka prvoj liniji liječenja (60). No, u međuvremenu se pokazalo da na učinkovitost gefitiniba mogu utjecati demografski i klinički čimbenici kao što su azijska rasa, ženski spol, nepušački status i adenokarcinom. Dodatno, otkriveno je da terapija gefitinibom ima ORR veću od 70% i PFS od 9 do 10 mjeseci kod EGFR pozitivnog raka pluća. Studija IPASS, koja je provedena u Aziji, pokazala je ukupnu superiornost gefitiniba (jednogodišnji PFS je iznosio 24,9% naspram 6,7% s kemoterapijom) nad standardnom kemoterapijom karboplatin-paklitaksel u uznapredovalom EGFR pozitivnom NSCLC. Ono što je najimpresivnije je saznanje da je gefitinib bio neučinkovit kod NSCLC koji su bili negativni na EGFR mutaciju (*engl. wild-type EGFR*) (61).

U srpnju 2009. započelo je kontrolirano i randomizirano istraživanje kako bi se usporedili učinci erlotiniba naspram gefitinibu kod uznapredovalog NSCLC koji nosi EGFR mutacije u egzonu 19 ili 21. U smislu učinkovitosti, nije bilo značajnih razlika, a toksičnost je bila podjednaka. Ono što je bilo zanimljivo je da su bolesnici s EGFR mutacijama u egzonu 19 nakon liječenja bilo erlotinibom ili gefitinibom, imali značajno viši ORR 62,2% naspram 43,5% u onih s EGFR mutacijama u egzonu 21. Također je utvrđen i veći medijan OS (22,9 mjeseci naspram 17,8 mjeseci) (62).

Nije iznenađujuće da aktivnost pojedinih EGFR TKI varira u djelovanju na različite promjene

u EGFR genu s obzirom da različite mutacije imaju različite učinke na terciarnu strukturu samog proteina. Tako se struka morala suočiti i na manje zastupljenije EGFR mutacije koje uključuju egzon 20 S768I, egzon 21 L861Q i/ili egzon 18G719X. Osim toga, moralo se suočiti i s novim izazovom prevladavanja mehanizama stečene rezistencije na terapiju prve generacije EGFR TKI. U oko 60% bolesnika sa stečenom rezistencijom riječ je o EGFR T790 mutaciji egzona 20. Kao rezultat toga, razvijeni su EGFR TKI druge generacije (afatinib, dacomitinib) (29,63).

#### 8.2.1.1.2. DRUGA GENERACIJA EGFR-TKI

Provedene su neke studije uspoređujući prvu (erlotinib, gefitinib) i drugu (afatinib, dacomitinib) generaciju EGFR TKI u liječenju EGFR pozitivnog raka pluća.

Nedavni rezultati ARCHER 1050 pokazali su da dacomitinib poboljšava PFS i OS u usporedbi s gefitinibom. A pojava nuspojeva se mogla uspješno smanjiti uzimajući u obzir da smanjenje doze nije utjecalo na učinkovitost dacomitiniba. Ove ključne stavke u terapiji dacomitinibom su dovele do toga da ga je FDA 2018. godine odobrila za prvu liniju liječenja bolesnika s metastatskim NSCLC s prisutnom EGFR promjenama (delecija egzona 19 ili mutacijama L858R egzona 21). Također, odobren je 2019. godine i u Japanu kao monoterapija za prvu liniju liječenja bolesnika s uznapredovalim EGFR pozitivnim rakom pluća (64).

LUX-Lung 7 studija provedena je na prethodno liječenim bolesnicima sa stadijem IIIb ili IV NSCLC s prisutnom uobičajenom EGFR mutacijom (delecija egzona 19 ili Leu858Arg). Afatinib je bio neznatno bolji od gefitiniba u pogledu PFS (11 mjeseci naspram 10,9 mjeseci), također, vrijeme do neuspjeha liječenja (*engl. time to treatment failure* – TTF) je značajno bilo dulje u korist afatiniba (13,7 mjeseci naspram 11,5 mjeseci). Međutim, u 11% bolesnika pojavile su se ozbiljne nuspojave povezane s liječenjem afatinibom, u usporedbi sa 4% kod bolesnika na gefitinibu (65).

Najčešće zabilježene nuspojave afatiniba su proljev i osip, a specifična toksičnost može dovesti i do ozbiljnijih neželjenih učinaka. Sve to je ograničilo kliničku učinkovitost ove terapije jer se nisu mogle postići dovoljno visoke doze za prevladavanje najčešće stečene rezistencije na EGFR TKI; T790M (65,66).

#### 8.2.1.1.3. TREĆA GENERACIJA EGFR-TKI

Potreba za agensima koji bi bili potencijalno rješenje u slučaju pojave T790M rezistencije, dovela je do otkrića nove, odnosno treće generacije EGFR-TKI, osimertinib (AZD9291) i

rociletinib (CO1686). Pokazali su se obećavajućim za bolesnike koji su stekli T790M rezistenciju (67).

Značajna studija FLAURA pokazala je bolju učinkovitost prve linije liječenja osimertinibom u odnosu na EGFR-TKI prve generacije za bolesnike s uznapredovalim NSCLC koji imaju najčešće EGFR promjene (deleciju egzona 19 ili mutaciju L858R egzona 21).

Osimertinib je značajno produljio medijan PFS (18,9 mjeseci naspram 10,2 mjeseca) i medijan trajanja odgovora (*engl. duration of response* – DOR) u usporedbi sa standardnom EGFR-TKI (17,2 mjeseca naspram 8,5 mjeseci). Također, iz ažurirane analize se doznaje da je medijan OS bio 38,6 mjeseci s osimertinibom naspram 31,8 mjeseci s EGFR-TKI prve generacije (68).

Dodatno, za bolesnike s uznapredovalim NSCLC koji imaju najčešće EGFR promjene (deleciju egzona 19 ili mutaciju L858R egzona 21), studija FLAURA 2 je procijenila da prva linija liječenja koja uključuje kemoterapiju (pemetreksed s lijekom na bazi platine) uz osimertinib dovodi do značajno duljeg PFS, konkretnije, rezultati navode da je nakon 24 mjeseca, 57% bolesnika bilo bez progresije bolesti u usporedbi s monoterapijom osimertinibom kada je 41% bolesnika bilo bez progresije bolesti. Medijan DOR bio je 24,0 mjeseca odnosno 15,3 mjeseca kod monoterapije, a nuspojave su prvenstveno bile povezane s kemoterapijom (69). Tako je monoterapija osimertinibom i osimertinib u kombinaciji s kemoterapijom platinom i pemetreksedom, odobrena od strane FDA kao prva linija liječenja EGFR pozitivnog raka pluća u uznapredovalom stadiju (29).

Međutim, početna nada za izlječenje EGFR pozitivnog raka pluća nije dugo trajala jer su se pojavili mnogi izvještaji o pojavi stečenih rezistencija na EGFR-TKI treće generacije, a razumijevanje i rješavanje istih predstavlja ključni izazov današnje medicine. Osim pojave sekundarne ili tercijarne mutacije, kao što je mutacija C797S, koja je jedan od glavnih mehanizama nastanka ove stečene rezistencije, postoje brojni izvještaji o mnogim drugim mehanizmima. Danas je poznato da se često aktiviraju alternativni putevi prijenosa uključujući amplifikaciju gena MET, HER2 ili prekomjernu ekspresiju AXL, HGF, PTEN, a opisana je i histološka transformacija u druge tipove raka pluća. Sve te promjene dovode do stečene rezistencije na datu terapiju, a brojna klinička istraživanja su pokušala istražiti kako prevladati pojedine mehanizme otpornosti. Nažalost do sada za većinu nije pronađeno ciljano rješenje. Izuzetak su amplifikacije MET i HER2 čiji terapijski tretman potencijalno počiva na upotrebi dvostruke inhibicije (63).

MET amplifikacija kao mehanizam stečene rezistencije zabilježena je pri liječenju s EGFR-TKI u svim generacijama. Kod bolesnika koji su primali erlotinib, gefitinib ili afitinib pojavljuje se u približno 10% do 15% slučajeva, u otprilike 15% slučajeva s neuspješnim liječenjem prve linije osimertiniba te u 10% do 22% slučajeva nakon druge linije osimertiniba. Strategije kojim se nastoji riješiti ova stečena rezistencija na EGFR-TKI počiva na dvostrukoj inhibiciji.

Istraživanja su pokazala da bi se istovremenom primjenom MET inhibitora (tepotinib) EGFR-TKI (gefitinib) uspješno nadvladala rezistencija i postiglo smanjenja tumora (70).

HER2 amplifikacija opisana je kao jedan od mehanizama stečene rezistencije na EGFR-TKI prve generacije i prisutna je u 10% slučajeva. Nekoliko studija je pokazalo kliničku korist od HER2 inhibitora neratiniba, dakomitiniba i pirotiniba. Međutim, pravu učinkovitost je potrebno još utvrditi (71).

S obzirom na kliničku heterogenost svakog slučaja i općeniti nedostatak identifikacije pojedinih mehanizama rezistencije u praksi, kemoterapija je još uvijek preferirani režim za bolesnike s uznapredovalim NSCLC koji nisu prikladni za ciljanu terapiju (70–72).

#### 8.2.1.2. LIJEČENJE MONOKLONSKIM PROTUTIJELIMA (mAb)

Monoklonska protutijela su klasa bioloških lijekova koji prepoznaju specifične ciljne antigene, vežu se za njih po principu ključ-brava, a to vezanje visokim afinitetom je osnova za njihovu upotrebu u liječenju. Njihova specifičnost rezultira značajnim prednostima u farmakodinamici i farmakokinetici te imaju vrlo ograničenu toksičnost. Putem svojih Fc domena, mAb mogu posredovati aktivaciju komplementarnog sustava i pokrenuti citotoksičnost ovisnu o komplementu. Osim toga, mogu djelovati i izravno, vežući se s tumorskim antigenima što dovodi do regrutiranja NK-stanica (*engl. natural killer cells*) i pokretanja stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima (56,73).

Anti-EGFR terapijska mAb inhibiraju vezanje EGF vežući se za izvanstaničnu domenu EGF receptora. Time se inhibira dimerizacija receptora odnosno signalni put za rast tumora (56).

##### 8.2.1.2.1. CETUKSIMAB (ERBITUX)

Jedno od najviše proučavanih anti-EGFR mAb je cetuksimab (Erbix). Riječ je o kimeričnom ljudsko-mišjem IgG<sub>1</sub> mAb koji dokazano smanjuje invazivnost NSCLC i metastaze u udaljene organe. To postiže smanjujući regulaciju receptora urokinaznog plazminogenog aktivatora (*engl. urokinase-type plasminogen activator receptor – uPAR*) te inhibicijom MAP/ERK kinazne signalizacije (74).

U ispitivanju FLEX u razdoblju od listopada 2004. do siječnja 2006. godine, 1125 pacijenata je nasumično raspoređeno u dvije skupine: jedna je primala kemoterapiju uz cetuksimab, a druga samo kemoterapiju. Bolesnici iz skupine koja je primala i cetuksimab živjeli su nešto dulje (medijan preživljenja 11,3 mjesec) u usporedbi s onima koji su primali samo kemoterapiju (medijan preživljenja 10,1 mjesec) (75).

U drugom zabilježenom istraživanju BMS099 iz 2009. godine, procijenilo se dodavanje

cetuksimaba u prvoj liniji liječenja uz taksan/karboplatinu. Rezultati nisu pokazali statističku značajnost u ukupnom preživljenju, ali je primjećeno poboljšanje u ukupnoj stopi odgovora (*engl. objective response rate – ORR*) (76).

Iako cetuksimab nije našao svoje mjesto u standardnoj terapiji EGFR pozitivnog raka pluća zbog marginalne kliničke koristi, nedavno se pokazao kao obećavajuća terapija koja posebno cilja mutacije umetanja u egzonu 20 EGFR gena. Takve mutacije predstavljaju 4% do 10% svih mutacija EGFR u NSCLC koje rezultiraju otpornošću na standardne terapije usmjerene na EGFR. Stoga, ova otkrića ističu cetuksimab kao potencijalnu vrijednu mogućnost liječenja EGFR pozitivnog raka pluća, posebno u slučajevima metastaza i rezistencije (77).

#### 8.2.1.2.2. NECITIMUMAB (IMC-11 F8)

Necitimumab (IMC-11 F8) je rekombinantno ljudsko IgG<sub>1</sub> mAb druge generacije koje cilja EGFR. U SQUIRE istraživanju koje je trajalo od siječnja 2010. do veljače 2012. godine, 1093 bolesnika je podijeljeno u skupine koji su uz kemoterapiju gemcitabina i cisplatina primala i necitimumab i oni koji su primali samo gemcitabin i cisplatin. Pokazano je da dodavanje necitimumaba poboljšava sveukupno preživljenje bolesnika s uznapredovalim skvamoznim NSCLC pozicionizirajući ga kao mogućnost liječenja prve linije ove bolesti (78).

S tim u vezi, 2015. godine američka Uprava za hranu i lijekove (*engl. Food and Drug Administration – FDA*) daje dopuštenje da necitimumab u kombinaciji s gemcitabinom i cisplatinom bude prva linija terapije za skvamozni NSCLC koji je metastazirao. Međutim, primjena necitimumaba je još uvijek kontroverzna s obzirom da se uvidjela povezanost s kožnim reakcijama, trombembolijskim događajima, progresivnim padom u vrijednostima magnezija te kardiorespiratornim poremećajima. Wang i suradnici su proveli meta-analizu kako bi usporedili toksičnost i učinkovitost dodavanja necitimumaba kemoterapiji baziranoj na platini odnosno prvoj liniji liječenja za NSCLC stadij IV. Meta-analiza je pokazala dulje preživljenje bez progresije bolesti (*engl. progression-free survival – PFS*) te višu stopu kontrole bolesti (*engl. disease control rate – DCR*) u onih liječenih s kombinacijom necitimumaba i kemoterapije. Unatoč tome, ne smiju se zanemariti nuspojave (79).

## 9. ZAKLJUČAK

Liječenje EGFR pozitivnog raka pluća doživjelo je izuzetan napredak u proteklim godinama, ponajviše zahvaljujući razvoju ciljane terapije koja se oslanja na inhibitore tirozin kinazne domene receptora. Zbog toga se molekularno testiranje na EGFR mutacije preporučuje za sve bolesnike s uznapredovalim ili metastatskim oblicima NSCLC. Ukoliko se pronađe ovaj klinički važan biomarker, smjernice pružaju odgovarajuće preporuke za terapiju.

Razvoj EGFR-TKI znatno je poboljšao ishode za bolesnike s ovim tipom raka.

Prva i druga generacija EGFR-TKI pokazale su inicijalno dobre rezultate, no većina bolesnika razvije rezistenciju (T790 mutacija u osnovi) na ove lijekove unutar godinu dana. Otkriće osimertiniba predstavlja značajan iskorak u liječenju EGFR pozitivnog raka pluća. Osim što je uspješno prevladao stečenu rezistenciju na TKI prve i druge generacije, osimertinib pokazuje značajno bolju učinkovitost u produljenju preživljenja bez progresije bolesti. U usporedbi s konvencionalnom kemoterapijom ima povoljniji sigurnosni profil, što ga čini prihvatljivim za široki spektar bolesnika. Međutim, liječenje EGFR pozitivnog raka pluća suočava se i s izazovima povezanim s razvojem rezistencije i na osimertinib, ometajući tako dugoročnu učinkovitost. Studije naglašavaju važnost razumijevanja mehanizama koji leže u osnovi stečenih rezistencija na lijekove kako bi se došlo do razvoja novih strategija za prevladavanje ovakvih ograničenja. Personalizirana medicina igra ključnu ulogu u optimizaciji liječenja EGFR pozitivnog raka pluća. Kroz detaljno molekularno profiliranje tumora, liječnici mogu prilagoditi terapiju specifičnim karakteristikama gena i očekivati poboljšanje ishoda liječenja za pacijente s EGFR pozitivnim rakom pluća.

## 10. ZAHVALE

Veliko hvala mojoj mentorici doc. dr. sc. Jasmini Marić Brozić na izdvojenom vremenu, savjetima, trudu i razumijevanju.

Želim izraziti svoju zahvalnost i prof. dr. sc. Nikoli Đakoviću za izvanrednu kolegijalnost, profesionalnost i spremnost na suradnju.

Hvala mojoj obitelji! Posebno hvala roditeljima, sestri i bratu koji su mi najveći oslonac i podrška.

Napose hvala mojoj tetki Šimi i njejoj obitelji na svemu.

I hvala Bogu!

## 11. LITERATURA

1. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep 1;10(9):1240–2.
2. Shi C, Wang Y, Xue J, Zhou X. Immunotherapy for EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer: Current status, possible mechanisms and application prospects. *Front Immunol*. 2022 Jul 22;13:940288.
3. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016 Jul;25(3):447–68.
4. Wistuba II. Molecular Pathogenesis of Non-Small Cell Lung Carcinomas. *J Lung Cancer*. 2012 Jun 28;11(1):12–20.
5. Kadara H, Behrens C, Yuan P, Solis L, Liu D, Gu X, et al. A Five-Gene and Corresponding Protein Signature for Stage-I Lung Adenocarcinoma Prognosis. *Clin Cancer Res*. 2011 Mar 15;17(6):1490–501.
6. Wistuba II, Gazdar AF, Minna JD. Molecular genetics of small cell lung carcinoma. *Semin Oncol*. 2001 Apr 1;28:3–13.
7. Shah R, Lester JF. Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clash of the Generations. *Clin Lung Cancer*. 2020 May;21(3):e216–28.
8. Cataldo VD, Gibbons DL, Pérez-Soler R, Quintás-Cardama A. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. *N Engl J Med*. 2011 Mar 10;364(10):947–55.
9. Ganti AK, Klein AB, Cotarla I, Seal B, Chou E. Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer in the US. *JAMA Oncol*. 2021 Dec 1;7(12):1824–32.
10. Šekerija M, Bubanović L, Lončar J, Čukelj P, Veltruski J, Mikolaj L, et al. Bilten Incidencija raka u Hrvatskoj 2020. godine. *Hrvat Zavod Za Javno Zdr* [Internet]. (45). Available from: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/bilten-incidencija-raka-u-hrvatskoj-2020-godine/>
11. Izar B, Sequist L, Lee M, Muzikansky A, Heist R, Iafrate J, et al. The Impact of EGFR Mutation Status on Outcomes in Patients With Resected Stage I Non-Small Cell Lung Cancers. *Ann Thorac Surg*. 2013 Sep 1;96(3):962–8.
12. Warriar NE, Vallathol DH, Sankar UV, Salahuddin S, P. S. S, Parameswaran PV, et al. EGFR mutations in lung carcinomas: Mutation profile and survival analysis. *J Clin Oncol*. 2022 Jun;40(16\_suppl):e20518–e20518.
13. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, Fu XH, Han XR, Threapleton D, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 Oct 12;7(48):78985–93.
14. Mitsudomi T. Molecular epidemiology of lung cancer and geographic variations with special reference to EGFR mutations. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2014 Aug [cited 2024 May 9];3(4). Available from: <https://tlcr.amegroups.org/article/view/2928>



15. Mohar, Bojana ; Smojver-Ježek, Silvana ; Rajković Molek, Koraljka ; Štemberger, Christophe ; Jonjić, Nives ; Samaržija, Miroslav ; Grahovac, Blaženka. Mutacije/delecije EGFR gena kod pacijenata s karcinomom pluća nemalih stanica (CROSBID 592001) [Internet]. Hrvatski kongres patologa i sudskih medicinara; 2012. Available from: <https://www.croris.hr/crosbi/publikacija/prilog-skup/592001>
16. Alduais Y, Zhang H, Fan F, Chen J, Chen B. Non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Feb 22;102(8):e32899.
17. Mohammad Qasim Minhas. Non-Small Cell Lung Cancer: An Updated Overview. *Journal of Student Research* [Internet]. 2023; Available from: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:259393727>
18. Ambati SK. Association of passive smoking and lung cancer: Is there substantial evidence to prove the causation? *Int J Community Med Public Health*. 2021 Apr 27;8(5):2540.
19. Andujar P, Wang J, Descatha A, Galateau-Sallé F, Abd-alsamad I, Billon-Galland MA, et al. p16INK4A inactivation mechanisms in non-small-cell lung cancer patients occupationally exposed to asbestos. *Lung Cancer*. 2010 Jan;67(1):23–30.
20. Miyabe S, Ito S, Sato I, Abe J, Tamai K, Mochizuki M, et al. Clinical and genomic features of non-small cell lung cancer occurring in families. *Thorac Cancer*. 2023;14(10):940–52.
21. Gaur P, Bhattacharya S, Kant S, Kushwaha RAS, Singh G, Pandey S. EGFR Mutation Detection and Its Association With Clinicopathological Characters of Lung Cancer Patients. *World J Oncol*. 2018 Nov;9(5–6):151–5.
22. Kim HJ, Choi EY, Jin HJ, Shin KC. Relationship between EGFR mutations and clinicopathological features of lung adenocarcinomas diagnosed via small biopsies. *Anticancer Res*. 2014 Jun;34(6):3189–95.
23. Wang X, Ricciuti B, Nguyen T, Li X, Rabin MS, Awad MM, et al. Association between Smoking History and Tumor Mutation Burden in Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res*. 2021 May 1;81(9):2566–73.
24. Choi WI, Jeong J, Lee CW. Association between EGFR mutation and ageing, history of pneumonia and gastroesophageal reflux disease among patients with advanced lung cancer. *Eur J Cancer*. 2019 Nov 1;122:101–8.
25. Mascaux C, Iannino N, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2005 Jan 17;92(1):131–9.
26. Fisher GH, Wellen SL, Klimstra D, Lenczowski JM, Tichelaar JW, Lizak MJ, et al. Induction and apoptotic regression of lung adenocarcinomas by regulation of a K-Ras transgene in the presence and absence of tumor suppressor genes. *Genes Dev*. 2001 Dec 15;15(24):3249–62.
27. Sekido Y, Fong KM, Minna JD. Progress in understanding the molecular pathogenesis of human lung cancer. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer*. 1998 Aug 19;1378(1):F21–59.

28. Sterlacci W, Tzankov A, Veits L, Zelger B, Bihl MP, Foerster A, et al. A Comprehensive Analysis of p16 Expression, Gene Status, and Promoter Hypermethylation In Surgically Resected Non-small Cell Lung Carcinomas. *J Thorac Oncol*. 2011 Oct 1;6(10):1649–57.
29. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Non–Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024 May 1;22(4):249–74.
30. Rodriguez SMB, Kamel A, Ciubotaru GV, Onose G, Sevastre AS, Sfredel V, et al. An Overview of EGFR Mechanisms and Their Implications in Targeted Therapies for Glioblastoma. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 5;24(13):11110.
31. Purandare NC, Rangarajan V. Imaging of lung cancer: Implications on staging and management. *Indian J Radiol Imaging*. 2015;25(2):109–20.
32. Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Aug [cited 2024 Jun 19];22(16). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8395394/>
33. China NHC of the PR of. National guidelines for diagnosis and treatment of lung cancer 2022 in China (English version). *Chin J Cancer Res*. 2022 Jun 6;34(3):176.
34. Hitij NT, Kern I, Sadikov A, Knez L, Stanič K, Zwitter M, et al. Immunohistochemistry for EGFR Mutation Detection in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2017 May;18(3):e187–96.
35. Jurmeister P, Vollbrecht C, Jöhrens K, Aust D, Behnke A, Stenzinger A, et al. Status quo of ALK testing in lung cancer: results of an EQA scheme based on in-situ hybridization, immunohistochemistry, and RNA/DNA sequencing. *Virchows Arch*. 2021 Aug 1;479(2):247–55.
36. Yang J, Pyo JS, Kang G. Clinicopathological significance and diagnostic approach of ROS1 rearrangement in non-small cell lung cancer: a meta-analysis: ROS1 in non-small cell lung cancer. *Int J Biol Markers*. 2018 Nov 1;33(4):520–7.
37. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2019 Aug 1;94(8):1623–40.
38. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol*. 2022 Mar 1;17(3):362–87.
39. Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *The Oncologist*. 2018 Jul;23(7):844–8.
40. Raso MG, Wistuba II. Molecular Pathogenesis of Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer and a Proposal for Tissue Banking to Facilitate Identification of New Biomarkers. *J Thorac Oncol*. 2007 Jul 1;2(7, Supplement 3):S128–35.
41. Jeon DS, Kim HC, Kim SH, Kim TJ, Kim HK, Moon MH, et al. Five-Year Overall Survival and Prognostic Factors in Patients with Lung Cancer: Results from the Korean Association of Lung Cancer Registry (KALC-R) 2015. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc*. 2023 Jan;55(1):103–11.
42. Petogodišnje preživljenje u EGFR-mutantnom metastatskom adenokarcinomu pluća liječenom EGFR-TKIs - PMC [Internet]. [cited 2024 May 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4979601/>

43. Blandin Knight S, Crosbie PA, Balata H, Chudziak J, Hussell T, Dive C. Progress and prospects of early detection in lung cancer. *Open Biol.* 2017 Sep;7(9):170070.
44. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SS, Chia D, David Crawford E, et al. Design of the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening trial. *Control Clin Trials.* 2000 Dec 1;21(6, Supplement 1):273S-309S.
45. Nacionalni program prevencije raka pluća [Internet]. [cited 2024 May 28]. Available from: <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/2019%20Programi%20i%20projekti/NACIONALNI%20PROGRAM%20PREVENCIJE%20RAKA%20PLU%C4%86A.pdf>
46. US Preventive Services Task Force. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021 Mar 9;325(10):962–70.
47. Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, Boutsikou E, Machairiotis N, Tsakiridis K, et al. Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Dis [Internet].* 2013 Sep [cited 2024 May 30];5(Suppl 4). Available from: <https://jtd.amegroups.org/article/view/1401>
48. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021 Jan;71(1):7–33.
49. Carnio S, Novello S, Papotti M, Loiacono M, Scaglio GV. Prognostic and predictive biomarkers in early stage non-small cell lung cancer: tumor based approaches including gene signatures. *Transl Lung Cancer Res [Internet].* 2013 Oct [cited 2024 May 31];2(5). Available from: <https://tlcr.amegroups.org/article/view/1610>
50. Sekihara K, Hishida T, Yoshida J, Oki T, Omori T, Katsumata S, et al. Long-term survival outcome after postoperative recurrence of non-small-cell lung cancer: who is 'cured' from postoperative recurrence? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 Sep 1;52(3):522–8.
51. Heon S, Johnson BE. Adjuvant chemotherapy for surgically resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Sep 1;144(3):S39–42.
52. Wang J, Wu N, Lv C, Yan S, Yang Y. Should patients with stage IB non-small cell lung cancer receive adjuvant chemotherapy? A comparison of survival between the 8th and 7th editions of the AJCC TNM staging system for stage IB patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019 Feb;145(2):463–9.
53. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2021 Oct 9;398(10308):1344–57.
54. Süveg K, Plasswilm L, Iseli T, Leskow P, Fischer GF, Putora PM. Role of Adjuvant Radiotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer—A Review. *Cancers.* 2022 Mar 23;14(7):1617.
55. Venturella F, Cancellieri G, Giammanco M, Almerico AM, Aleo ID, Liga AV, et al. Immuno-oncological treatment of non-small-cell lung cancer in advanced stage with nivolumab. *J Biol Res - Boll Della Soc Ital Biol Sper [Internet].* 2023 Mar 2 [cited 2024 Jun 1];96(1). Available from: <https://www.pagepressjournals.org/jbr/article/view/11027>
56. Kumar M, Sarkar A. Current therapeutic strategies and challenges in NSCLC treatment: A Comprehensive Review. *Exp Oncol.* 2022 May;44(1):7–16.
57. Takeda M, Nakagawa K. Role of EGFR Monoclonal Antibodies in the Management of Non-small Cell Lung Cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 2015;15(9):792–802.

58. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jul 14;353(2):123–32.
59. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet Lond Engl*. 2005 Nov 29;366(9496):1527–37.
60. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1545–52.
61. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. The New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2010 [cited 2024 Jun 4]. Gefitinib or Chemotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0909530>
62. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, Zhang XC, Chen HJ, Tu HY, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer*. 2017 Feb 28;116(5):568–74.
63. Lee DH. Treatments for EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): The road to a success, paved with failures. *Pharmacol Ther*. 2017 Jun 1;174:1–21.
64. Nagano T, Tachihara M, Nishimura Y. Dacomitinib, a second-generation irreversible epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) to treat non-small cell lung cancer. *Drugs Today Barc Spain* 1998. 2019 Apr;55(4):231–6.
65. Park K, Tan EH, O’Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 May;17(5):577–89.
66. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen YM, Park K, Kim SW, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012 May;13(5):528–38.
67. Finlay MRV, Anderton M, Ashton S, Ballard P, Bethel PA, Box MR, et al. Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor. *J Med Chem*. 2014 Oct 23;57(20):8249–67.
68. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):113–25.
69. Planchard David, Jänne Pasi A., Cheng Ying, Yang James C.-H., Yanagitani Noriko, Kim Sang-We, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2023 Nov 22;389(21):1935–48.

70. Coleman N, Hong L, Zhang J, Heymach J, Hong D, Le X. Beyond epidermal growth factor receptor: MET amplification as a general resistance driver to targeted therapy in oncogene-driven non-small-cell lung cancer. *ESMO Open*. 2021 Nov 24;6(6):100319.
71. Gan J, Huang Y, Liao J, Pang L, Fang W. HER2 Amplification in Advanced NSCLC Patients After Progression on EGFR-TKI and Clinical Response to EGFR-TKI Plus Pyrotinib Combination Therapy. *OncoTargets Ther*. 2021 Nov 18;14:5297–307.
72. Bethune G, Bethune D, Ridgway N, Xu Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update. *J Thorac Dis*. 2010 Mar;2(1):48–51.
73. Gelderman KA, Tomlinson S, Ross GD, Gorter A. Complement function in mAb-mediated cancer immunotherapy. *Trends Immunol*. 2004 Mar 1;25(3):158–64.
74. Data from Cetuximab Attenuates Metastasis and u-PAR Expression in Non-Small Cell Lung Cancer: u-PAR and E-Cadherin are Novel Biomarkers of Cetuximab Sensitivity [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 3]. Available from: <https://typeset.io/papers/data-from-cetuximab-attenuates-metastasis-and-u-par-2ynjpxca>
75. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, Pawel J von, Krzakowski M, Ramlau R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *The Lancet*. 2009 May 2;373(9674):1525–31.
76. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, McCleod M, Heim WJ, Hermann RC, et al. Cetuximab and First-Line Taxane/Carboplatin Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of the Randomized Multicenter Phase III Trial BMS099. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):911–7.
77. Nikanjam M, Kato S, Adashek JJ, Kurzrock R. Cetuximab in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and EGFR Exon 20 Insertion Alterations. *Clin Oncol Case Rep*. 2022 Jan;5(1):210.
78. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, Szczesna A, Ciuleanu TE, Dediu M, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jul;16(7):763–74.
79. Wang L, Liao C, Li M, Zhang S, Yi F, Wei Y, et al. Necitumumab plus platinum-based chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for stage IV non-small cell lung cancer: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *Ann Palliat Med*. 2021 Feb;10(2):1154166–1151166.

## 12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 12. 1. 1997. u Zagrebu. Odrasla sam u Imotskom gdje sam završila Osnovnu školu Stjepan Radić i Prirodoslovno-matematičku gimnaziju dr. Mate Ujevića. Nakon toga upisujem Integrirani diplomski studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.