

SMJERNICE ZA DIJAGNOZU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA PLUĆA NEMALIH STANICA

GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND MONITORING PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

MIROSLAV SAMARŽIJA, MARKO JAKOPOVIĆ, MARIJO BOBAN, LIDIJA BOŠKOVIĆ,
INGRID BELAC LOVASIĆ, ANTONIO JURETIĆ, DAMIR GUGIĆ, JASNA RADIĆ, SVEN SEIWERTH,
SNJEŽANA TOMIĆ, KSENIJA LUČIN, SANJA PLEŠTINA, MIHOVIL ROGLIĆ, JOŠKO JURJIĆ,
SILVANA SMOJVER JEŽEK, DINKO STANČIĆ-ROKOTOV, IVICA MAŽURANIĆ, SUZANA KUKULJ,
KREŠIMIR DOLIĆ, DRAGAN ARAR, MELITA KUKULJAN, EDUARD VRDOLJAK*

Deskriptori: Karcinom pluća nemalih stanica – dijagnoza, liječenje, patologija; Tumorski stadij; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Rak pluća najučestalija je zloćudna bolest u muškaraca, a pri vrhu je učestalosti i u žena. Među oboljelima 85% čine bolesnici s rakom pluća nemalih stanica. S obzirom na agresivnu prirodu ove bolesti i lošu prognozu ako se ne dijagnosticira u ranom stadiju bolesti, vrlo je važno definirati i provoditi standardizirani pristup u dijagnostici, liječenju i praćenju ovih bolesnika. Metode liječenja uključuju kirurgiju, kemoterapiju, radioterapiju, ciljanu biološku terapiju i imunoterapiju ovisno o stadiju bolesti, biološkim obilježjima tumora i općem stanju bolesnika.

Descriptors: Carcinoma, non-small-cell lung – diagnosis, pathology, therapy; Neoplasm staging; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Lung cancer is the most common male cancer, and one of the most common female cancers. Non-small cell lung cancers account for 85% of lung cancers. Due to the aggressiveness of the disease and bad prognosis if it is not diagnosed early, it is important to define and implement standardized approach for diagnostics, treatment and monitoring of these patients. Treatment modalities include surgery, chemotherapy, radiotherapy, targeted biologic therapy and immunotherapy according to the stage, specific tumour histological subtype and patient condition.

Liječ Vjesn 2017;139:365–371

Smjernice za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka pluća nemalih stanica napravilo je Hrvatsko onkološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora, a rezultat su angažmana i suradnje vodećih stručnjaka u Hrvatskoj na područjima onkologije, pulmologije, kirurgije, patologije, radiologije i citologije. Izrada uputa nije financijski potpomognuta. Osnovni ciljevi ovih smjernica jesu poboljšanje kvalitete i standardizacija postupaka dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika oboljelih od karcinoma pluća nemalih stanica. Sve preporuke u uputama razine su dokaza I ili IIA.

Inicijalni plan liječenja bolesnika oboljelih od raka pluća mora donijeti multidisciplinarni tim u čijem sastavu trebaju biti: radiolog, patolog, pulmolog, onkolog i torakalni kirurg.

Liječenje se može započeti i bez sastanka multidisciplinarnog tima samo u hitnim stanjima te sukladno organizaciji pojedinih klinika, a s poštovanjem pravila dobre kliničke prakse.

Incidencija

Rak pluća najučestalija je zloćudna bolest u muškaraca, a pri vrhu je učestalosti i u žena. Istodobno je i vodeći uzrok smrti među svim zloćudnim bolestima. U Hrvatskoj se na godinu dijagnosticira više od 2900 novih bolesnika s rakom pluća, od kojih 85% čine bolesnici s rakom pluća nemalih stanica. Incidencija raka pluća u Hrvatskoj jest 68/100.000 stanovnika (M 103, Ž 35,5).¹

* **Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (akademik Miroslav Samaržija, dr. med.; prof. dr. sc. Marko Jakopović, dr. med.; doc. dr. sc. Sanja Pleština, dr. med.; prim. Mihovil Roglić, dr. med.; prof. dr. sc. Dinko Stančić-Rokotov, dr. med.; prof. dr. sc. Ivica Mažuranić, dr. med.; doc. dr. sc. Suzana Kukulj, dr. med.), **Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Marijo Boban, dr. med.; mr. sc. Lidija Bošković, dr. med.; prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.), **Klinika za radioterapiju i onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Ingrid Belac Lovasić, dr. med.), **Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Antonio Juretić, dr. med.), **Odjel za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek** (prof. dr. sc. Damir Gugić, dr. med.), **Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice** (prim. dr. sc. Jasna Radić, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Sven Seiwerth, dr. med.; doc. dr. sc. Silvana Smojver Ježek, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (prof. dr. sc. Snježana Tomić, dr. med.), **Zavod za opću patologiju i patološku anatomiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Ksenija Lučin, dr. med.), **Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (Joško Jurić, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (doc. dr. sc. Krešimir Dolić, dr. med.), **Klinika za plućne bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (Dragan Arar, dr. med.), **Klinički zavod za radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Melita Kukuljan, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, Klinika za onkologiju i radioterapiju, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split; e-mail: edo.vrdoljak@gmail.com

Primljeno 26. srpnja 2017., prihvaćeno 30. listopada 2017.

Tablica – Table 1. *TNM-klasifikacija raka pluća nemalih stanica / Non-small cell lung cancer TNM classification*

Deskriptori T, N i M 8. izdanja TNM-klasifikacije raka pluća / T, N and M descriptors for the eighth edition of TNM classification for lung cancer			
<i>T: primarni tumor / T: primary tumor</i>			
Tx	ne može se procijeniti prisutnost primarnog tumora ili tumor koji je dokazan prisutnošću zloćudnih stanica u sputumu ili ispirku bronha, ali se ne može vizualizirati slikovnim metodama ili bronhoskopijom / primary tumor cannot be assessed or tumor proven by presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy		
T0	bez dokaza primarnog tumora / no evidence of primary tumor		
Tis	karcinom <i>in situ</i> / carcinoma <i>in situ</i>		
T1	tumor ≤ 3 cm u najvećem promjeru okružen plućima ili visceralnom pleurom bez bronhoskopskog dokaza invazije proksimalno od lobarnog bronha (npr., tumor nije vidljiv u glavnom bronhu) / tumor ≤ 3 cm in greatest dimension surrounded by lung or visceral pleura without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus)		
T1a(mi)	minimalno invazivni karcinom / minimally invasive adenocarcinom		
T1a	tumor ≤ 1 cm u najvećem promjeru / tumor ≤ 1 cm in greatest dimension		
T1b	tumor > 1 cm, ali ≤ 2 cm u najvećem promjeru / tumor > 1 cm but ≤ 2 cm in greatest dimension		
T1c	tumor > 2 cm, ali ≤ 3 cm u najvećem promjeru / tumor > 2 cm but ≤ 3 cm in greatest dimension		
T2	tumor > 3 cm, ali ≤ 5 cm ili tumor s bilo kojom od navedenih značajka: zahvaća glavni bronh neovisno o udaljenosti od karine, ali ne zahvaća karinu, invadira visceralnu pleuru, povezan je s atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom koji se širi u hilarnu regiju te zahvaća dio ili cijelo pluće / tumor > 3 cm but ≤ 5 cm or tumor with any of the following features: involves main bronchus regardless of distance from the carina but without involvement of the carina; invades visceral pleura; associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region, involving part or all of the lung		
T2a	tumor > 3 cm, ali ≤ 4 cm u najvećem promjeru / tumor > 3 cm but ≤ 4 cm in greatest dimension		
T2b	tumor > 4 cm, ali ≤ 5 cm u najvećem promjeru / tumor > 4 cm but ≤ 5 cm in greatest dimension		
T3	tumor > 5 cm, ali ≤ 7 cm u najvećem promjeru ili prisutnost odvojenih tumorskih čvorova u istom režnju kao i primarni tumor ili tumor koji direktno zahvaća bilo koju od ovih struktura: stijenku prsnog koša (uključujući parijetalnu pleuru i tumore gornjeg sulkusa), frenički živac, parijetalni perikard / tumor > 5 cm but ≤ 7 cm in greatest dimension or associated with separate tumor nodule(s) in the same lobe as the primary tumor or directly invades any of the following structures: chest wall (including the parietal pleura and superior sulcus T1 tumors), phrenic nerve, parietal pericardium		
T4	tumor > 7 cm u najvećem promjeru ili prisutnost odvojenih tumorskih čvorova u različitom režnju ipsilateralnog pluća kao i primarni tumor ili tumor koji direktno zahvaća bilo koju od ovih struktura: ošit, mediastinum, srce, velike krvne žile, traheju, nervus laryngeus recurrens, jednjak, kralježnicu i karinu / tumor > 7 cm in greatest dimension or presence of separate tumor nodules in a different ipsilateral lung lobe than that of the primary tumor or tumor which directly invades any of the following structures: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, and carina		
<i>N: zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova / N: regional lymph node involvement</i>			
Nx	ne može se procijeniti jesu li zahvaćeni regionalni limfni čvorovi / regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	nema rasadnica u regionalne limfne čvorove / no regional lymph node metastasis		
N1	rasadnice u ipsilateralne peribronhialne i/ili ipsilateralne hilarne limfne čvorove i intrapulmonarne čvorove, uključujući i direktnu zahvaćenost / metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension		
N2	rasadnice u ipsilateralne mediastinalne i/ili suprakarinalne limfne čvorove / metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)		
N3	rasadnice u kontralateralne mediastinalne, kontralateralne hilarne, ipsilateralne ili kontralateralne skalenske ili supraklavikularne limfne čvorove / metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)		
<i>M: udaljene rasadnice / M: distant metastasis</i>			
M1	prisutne udaljene rasadnice / no distant metastasis		
M1a	odvojeni tumorski čvorovi u kontralateralno pluće; tumor s pleuralnim ili perikardijalnim čvorovima ili maligni pleuralni ili perikardijalni izljev / separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural or pericardial nodule(s) or malignant pleural or pericardial effusion		
M1b	jedna ekstratorakalna rasadnica / single extrathoracic metastasis		
M1c	multiple ekstratorakalne rasadnice u jedan ili više organa / multiple extrathoracic metastases in one or more organs		
<i>Stadiji raka pluća prema TNM-deskriptorima / Overall stage</i>			
Okultni rak / Occult carcinoma	Tx	N0	M0
Stadij 0 / Stage 0	Tis	N0	M0
Stadij IA1 / Stage IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stadij IA2 / Stage IA2	T1b	N0	M0
	T1c	N0	M0
Stadij IA3 / Stage IA3	T1c	N0	M0
Stadij IB / Stage IB	T2a	N0	M0
Stadij IIA / Stage IIA	T2b	N0	M0
Stadij IIB / Stage IIB	T1a – c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadij IIIA / Stage IIIA	T1a – c	N2	M0
	T2a – b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stadij IIIB / Stage IIIB	T1a – c	N3	M0
	T2a – b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Stadij IIIC / Stage IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stadij IVA / Stage IVA	bilo koji T / any T	bilo koji N / any N	M1a
	bilo koji T / any T	bilo koji N / any N	M1b
Stadij IVB / Stage IVB	bilo koji T / any T	bilo koji N / any N	M1c

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na osnovi patohistološke (preferencijalno)/citološke potvrde bolesti.

Patohistološka dijagnoza najčešće se postavlja analizom uzorka tkiva dobivenog bronhoskopijom ili transto-

rakalnom biopsijom pod kontrolom CT-a ili UZ-a. Alternativno, postavlja se citološka dijagnoza, najčešće analizom iskašljaja, bronhoskopijom (ispirak, otisak, bronhoalveolarna lavaža, obrisak četkicom), transtorakalnom punkcijom.

Patologija

Histološka podjela raka pluća

Histološka klasifikacija raka pluća na citološkom, biopsičkom ili operativnom materijalu nužna je jer utječe na terapijski pristup i prognozu.

Preoperativni, definitivni (u slučaju inoperabilnih tumora) patohistološki nalaz biopsija treba sadržavati: histološki tip, status EGFR-a (za neskvamozne, za skvamozne kada se radi o nepušačima i/ili mladim bolesnicima te miješane tumore), status ALK (za neskvamozne, za skvamozne kada se radi o nepušačima i/ili mladim bolesnicima te miješane tumore).

Postoperativni patohistološki nalaz treba sadržavati: histološki tip tumora, veličinu i poziciju tumora (udaljenost od pleure i bronhalnoga resekcijeskog ruba), zahvaćenost pleure, status resekcijeskog rubova (bronhalni i vaskularni odnosno parenhimalni), status i poziciju pregledanih limfnih čvorova (te proboj kapsule ili ne), gradus tumora, limfovaskularnu invaziju, status EGFR-a (za neskvamozne karcinome, za skvamozne kada se radi o nepušačima i/ili mladim bolesnicima te miješane tumore), status ALK (za neskvamozne karcinome, za skvamozne kada se radi o nepušačima i/ili mladim bolesnicima te miješane tumore).

Dijagnostički postupci u bolesnika s rakom pluća

Dijagnostički postupci za postavljanje dijagnoze: anamneza i fizikalni pregled, KKS, DKS, SE, koagulacijski testovi, kompletna biokemija, rendgenska snimka pluća (PA i profilna snimka), CT toraksa i gornjeg abdomena, citološka analiza iskašljaja, bronhoskopija s aspiracijom, obriskom četkicom i biopsijom te dodatne pretrage; transtorakalna biopsija (ako nije moguća, onda punkcija) promjena u plućima, punkcija pleuralnog izljeva, punkcija ili biopsija povećanih limfnih čvorova, torakotomija i biopsija ili video-torakoskopija (VATS) (izuzetno rijetko).

Dijagnostički postupci za procjenu proširenosti bolesti: CT toraksa i gornjeg abdomena, PET (samo kod potencijalno operabilnih bolesnika), scintigrafija kosti ako su prisutni simptomi ili sumnja na rasadnice (metastaze), rendgenska snimka kosti ako su prisutni simptomi ili patološki scintigrafski nalaz, CT mozga s kontrastom ili MR ako su prisutni simptomi moždanih rasadnica te kod stadija bolesti II i više, punkcija i citološka analiza pleuralnog izljeva, punkcija ili biopsija povećanih limfnih čvorova te dodatne pretrage; endobronhalni ultrazvuk, transezofagealni ultrazvuk, medijastinoskopija.

Dijagnostički postupci za procjenu funkcije respiracijskog sustava i mogućnosti resekcije pluća: spirometrija, analiza plinova u arterijskoj krvi i acidobazni status, određivanje difuzijskog kapaciteta pluća za CO, EKG, ultrazvuk srca te dodatne pretrage; scintigrafija pluća (ventilacijska i perfuzijska), testovi opterećenja (spiroergometrija), određivanje tlakova u plućnoj arteriji.

Stadiji bolesti

Na tablici 1. prikazano je 8. izdanje TNM-klasifikacije raka pluća nemalih stanica.²

Preporučeno liječenje bolesnika s lokaliziranim/lokalno uznapredovalim rakom pluća

Kirurški je zahvat terapija izbora u bolesnika sa stadijem bolesti I i II. Lobektomija ili pulmektomija preporučuju se

prije segmentektomije ili klinaste resekcije.^{3,4} Lobektomija se preferira pred pulmektomijom ako to omogućuje stadij bolesti.⁴ Preporučuje se adekvatna resekcija limfnih čvorova medijastinuma. Kirurško liječenje treba obavljati samo u specijaliziranim ustanovama s dugogodišnjim iskustvom i velikim brojem operacija na godinu te iskustvom u minimalno invazivnim kirurškim zahvatima. Ako se bolesnik stadija bolesti I, II proglašava inoperabilnim jer ne može podnijeti kirurški zahvat i resekciju pluća, u obzir dolazi radikalna radioterapija tumora (tumorska doza (TD) do 74 Gy/2 Gy po frakciji, ili za stadij I stereotaksijska radioterapija), odnosno kemoradioterapija.⁶ U bolesnika sa stadijem bolesti IIIA(N2) preporučuje se provesti neoadjuvantnu kemoterapiju prije potencijalnoga kirurškog zahvata (2 – 4 ciklusa kemoterapije temeljene na platinu)^{8–10} ili neoadjuvantnu kemoradioterapiju,^{10–12} a ako bolesnik nije kandidat za kirurški zahvat, preporučuje se primarna konkomitantna kemoradioterapija (TD 60 – 70 Gy/2 Gy po frakciji, kemoterapija s cisplatinom i etopozidom ili karboplatinom i paklitakselom).^{13–16} Kod starijih pacijenata i onih sa znatnijim komorbiditetima može se primijeniti sekvencijski kemoterapija, a potom radioterapija.¹⁷ Neoadjuvantna kemoradioterapija indicirana je u bolesnika s Pancoastovim tumorom (T3N0 – 1). Radioterapiju treba provesti s tumorskom dozom do 45 Gy (1,8 – 2 Gy po frakciji) jer više doze znatno otežavaju resekciju i cijeljenje rane.¹⁸ U bolesnika sa stadijem bolesti IIIB najbolji se rezultati postižu primjenom konkomitantne kemoradioterapije.^{13–16} Postoperativna radioterapija indicirana je:

- kod neradikalno (R1, R2) operiranih bolesnika s N0, N1 u kojih nije moguće napraviti reoperaciju: u tom slučaju provesti konkomitantnu kemoradioterapiju (60 – 70 Gy/1,8 – 2 Gy po frakciji);¹⁹
- kod radikalno (R0) operiranih bolesnika s N2: provesti radioterapiju sekvencijski s kemoterapijom (50 – 54 Gy/1,8 – 2 Gy po frakciji);²⁰
- kod neradikalno (R1, R2) operiranih bolesnika s N2: provesti konkomitantnu kemoradioterapiju (60 – 70 Gy/1,8 – 2 Gy po frakciji).²¹

Nakon kirurškog liječenja potrebno je provesti adjuvantno liječenje kemoterapijom u bolesnika sa stadijima bolesti IIA, IIB i IIIA.^{22–24} U bolesnika sa stadijem IA nije dokazana učinkovitost adjuvantne kemoterapije. U bolesnika sa stadijem bolesti IB adjuvantna kemoterapija preporučuje se u onih s tumorom većim od 4 cm.²⁵ Za adjuvantnu kemoterapiju preporučuje se kemoterapija temeljena na platinu.

Sistemska terapija u bolesnika s proširenim rakom pluća (stadij IV)

Prva linija liječenja

Prva linija liječenja bolesnika bez aktivacijskih mutacija

U bolesnika dobrog općeg stanja (*Performance Status* – PS 0 i 1) preporučuje se primjena kombinacije dvaju citostatika u prvoj liniji liječenja.^{26,27} Preporučuju se kombinacije temeljene na platinu jer imaju bolji stupanj odgovora i preživljenja.²⁸ Kombinacije temeljene na cisplatinu nešto su učinkovitije nego kombinacije temeljene na karboplatinu.²⁹ Karboplatina ima slabije izraženu nehematološku toksičnost (mučnina, povraćanje, neurotoksičnost, nefrotoksičnost), a uzrokuje naglašeniju hematološku toksičnost u usporedbi s cisplatinom.²⁹ Lijekovi koji se mogu primjenjivati s platinom u prvoj liniji liječenja uključuju treću generaciju

citotoksičnih lijekova: gemcitabin, paklitaksel, docetaksel, pemetreksed, vinorelbin, a u obzir dolazi i etopozid.^{30,31} Podatci iz kliničkih studija upućuju na važnost histološke (citološke) podjele raka pluća nemalih stanica na skvamozni i neskvamozni rak pluća prilikom definiranja optimalnoga sistemskog liječenja.

U bolesnika s neskvamoznim rakom pluća nemalih stanica savjetuje se:

- pemetreksed + platina.^{32,33} U bolesnika koji nakon 4 ciklusa terapije nemaju progresiju bolesti u obzir dolazi terapija održavanja pemetreksedom koji se primjenjuje sve do progresije bolesti³⁴
- kemoterapiji temeljenoj na platini (paklitaksel-karboplatina i gemcitabin-cisplatina) dodati bevacizumab.^{35–37} Bevacizumab se primjenjuje do progresije bolesti. Bevacizumab je kontraindiciran u bolesnika s hemoptizama, sa skvamoznim rakom pluća, znatnom kardiovaskularnom bolesti, nekontroliranom hipertenzijom, koagulopatijom
- kemoterapijski protokoli temeljeni na platini (paklitaksel, docetaksel).

U bolesnika sa skvamoznim rakom pluća nemalih stanica savjetuje se:

- gemcitabin + platina,³³
- kemoterapijski protokoli temeljeni na platini (paklitaksel, vinorelbin, docetaksel).

Kod bolesnika koji ne mogu primiti kombinaciju temeljenu na platini preporučuje se kombinacija dvaju lijekova bez platine. U bolesnika sa PS 2 preporučuje se monokemoterapija.³⁸ Ako se donese odluka o provođenju liječenja s kombinacijom dvaju lijekova, potrebno je provesti pojačano potporno liječenje. Podatci iz literature nedostavno upućuju na optimalni izbor prve linije liječenja u bolesnika starije životne dobi. U starijih bolesnika osobito je naglašena potreba kvalitetnog razmatranja općeg stanja i komorbiditeta.³⁹

Nakon započinjanja prve linije liječenja potrebno je procijeniti učinak liječenja poslije svaka 2 ciklusa kemoterapije (rendgenska snimka/CT toraksa):⁴⁰

- ako postoji odgovor na kemoterapiju nakon 2 ciklusa (parcijalna (PR) ili kompletna remisija (CR) bolesti), apliciraju se još 2 ciklusa kemoterapije;
- ako nakon 4 ciklusa terapije dolazi do daljnjeg odgovora (CR ili PR) i bolesnik dobro podnosi kemoterapiju, mogu se aplicirati još 2 ciklusa iste kemoterapije;
- ako nakon 4 ciklusa kemoterapije radiološki nalaz pokazuje stabilnu bolest (SD), kemoterapija se može prekinuti, a bolesnika naručiti na radiološku kontrolu svakih 6 – 8 tjedana; kada se ustanovi progresija, treba primijeniti drugu liniju liječenja;
- ako nakon 2 ciklusa radiološka obrada pokaže stabilnu bolest (SD), kemoterapija se može nastaviti još 2 ciklusa;
- ako je nakon 4 ciklusa i dalje SD, kemoterapiju treba prekinuti, a bolesnika naručiti na radiološku kontrolu svakih 6 – 8 tjedana. Kada se ustanovi progresija, valja primijeniti 2. liniju terapije;
- ako se nakon 2. ili 4. ciklusa kemoterapije utvrdi progresija bolesti (PD), kemoterapiju treba prekinuti i primijeniti drugu liniju liječenja.

U prvoj liniji liječenja ne preporučuje se više od šest ciklusa kemoterapije osim u slučaju terapije održavanja pemetreksedom kada se ovaj primjenjuje do progresije bolesti.^{41,42}

Prva linija liječenja bolesnika s aktivacijskim mutacijama

Aktivacijske mutacije EGFR-a (delecija egzona 19, mutacija egzona 21-L858R, L861; egzona 18-G719X; G719; egzona 20 mutacija S768I) prediktivne su za odgovor na tirozin kinazne inhibitore. U bolesnika s aktivacijskim mutacijama EGFR-a u prvoj liniji liječenja preporučuje se primjena erlotiniba, gefitiniba ili afatiniba.^{43–48} Kod selekcioniranih bolesnika dolazi u obzir dodavanje bevacizumaba terapiji erlotinibom.⁴⁹ Ako je status mutacija nepoznat ili mutacija nema, preporučuje se prvotlinijsko liječenje kemoterapijom. Ne preporučuje se primjena erlotiniba, gefitiniba ili afatiniba u kombinaciji s citotoksičnim lijekovima.^{50–52} U bolesnika s ALK-translokacijom preporučuje se primjena krizotiniba.^{53,54} U bolesnika sa PS 3 ili 4 preporučuje se potporna terapija.

Druga linija liječenja

Druga linija liječenja bolesnika bez aktivacijskih mutacija

U bolesnika u kojih je došlo do progresije bolesti tijekom ili nakon prve linije liječenja, a njihovo opće stanje zadovoljava, preporučuje se druga linija liječenja. U toj liniji liječenja obično se ordinira monoterapija, najčešće docetaksel ili pemetreksed (za neskvamozni tip).^{55–57} Ovisno o prvotlinijskoj terapiji i odgovoru na nju, može se ordinirati i kombinacija dvaju citostatika temeljena na platini.⁵⁸ U bolesnika s adenokarcinomom kod kojih je došlo do brze progresije ili se radi o refraktornoj bolesti savjetuje se primjena docetaksela i nintedaniba.⁵⁹

Radiološka kontrola potrebna je nakon svaka 2 ciklusa terapije. Lijekovi koji se ordiniraju u drugoj liniji liječenja mogu se primjenjivati do progresije bolesti/neprihvatljive toksičnosti. U drugoj liniji liječenja u obzir dolazi primjena imunoterapije – nivolumab ili pembrolizumab ili atezolizumab.^{60–63}

Druga linija liječenja bolesnika s aktivacijskim mutacijama

U bolesnika s mutacijom EGFR-a preporučuje se primijeniti erlotinib, gefitinib ili afatinib ako nije prije primijenjen. U bolesnika liječenih tirozin kinaznim inhibitorima EGFR-a u trenutku progresije potrebno je učiniti rebiopsiju ili uzeti krv za analizu mutacija (*liquid biopsy*). U bolesnika u kojih se dokaže rezistentna mutacija T790M preporučuje se terapija osimertinibom.⁶⁴ U bolesnika s ALK-translokacijom savjetuje se primijeniti krizotinib ako nije prije primijenjen. U bolesnika s ALK-translokacijom koji su liječeni krizotinibom preporučuje se liječenje ceritinibom ili alektinibom.^{65,66}

Treća linija liječenja

Kada dođe do progresije bolesti tijekom ili nakon druge linije liječenja, može se primijeniti treća linija liječenja. Kod bolesnika s mutacijom EGFR-a preporučuje se primijeniti erlotinib, gefitinib ili afatinib ako nije prije primijenjen. Kod bolesnika s ALK-translokacijom može se primijeniti krizotinib ako nije prije primijenjen. U bolesnika s ALK-translokacijom nakon progresije na krizotinib preporučuje se ceritinib ili alektinib.^{65,66} Kod bolesnika s adenokarcinomom pluća i nepoznatim statusom EGFR-a (iz postojećega patohistološkog/citološkog materijala ne može se napraviti testiranje EGFR-a) u obzir dolazi primjena erlotiniba.⁶⁷ U trećoj liniji liječenja u obzir dolazi primjena imu-

noterapije – nivolumab ili pembrolizumab ili atezolizumab.⁶⁰⁻⁶³ Nema dovoljno podataka koji bi preporučili primjenu citotoksičnih lijekova u trećoj liniji liječenja.

Palijativna radioterapija

Palijativna radioterapija je komplementarna metoda liječenja, izuzetno važna za smanjenje simptoma bolesti te poboljšanje kvalitete života bolesnika s lokalno uznapredovalom/metastatskom bolešću. Ukupna tumorska doza/doza po frakciji ovise o sijelu ciljne lezije(a), uznapredovalosti te stupnju kontrole bolesti, općem stanju i očekivanom preživljenju bolesnika.

Palijativna radioterapija najčešće se provodi zbog:

- moždanih rasadnica: radioterapija cijelog mozga (TD 30 Gy/10 frakcija, ili 20 Gy/5 frakcija)⁶⁸ ili stereotaksijska radiokirurgija;
- koštanih rasadnica (TD obično 8 Gy jednokratno, mogu se primijeniti i protrahirane sheme fracioniranja; 14 Gy/2 frakcije, 20 Gy/5 frakcija, do 30 – 36 Gy/10 – 12 frakcija);
- sindroma gornje šuplje vene (TD 30 – 45 Gy/10 – 15 frakcija).

Palijativna specifična terapija

Endoskopske minimalno invazivne metode mogu biti korisne kod opstrukcije dišnih putova (terapija laserom, postavljanje stenta, krioterapija, brahiterapija). Postavljanje stenta katkad se rabi kod sindroma gornje šuplje vene, a pleurodeza ili postavljanje torakalnog drena kod recidivirajućih pleuralnih izljeva.

Suportivna terapija

Kod svih bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća savjetuje se što prije započeti primjenom suportivne terapije.⁶⁹

Klinička istraživanja

Savjetuje se uključivanje što većeg broja bolesnika s karcinomom pluća u klinička istraživanja.

Preporuke za kontrolu i praćenje

Nakon radikalnoga kirurškog zahvata /adjuvantnog liječenja⁷⁰

Klinički pregled, KKS, DKS, SE i osnovne biokemijske pretrage krvi napraviti svaka 3 do 4 mjeseca prve 2 godine, svakih 6 mjeseci od 3. do 5. godine, potom 1x na godinu. CT pluća (rendgensko snimanje) svakih 6 mjeseci prve 2 godine, zatim 1x na godinu. CT (UZ) abdomena 1x na godinu.

Ostale pretrage prema kliničkoj indikaciji (PET samo prema preporuci multidisciplinarnog tima).

Diseminirana/neresektabilna lokalno uznapredovala bolest u fazi aktivnog liječenja

Kontrola učinka liječenja svakih 6 – 8 tjedana (rendgenska snimka/CT pluća, UZ/CT abdomena).⁴¹ Ostale pretrage prema kliničkoj indikaciji (PET nije indiciran, iznimno prema preporuci multidisciplinarnog tima).

Diseminirana/neresektabilna lokalno uznapredovala bolest – pauza u liječenju, praćenje radi pravodobne detekcije progresije bolesti

Klinički pregled, KKS, DKS, SE i osnovne biokemijske pretrage krvi svakih 8 – 12 tjedana prvih 12 mjeseci, svaka 3 – 6 mjeseci 2. i 3. godinu, zatim svakih 4 – 8 mjeseci tijekom 4. i 5. godine, potom svakih 6 – 12 mjeseci. Praćenje

ciljnih lezija svakih 8 – 12 tjedana u prvih 12 mjeseci koristeći se istim pretragama kao i pri procjeni učinka liječenja (rendgenska snimka/CT pluća, UZ/CT abdomena), potom svaka 3 – 6 mjeseci 2. i 3. godinu, zatim svakih 6 – 12 mjeseci. Ostale pretrage prema kliničkoj indikaciji (PET nije indiciran, iznimno prema preporuci multidisciplinarnog tima).

Diseminirana/neresektabilna lokalno uznapredovala bolest gdje su iscrpljene sve mogućnosti sistemskog onkološkog liječenja

Klinički pregled, KKS, DKS, SE i osnovne biokemijske pretrage krvi svakih 8 – 12 tjedana. Ostale pretrage prema kliničkoj indikaciji (PET nije indiciran).

Dodatak 1 – Razine dokaza

- IA – Dokaz proizašao iz metaanalize randomiziranih kontroliranih studija
- IB – Dokaz proizašao iz barem jedne randomizirane kontrolirane studije
- IIA – Dokaz proizašao iz barem jedne kontrolirane studije bez randomizacije
- IIB – Dokaz proizašao iz barem jedne pseudoeksperimentalne studije drugog tipa
- III – Dokaz iz neeksperimentalnih deskriptivnih studija, poput usporednih studija, korelacijskih studija ili prikaza bolesnika
- IV – Dokaz proizašao iz izvješća ili mišljenja odbora stručnjaka ili iz kliničkog iskustva nedvojbenog autoriteta ili obojega

Ove su smjernice nadopuna kliničkih uputa za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka pluća nemalih stanica objavljenih 2011. godini.⁷¹

LITERATURA

1. *Incidencija raka u Hrvatskoj 2014*. Bilten br. 39. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2016.
2. *Goldstraw P, Chansky K, Crowley J i sur*: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11(1):39–51.
3. *Ginsberg RJ, Rubinstein LV*. Randomised trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60: 615–22.
4. *Scott WJ, Howington J, Feigenberg S i sur*: Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2. izd.). *Chest* 2007;132:234S–42S.
5. *Darling GE, Allen MS, Decker PA i sur*: Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(3): 662–70.
6. *Baumann P, Nyman J, Hoyer M i sur*: Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27:3290–6.
7. *Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF i sur*: Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:172–8.
8. *Gilligan D, Nicolson M, Smith I i sur*: Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007;369:1929–37.
9. *NSCLC Meta-analysis Collaborative Group*: Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014;383(9928):1561–71.
10. *Higgins K, Chino JP, Marks LB i sur*: Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(5):1462–7.

11. *Albain KS, Swann RS, Rusch VW i sur.* Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379–86.
12. *Thomas M, Rube C, Hoffknecht P i sur.* Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2008;9:636–48.
13. *Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M i sur.* Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692–9.
14. *Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ i sur.* Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(19):1452–60.
15. *Fournel P, Robinet G, Thomas P i sur.* Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005;23:5910–7.
16. *Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E i sur.* Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181–90.
17. *Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT i sur.* ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009;34:17–41.
18. *Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ i sur.* Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 – (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007;25:313–8.
19. *Hancock JG, Rosen JE, Antonicelli A i sur.* Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg* 2015;99(2):406–13.
20. *Douillard JY, Rosell R, De Lena M i sur.* Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:696–701.
21. *Bradley JD, Paulus R, Graham MV i sur.* Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group–RTOG 9705. *J Clin Oncol* 2005;23:3480–7.
22. *Butts CA, Ding K, Seymour L i sur.* Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol* 2009;27:29–34.
23. *Douillard JY, Rosell R, De Lena M i sur.* Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719–27.
24. *Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV i sur.* Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552–9.
25. *Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA i sur.* Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008;26(31):5043–51.
26. *Sederholm C, Hillerdal G, Lambert K i sur.* Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. The Swedish Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:8380–8.
27. *Delbaldo C, Michiels S, Syz N i sur.* Benefits of adding a drug to a single agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer. A meta analysis. *JAMA* 2004;292:470–84.
28. *Pujol JL, Barlesi F, Daures JP i sur.* Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta analysis of phased III randomized trials. *Lung Cancer* 2006;51:335–45.
29. *Jiang J, Liang H, Zhou X i sur.* A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007;57:348–58.
30. *Smit EF, van Meerbeek JP, Lianes P i sur.* Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group–EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003;21:3909–17.
31. *Schiller JH, Harrington D, Belani CP i sur.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92–8.
32. *Scagliotti GV, Hanna N, Fossella F i sur.* The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies. *Oncologist* 2009;14:253–63.
33. *Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J i sur.* 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* 2008;26:3543–51.
34. *Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M i sur.* PARAMOUNT: final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2895–902.
35. *Sandler A, Gray R, Perry MC i sur.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542–50.
36. *Reck M, von Pawel J, Zatlokal P i sur.* Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227–34.
37. *Sandler A, Yi J, Dahlberg S i sur.* Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:1416–23.
38. *Masters GA, Temin S, Christopher G i sur.* Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015;33:3488–515.
39. *Santos FN, de Castria TB, Cruz MR, Riera R.* Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10):CD010463.
40. *Novello S, Barlesi F, Califano R i sur.* Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:1–27.
41. *von Plessen C, Bergman B, Andresen O i sur.* Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2006;95:966–73.
42. *Park JO, Kim SW, Ahn JS i sur.* Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5233–9.
43. *Rosell R, Carceremey E, Gervais R i sur.* Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239–46.
44. *Yang JC, Wu YL, Schuler M i sur.* Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16(2):141–51.
45. *Mok TS, Wu JL, Thongprasert S i sur.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947–57.
46. *Zhou C, Wu JL, Chen G i sur.* Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12(8):735–42.
47. *Gridelli C, De Marinis F, Di Maio M i sur.* Gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation: Review of the evidence. *Lung Cancer* 2011;71(3):249–57.
48. *Lee CK, Brown C, Gralla RJ i sur.* Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:595–605.
49. *Seto T, Kato T, Nishio M i sur.* Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet* 2014;15:1236–44.
50. *Giaccone G, Herbst RS, Manegold C i sur.* Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial–INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004;22:777–84.
51. *Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH i sur.* Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial–INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004;22:785–94.
52. *Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A i sur.* 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* 2007;25:1545–52.
53. *Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K i sur.* Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385–94.
54. *Solomon BJ, Mok T, Kim DW i sur.* First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167–77.

55. *Fossella FV, DeVore R, Kerr RN i sur.* Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2354–62.
56. *Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R i sur.* Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095–103.
57. *Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV i sur.* Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589–97.
58. *Nagano T, Kim YH, Goto K i sur.* Re-challenge chemotherapy for relapsed non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010;69(3):315–8.
59. *Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A i sur.* Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;15:143–55.
60. *Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L i sur.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627–39.
61. *Brahmer J, Reckamp KL, Baas P i sur.* Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123–35.
62. *Herbst RS, Baas P, Kim DW i sur.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10027):1540–50.
63. *Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D i sur.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255–65.
64. *Mok TS, Yi-Long Wu YL, Ahn MJ i sur.* Osimertinib or platinum–pemetrexed in *EGFR* T790M–positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629–40.
65. *Larkins E, Blumenthal GM, Chen H i sur.* FDA Approval: Alectinib for the treatment of metastatic, ALK-positive non-small cell lung cancer following crizotinib. *Clin Cancer Res* 2016;22:5171–6.
66. *Khazin S, Blumenthal GM, Zhang L i sur.* FDA approval: ceritinib for the treatment of metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(11):2436–9.
67. *Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T i sur.* Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123–32.
68. *Tsao MN, Lloyd N, Wong RK i sur.* Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD003869.
69. *Temel JS, Greer JA, Muzikansky A i sur.* Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733–42.
70. *Vansteenkiste J, Crinò L, Dooms C i sur.* 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25:1462–74.
71. *Samaržija M, Gugić D, Radić J i sur.* Kliničke upute za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od karcinoma pluća nemalih stanica. *Liječ Vjesn* 2011;133:361–5.