

Rak pluća – najčešća maligna bolest u muškaraca

Lung Cancer – The Most Common Malignant Disease in Men

VIDE POPOVIĆ

Klinika za plućne bolesti, KBC Split

SAŽETAK _____ Rak pluća je najčešći karcinom kod muškaraca i općenito je najčešći uzrok smrti od svih karcinoma. U oko 90 % slučajeva povezan je s pušenjem, bilo aktivnim ili bivšim. Jedan od razloga poražavajućih podataka vezanih uz rak pluća je što isti najčešće otkrivamo u stadiju diseminirane bolesti i kod bolesnika narušenoga općeg stanja te je često isti rezistentan na različite modalitete onkološkog liječenja. Prema patohistološkom tipu, rak pluća se dijeli na nesitnostanični karcinom pluća (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) na koji otpada oko 85 % slučajeva raka pluća, a najčešći podtipovi su adenokarcinom i planocelularni karcinom, te na karcinom malih stanica (engl. *small cell lung cancer*, SCLC) na koji otpada oko 15 % svih slučajeva raka pluća i koji je prognostički puno lošiji. U dijagnostici raka pluća, osim što je bitno patohistološki razlučiti o kojem se tipu, odnosno podtipu karcinoma radi, jako je bitno doći do dovoljne količine tumorskog tkiva kako bi se mogli odrediti svi molekularni prediktivni biomarkeri koji će nam odrediti mogućnosti onkološkog liječenja (danas je standard rutinski odrediti kod adenokarcinoma PD-L1, EGFR, ALK, ROS1, RET i MET status, a kod planocelularnoga karcinoma PD-L1 status). Rak pluća od ranije se liječi kemoterapijom, odnosno citostaticima, te radioterapijom, a nažalost rijetko je dijagnosticiran u stadiju operabilnosti, odnosno pogodan za kirurško liječenje. Posljednjih 15 godina standard liječenja manje skupine bolesnika s NSCLC-om, u prvom redu adenokarcinomom, koji imaju u podlozi nastanka raka utvrđenu neku gensku mutaciju, alteraciju ili fuziju (prvotno EGFR, kasnije ALK, ROS1, KRAS, MET) postala je ciljana terapija. Posljednjih 10 godina standard liječenja, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji s kemoterapijom, za metastatski ili lokalno uznapredovali NSCLC nakon kemoradioterapije postala je imunoterapija. Odnedavno je imunoterapija postala uz kemoterapiju standard prvotnijskog liječenja metastatskog SCLC-a, a polako postaje standard liječenja lokalno uznapredovalog SCLC-a nakon prethodne kemoradioterapije.

KLJUČNE RIJEČI: rak pluća, NSCLC, SCLC, prediktivni biomarkeri, stadij bolesti, imunoterapija, ciljana terapija, nacionalni probir

SUMMARY _____ Lung cancer is the most frequent cancer in men, and of all cancers, the most common cause of death. It is associated with active or former smokers in about 90% of cases. One of the reasons for such distressing data regarding lung cancer is that it is generally identified in the stage of disseminated disease and in patients with impaired overall health, habitually resistant to different modes of oncological treatment. In accordance with pathohistological type, lung cancer is divided into non-small cell lung cancer (NSCLC), which constitutes roughly 85% of all cases, the most common subtypes being adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, and small cell lung cancer (SCLC), comprising about 15% of all lung cancer cases with far worse prognosis. Regarding diagnosis, in addition to the importance of histopathological marking of the type/subtype of cancer, it is also vital to extract a sufficient amount of tumor tissue to ascertain all molecular predictive biomarkers and define options for oncological treatment (today's standard is to routinely determine the PD-L1, EGFR, ALK, ROS1, RET and MET status in adenocarcinoma and PD-L1 status in squamous cell carcinoma). Lung cancer has long been treated with chemotherapy, i.e. cytostatics and radiotherapy, and is unfortunately rarely diagnosed at an operable stage apt for surgery. Fifteen years ago, the treatment standard for a small group of patients with NSCLC, primarily adenocarcinoma and an underlying genetic cancer mutation, alteration or fusion (originally EGFR, then ALK, ROS1, KRAS, MET) has become the targeted therapy. As of ten years ago, immunotherapy has become the treatment standard, both in the form of monotherapy or combination of chemotherapy, for metastatic or locally advanced NSCLC after chemoradiotherapy. And most recently, immunotherapy has become, along with chemotherapy, first-line treatment for metastatic SCLC, and is slowly becoming the treatment standard for locally advanced SCLC after previous chemoradiotherapy.

KEY WORDS: lung cancer, NSCLC, SCLC, predictive biomarkers, stage of disease, immunotherapy, targeted therapy, national screening



Uvod

Rak pluća veliki je globalni javnozdravstveni problem i trenutno je najčešće dijagnosticirani maligni tumor te najčešći uzrok smrti od raka u svijetu (1, 2). U 2022. godini bilo je gotovo 20 milijuna novih slučajeva raka općenito i 9,7 milijuna smrtnih slučajeva od raka (3). Rak pluća bio je najčešće dijagnosticirani rak u 2022. godini. Dijagnosticirano je

2,5 milijuna novih slučajeva, tj. svaki osmi karcinom bio je rak pluća (12,4 % svih karcinoma u svijetu). Sljedeći najčešći karcinomi bili su rak dojke kod žena (11,6 %), rak debelog crijeva (9,6 %), rak prostate (7,3 %) i rak želuca (4,9 %). Rak pluća također je bio vodeći uzrok smrti od raka, s procijenjenih 1,8 milijuna smrtnih slučajeva (18,7 %). Sljedeća mjesta zauzeli su rak debelog crijeva (9,3 %), rak jetre (7,8 %), rak

dojke kod žena (6,9 %) i rak želuca (6,8 %). Rak dojke i rak pluća bili su najčešći karcinomi kod žena i muškaraca. U Hrvatskoj se posljednjih godina dijagnosticira oko 3800 novih bolesnika s rakom pluća. Nažalost, u Hrvatskoj umire otprilike 3000 ljudi godišnje od raka pluća. Od toga je oko 70 % muškaraca i 30 % žena. Prema procjenama Globalne statistike raka (Global cancer statistics GLOBOCAN), u Hrvatskoj je u 2020. godini od raka pluća oboljelo 3235 osoba, od čega 959 žena (dobno standardizirana stopa incidencije 19,0/100 000) i 2276 muškarca (dobno standardizirana stopa incidencije 54,2/100 000). Incidencija (i mortalitet) kod muškaraca stagniraju ili su u blagom padu, dok kod žena pratimo porast incidencije i mortaliteta što je dijelom povezano s porastom prevalencije pušenja među ženama. Ono što doprinosi visokoj stopi smrtnosti i niskom petogodišnjem preživljenju kod raka pluća jest činjenica da se bolest najčešće dijagnosticira u stadiju proširene bolesti (stadij IV), kada kirurško liječenje više nije moguće. U tom stadiju bolesnici mogu primati isključivo sistemsko liječenje, a kod značajnog dijela njih, zbog lošega općeg stanja (ECOG performance status iznad 2), primjenjuje se samo maksimalna simptomatska i potporna terapija. Prema podacima CONCORD-3 istraživanja o preživljenju od raka u svijetu, petogodišnje čisto preživljenje (engl. *net survival*) za bolesnike dijagnosticirane u razdoblju od 2010. do 2014. u Hrvatskoj iznosilo je 10 %, čime smo bili na samom začelju ljestvice europskih zemalja koje su sudjelovale u istraživanju. Rak pluća ranog stadija je potencijalno izlječiva bolest s petogodišnjim preživljenjem prvog, vrlo ranog stadija 66 – 82 %. Prema podacima Američkog društva za rak, petogodišnje preživljenje raka pluća u stadiju I iznosi 68 – 92 %, u stadiju II 53 – 60 %, u stadiju III 13 – 36 %, a u stadiju IV 1 – 10 %. Poražavajući je podatak da se kod nas više od 2/3 karcinoma pluća otkriva u stadiju IV bolesti i inoperabilnom stadiju III.

Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća

Neki od razloga kasnog otkrivanja raka pluća su nespecifični simptomi i simptomi koji se kasno javljaju, loše mjere prevencije, loše životne navike i način života te niska zdravstvena kultura. S ciljem da se rak pluća dijagnosticira u što ranijem stadiju bolesti (I-IIIa) kada postoji mogućnost kirurškog liječenja, a kako bi se poboljšalo ukupno preživljenje i smanjila ukupna smrtnost, u Republici Hrvatskoj se od 2020. godine krenulo s realizacijom Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje raka pluća (NPP). Većina poznatih smjernica u sklopu probira preporučuje korištenje LDCT-a (engl. *low dose CT*) u populaciji s visokim rizikom obolijevanja, ali postoje značajne razlike za definiranje visokorizične populacije. Ciljna populacija, odnosno populacija s visokim rizikom obolijevanja od raka pluća prema našem Nacionalnom programu su: osobe životne dobi od 50 do 75 godina,

aktivni pušači ili oni koji su prestali pušiti unutar 15 godina (dokazano je kako je rizik obolijevanja od raka pluća nakon 15 godina od prestanka pušenja jednak kao kod nepušačke populacije) i pušački staž od minimalno 30 godina (*30 pack/years*). Isključni kriteriji za sudjelovanje u Nacionalnom programu su: prisutnost simptoma koji ukazuju na moguću malignu bolest (pacijenti moraju na pulmološku obradu), CT toraksa u zadnjih 12 mjeseci (pacijent se može uključiti u NPP raka pluća nakon 12 mjeseci od zadnjeg CT snimanja toraksa), ako je pacijent liječen od raka pluća u zadnjih 5 godina, ako opće stanje pacijenta onemogućava predviđene dijagnostičke i terapijske postupke, nesposobnost davanja pristanka na pretragu od strane pacijenta, nemogućnost ležanja na ravnom, zadržavanja daha te klaustrofobija jer se tada ne može učiniti LDCT (tablica 1.).

Probir osoba koji ispunjavaju kriterije Nacionalnog programa provode liječnici obiteljske medicine i oni su ti koji upućuju osobe na LDCT u neki od radioloških centara u Republici Hrvatskoj čije je osoblje (radiolozi) posebno educirano za očitavanje LDCT-a pri čemu je naglasak na mjerenju volumena verificiranih nodusa. Ciljevi Nacionalnog programa su:

1. nakon pet godina provedbe Nacionalnog programa postići odziv od 50 % među pušačima koji zadovoljavaju uključne kriterije i imaju ispunjen panel
2. smanjiti ukupnu smrtnost od raka pluća za 20 %.

Kada je u pitanju što ranije otkrivanje raka pluća, velika odgovornost leži na svakom pojedincu (najčešće se radi o pušačima, otprilike 85 – 90 % karcinoma pluća povezano je s aktivnim ili bivšim pušenjem) te na liječnicima obiteljske medicine koji su u prvom kontaktu s potencijalnim bolesnicima. Oni moraju dobro poznavati štetne navike svojih bolesnika, u prvom redu pušački staž, kao i obiteljsku predispoziciju za nastanak raka pluća (otprilike u 15 % slučajeva s rakom pluća pozitivna je obiteljska anamneza na rak pluća).

TABLICA 1. Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća

NACIONALNI PROGRAM ZA PROBIR I RANO OTKRIVANJE RAKA PLUĆA	
Kriteriji uključenja (svi):	<ol style="list-style-type: none"> 1. dob 50 – 75 godina 2. pušački staž 30 kutija/godina 3. aktivni pušači ili oni koji su prestali pušiti unutar 15 godina.
Kriteriji isključenja (jedan od):	<ol style="list-style-type: none"> 1. simptomi koji ukazuju na moguću malignu bolest 2. CT toraksa u zadnjih 12 mjeseci 3. liječenje zbog raka pluća u zadnjih 5 godina 4. nezadovoljavajuće opće stanje 5. nesposobnost davanja suglasnosti za pretragu 6. nemogućnost ležanja na ravnom ili zadržavanja daha te klaustrofobija.

Dodatnu pozornost treba obratiti na pojedince koji uz značajan pušački staž imaju simptome od strane respiracijskog trakta (npr. kašalj, bol u prsima, dispneja, hemoptiza) ili pak imaju simptome koji bi mogli ukazivati na maligno oboljenje (npr. značajan gubitak na tjelesnoj težini, vrućica, znojenje) te bi iste što prije trebalo uputiti na pregled i dodatnu obradu.

Genetske i epigenetske promjene u podlozi nastanka raka pluća

Rak pluća može se razviti kao posljedica nekoliko genetskih čimbenika i epigenetskih promjena (npr. točkastih mutacija, amplifikacija, insercija, delecija i translokacija). To je posebno povezano s aktivacijom puta koji potiče rast i inhibicijom puteva supresije tumora (4). Nestabilnost cijeloga staničnoga genoma, koja se javlja na početku procesa karcinogeneze, također igra važnu ulogu. Rezultat je postupnog nakupljanja različitih genetskih abnormalnosti. To dovodi do slabljenja strukture DNA i njezine veće osjetljivosti na daljnje mutacije (5, 6). Poremećaji regulacije staničnog ciklusa odnose se na mutacije u protoonkogenima i genima supresora tumora. Nedostatak inhibicije proliferacije ili ubrzana proliferacija tako da stanica nije osjetljiva na inhibitorne signale bit je svakog procesa raka. Geni supresori tumora u kojima su mutacije u stanicama raka pluća najčešće uključuju *TP53*, *RB* i *p16* (7). Protoonkogeni koji najčešće mutiraju u raku pluća su obitelji gena *MYC*, *RAS* i *HER*. *ALK* amplifikacija, *ROS1* fuzija, *KRAS G12C* mutacija, *MET* amplifikacija također su od velike važnosti jer u slučaju da se utvrde, postoji ciljano liječenje (8). Faktori rasta široka su skupina peptidnih spojeva koje proizvode različite vrste stanica i utječu na proliferaciju i diferencijaciju, kao i na metastaze i apoptozu. Receptori za njih nalaze se na površinama stanica i igraju važnu ulogu u prijenosu signala iz izvanstaničnog prostora u unutrašnjost stanice. Jedan od faktora rasta je epidermalni faktor rasta (EGF), koji je najvažniji u NSCLC-u, zajedno s njegovim receptorom za epidermalni faktor rasta (EGFR) (9). Poremećaj njegove funkcije jedan je od najvažnijih elemenata u patogenezi raka pluća. Tijekom karcinogeneze, mutacije u genu *p53*, koji je višesmjernan, od ključne su važnosti. Mutacije drugih gena (*Rb*, *MYC*, *RAS*, *EGFR*) koje koegzistiraju s disfunkcijom proteina p53 rezultiraju značajno većom vjerojatnošću neoplastične transformacije. U kliničkoj praksi važno je tražiti abnormalnosti u specifičnim genima koji, kao molekularni prediktivni čimbenici, mogu doprinijeti ciljanoj i učinkovitoj terapiji raka te odrediti bolju prognozu. Korištenje prediktivnih testova u kliničkoj praksi, uz korištenje svih biljega spomenutih u ovom radu, još nije rutinski postupak. Međutim, neki od njih su snažna točka u dijagnostičkom procesu kod raka pluća i upisani su u algoritam terapijskog liječenja. To uključuje određivanje

mutacijskog profila u genu *EGFR*, na temelju čega bolesnika ciljano liječimo EGFR tirozin kinaznim inhibitorom. Određivanje preuređenja u *ALK* genu također je osnova za terapiju ALK inhibitorima.

Određivanje stadija raka pluća

Određivanje stadija raka pluća uključuje procjenu statusa primarnog tumora (T, tumor), regionalnih limfnih čvorova (N, čvor) i organa u kojima mogu biti prisutne metastaze (M, metastaze). Kod pacijenata koji ispunjavaju uvjete za kirurško liječenje potrebno je odrediti veličinu i lokaciju primarnog tumora te njegov odnos prema okolnim anatomskim strukturama (prsni koš, pleura, dijafragma, srce, velike krvne žile i jednjak) te stanje regionalnih limfnih čvorova. U vrijeme dijagnoze NSCLC-a, udio pacijenata u stadijima I – II, III i IV prema velikim svjetskim epidemiološkim analizama iznosi približno 25 %, 35 %, odnosno 40 %. U procjeni težine SCLC-a rabi se pojednostavljena klasifikacija koja razlikuje stadij ograničene bolesti (LD) ili ekstenzivne bolesti (ED). Ograničena bolest definirana je kao neoplazma koja nije prelazila jednu polovicu prsnoga koša, bez obzira na zahvaćenost hilarnih limfnih čvorova na strani lezije te medijastinalnih i supraklavikularnih čvorova s obje strane, ne isključujući prisutnost neoplastičnog izljeva u pleuralnoj šupljini na strani tumora. Prisutnost tumorskih žarišta izvan spomenutog područja značila je dijagnozu stadija ekstenzivne bolesti. Trenutno se kod SCLC-a, kao i kod NSCLC-a, preporučuje korištenje TNM klasifikacije (10). Incidencija SCLC-a kod TNM stupnjeva I – III i IV u vrijeme dijagnoze raka iznosi približno 35 %, odnosno 65 %. Kod pacijenata s rakom pluća koji su podvrgnuti kirurškom liječenju (lobektomija ili atipična resekcija s medijastinalnom limfadenektomijom), konačni stadij određuje se na temelju patohistološke analize kirurškog materijala. Patološki TNM (pTNM) stadij točniji je i bolje odražava prognozu bolesnika od kliničkog stadija (cTNM, klinički TNM) (11, 12).

Dijagnoza raka pluća

Konvencionalna rendgenska snimka torakalnih organa ne može isključiti rak pluća, koji se može nalaziti u područjima s ograničenom preglednošću (vrh pluća ili medijastinalno područje). Zbog toga se kod svih bolesnika sa sumnjivom rendgenskom snimkom i simptomima treba učiniti kompjuterizirana tomografija (CT) prsnoga koša uz upotrebu intravenskoga kontrastnog sredstva uz snimanje i trbušne šupljine do razine nadbubrežnih žlijezda. Na CT-u maligna lezija može imati oblik solidnog ili djelomično solidnog tumora ili može pokazivati sliku tzv. mliječnog stakla (13, 14). Ponekad je radi utvrđivanja proširenosti tumora potrebno učiniti magnetsku rezonanciju (MRI) prsnoga koša jer se istom može utvrditi tumorska infiltracija okolnih struktu-

ra (kralježnica, medijastinum, prsni koš i dijafragma) (15). U prisutnosti jednog čvora neodređene prirode i promjera većeg od 1 cm u plućnom parenhimu, pozitronska emisijska tomografija (PET) u kombinaciji s CT-om (PET-CT) može biti korisna. Ovaj pregled olakšava diferencijaciju benignih i malignih lezija te određuje indikacije za druge pretrage ili praćenje. Također je koristan u procjeni proširenosti tumora prije planiranoga kirurškog liječenja ili radioterapije (16, 17). PET-CT ima najveću osjetljivost u procjeni stanja medijastinalnoga limfnog sustava i otkrivanju udaljenih metastaza. Faktor koji razlikuje neoplastičnu prirodu lezija u PET-CT-u je standardizirana vrijednost preuzimanja (SUV), koja ovisi o mnogim varijablama. Često se u literaturi navodi kako nije uvijek pouzdano odrediti razinu malignosti opservirane promjene isključivo na temelju SUV vrijednosti zbog mogućnosti lažno pozitivnih ili lažno negativnih rezultata. Zbog istoga rezultate PET-CT testa često treba smatrati samo dodatnim testom (18, 19). Patohistološka dijagnoza dobiva se analizom uzorka uzetog bronhoskopijom (češće centralno smješteni tumori) ili transtorakalnom biopsijom pod kontrolom CT-a ili UZV-a (najčešće periferni tumori), a citološka dijagnoza može se dobiti analizom bronhoskopskog razmaza ili aspirata. Endobronhalna biopsija tumora ili infiltriranog bronha je zlatni dijagnostički standard (20). Od 1990-ih rabe se bronhoskopi s ultrazvučnom sondom za dijagnosticiranje ekstrabronhalnih lezija i uvećanih medijastinalnih limfnih čvorova. EBUS-TBNA (endobronhalnim ultrazvukom vođena transbronhalna iglena aspiracija) ili EUS-FNA (endoskopskim ultrazvukom vođena fina iglena aspiracija) rabe se za dijagnozu i procjenu proširenosti napredovanja raka pluća (21, 22). Standard je dijagnostičkom metodom doći do dovoljne količine tumorskog tkiva kako bi se odredila patohistološka vrsta raka te učinile dodatne molekularne analize. Zbog toga je transtorakalna biopsija standard u dijagnostici tumora koji nisu dostupni endoskopskim metodama (23). Invazivniji načini dobivanja tkivnog materijala uključuju cervikalnu medijastinoskopiju, parasternalnu medijastinotomiju, kiruršku biopsiju perifernih limfnih čvorova, dijagnostičku videotorakoskopiju ili eksplorativnu torakotomiju što se radi nakon iscrpljivanja svih drugih dijagnostičkih mogućnosti (24). Citološka analiza sputuma ili pleuralnog izljeva u uznapredovalim stadijima bolesti je niske osjetljivosti te se rabi kada se bronhoskopija ili transtorakalna biopsija ne mogu izvesti ili su nedijagnostični (25).

Patohistološki tipovi karcinoma pluća

Najčešći (oko 85 % svih dijagnoza) su nemikrocelularni karcinomi pluća (NSCLC). Većina NSCLC-a su adenokarcinomi i planocelularni karcinomi (incidencija adenokarcinoma u posljednje vrijeme raste). Incidencija karcinoma pluća velikih stanica (LCLC) smanjila se na približno 2 % od uvođenja imunohistokemije (IHC). Rak pluća malih stanica (SCLC)

trenutno čini oko 13 % svih primarnih karcinoma pluća i razlikuje se od drugih histoloških tipova po mnogim biološkim i kliničkim značajkama (visoka stopa proliferacije, kratko vrijeme udvostručenja, izražena sklonost ranim metastazama, kemosenzitivnost i relativna radiosenzitivnost) (26). Drugi histološki tipovi čine manje od 1 % svih dijagnoza primarnog raka pluća. Rak pluća razvija se centralno u području velikih bronha (tzv. hilarna lezija) ili periferno. Adenokarcinomi češći su u perifernim dijelovima pluća, a planocelularni karcinomi češći su u parahilarnim dijelovima. Metastaze se najčešće pojavljuju u regionalnim limfnim čvorovima, potom u jetri, mozgu, drugom pluću, kostima, nadbubrežnim žlijezdama, potkožnom tkivu i koštanoj srži. Metastaze se mogu javiti i u udaljenim organima bez zahvaćanja regionalnih limfnih čvorova. Rak pluća može se širiti i lokalno infiltrirajući medijastinalne strukture, dijafragmu, pleuru i stijenku prsnoga koša. Određivanje tipa NSCLC-a temelji se na morfološkim kriterijima koji se nalaze u standardnom bojenju hematoksilinom i eozinom (H + E) i dodatnim imunohistokemijskim testovima rabeći markere korisne u diferencijaciji adenokarcinoma (TTF-1) i planocelularnoga karcinoma (p40). U slučaju nejasne histološke slike i nemogućnosti određivanja tipa NSCLC-a na temelju morfoloških značajki tumora, IHC testova i neuroendokrinih indeksa, može se postaviti dijagnoza nespecificiranog raka (NOS). Udio takvih dijagnoza ne bi trebao prelaziti 10 % svih dijagnoza NSCLC-a. Kod bolesnika s uznapredovalim neskvamoznim NSCLC-om potrebno je rutinski učiniti testiranje na gene EGFR, ALK i ROS1 (27, 28). Prisutnost mutacija u genu EGFR ili translokacija gena ALK i ROS1 prediktivni je faktor i omogućava ciljano liječenje inhibitorima tirozin kinaze. Mutacije EGFR i KRAS te translokacije ALK i ROS1 gotovo su uvijek međusobno isključive (27). Proširenje panela testiranih prediktivnih biljega koje uključuje gene BRAF, MET, RET, NTRK, HER2 i KRAS povezano je s dolaskom novih lijekova koji ciljaju utvrđene poremećaje u tim genima. Analiza prediktivnih biomarkera preporučuje se i kod bolesnika s planocelularnim karcinomom ako su mladi i nepušači (28).

Liječenje karcinoma pluća

Liječenje bolesnika s NSCLC-om ovisi o stadiju tumora te se isti dijeli na: rani (stadij I – II), lokalno uznapredovali (stadij III) i metastatski (stadij IV) (29, 30). U bolesnika stadija I i II te u dijela bolesnika stadija IIIA (bez značajke N2), liječenje je kirurško i to zadovoljava oko 20 % bolesnika. Zlatni standard je u sklopu preoperativne obrade učiniti PET-CT te kod značajnog dijela bolesnika i endoskopsku obradu (EBUS-TBNA, EUS-FNA, medijastinoskopija) radi točnog određivanja N statusa bolesti jer su kod bolesnika stadija IIIA s N2 pozitivnim limfnim čvorovima rezultati primarnoga kirurškog liječenja još uvijek nezadovoljavajući (31). Kada govorimo o

SCLC-u, kirurško liječenje je indicirano samo u kliničkom stadiju T1-2, N0. Nakon toga se provodi adjuvantna kemoterapija bazirana na platini (4 ciklusa), a u slučaju zahvaćenih limfnih čvorova provodi se konkomitantna kemoradioterapija. Kod tih bolesnika treba razmotriti i profilaktičku radioterapiju mozga. Standard u liječenju inoperabilnih bolesnika s ograničenom bolešću zadovoljavajućega općeg stanja (ECOG PS 0-2) konkomitantna je kemoradioterapija (najčešće se aplicira 4 – 6 ciklusa kemoterapije temeljene na platini i etopozidu) ili se pak nakon kemoterapije ide s konsolidacijskom radioterapijom te se u slučaju zadovoljavajućeg odgovora nakon toga također provodi profilaktička radioterapija mozga. U prvoj liniji liječenja SCLC-a s proširenom bolešću zadovoljavajućega općeg stanja (ECOG PS 0-1) provodi se kemoterapija bazirana na platini s etopozidom u kombinaciji s imunoterapijom (atezolizumab, durvalumab) te se aplicira 4 ciklusa, a potom se u slučaju pozitivnog odgovora na terapiju liječenje nastavlja monoimunoterapijom. U slučaju dobrog odgovora na kemoimunoterapiju može se provesti i profilaktička radioterapija mozga s ciljem smanjenja pojavnosti moždanih presadnica. Kod bolesnika sa SCLC-om koji progrediraju unutar 6 mjeseci od prvolinijske kemoimunoterapije, u drugoj liniji sistemskog liječenja indicirana je kemoterapija topotekanom. Kada govorimo o trećoj liniji sistemskog liječenja SCLC-a, moramo znati da nema dovoljno dokaza o učinkovitosti koji bi afirmirali kao rutinski izbor bilo koji lijek, a najčešće se odabire monoterapija irinotekanom, paklitakselom ili vinorelbinom.

Ciljana terapija standard je liječenja NSCLC-a s pozitivnim pokretačkim mutacijama (32). U bolesnika bez pokretačkih mutacija imunoterapija u obliku inhibitora imunoloških kontrolnih točaka (ICI) trenutno je sastavni dio liječenja (32). Ligand-1 programirane stanične smrti (PD-L1) jedan je od prediktivnih biomarkera odgovora na inhibitore imunoloških kontrolnih točaka. Ekspresija PD-L1 je nesavršen biomarker, ali je do sada klinički najbolji biomarker. NSCLC, međutim, i dalje ima visoku stopu smrtnosti. Većina bolesnika s uznapredovalom bolešću na kraju progrediraju na prvu liniju liječenja, a mogućnosti druge linije su ograničene za bolesnike bez ciljane pokretačke mutacije. Štoviše, klinička primjena ICI-ja u liječenju raka pluća malih stanica (SCLC) značajno zaostaje za onom kod NSCLC-a. Potrebno je dodatno istražiti imunološki sustav proširenjem mogućnosti liječenja i odgađanjem rezistencije na ICI. U prvom desetljeću 21. stoljeća medijan OS (engl. *overall survival*) pacijenata s dijagnosticiranim uznapredovalim NSCLC-om i SCLC-om bio je jedna godina. Otkrićem djelotvornih pokretačkih genskih mutacija i razvojem ciljane terapije došlo je do značajnog poboljšanja OS-a kod skupine pacijenata s adenokarcinomom pluća. Preživljenje većine bolesnika s NSCLC-om bez pokretačke genske mutacije i kod gotovo svih bolesnika sa SCLC-om ostalo je ograničeno, a kemo-

terapija na bazi platine bila je glavni oslonac prve linije terapije za te bolesnike. Otkriće imunoloških kontrolnih točaka i kasniji razvoj ICI-ja doveli su do radikalne revolucije u liječenju raka pluća, posebno NSCLC-a (33). Od nekoliko poznatih imunoloških kontrolnih točaka koje rabi tumor kako bi izbjegao imunološki sustav domaćina, najpoznatiji i najduže u kliničkoj praksi je put proteina-1 programirane stanične smrti/ligand-1 programirane stanične smrti (PD-1/PD-L1) i citotoksični T limfocitni antigen-4 (CTLA-4). Inhibicija ovih puteva omogućuje početnu i antitumorsku aktivnost citotoksičnih T-stanica, bitnih koraka koji su inače inhibirani ekspresijom B7-1/2 i PD-L1 stanicama koje prezentiraju antigen i nose antigene povezane s tumorom, odnosno tumorskim stanicama (33).

Prvo otkriće u korisnosti ICI-ja u liječenju raka pluća bilo je u obliku inhibitora PD-1 nivolumaba kao terapije druge linije za bolesnike s uznapredovalim NSCLC-om, kada su randomizirana ispitivanja faze III pokazala bolju stopu objektivnog odgovora (ORR) i OS s nivolumabom u usporedbi s docetakselom u bolesnika s uznapredovalim skvamoznim i neskvamoznim NSCLC-om nakon progresije na kemoterapiji baziranoj na platini (34, 35). Ubrzo nakon toga još jedan inhibitor PD-1 pembrolizumab i inhibitor PD-L1 atezolizumab odobreni su od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) za istu indikaciju, na temelju superiorne učinkovitosti u usporedbi s docetakselom u postavkama druge linije (36, 37). Uspjeh ICI-ja u drugoj liniji liječenja otvorio je put njihovoj upotrebi u prvoj liniji liječenja uznapredovalog NSCLC-a. Više kliničkih ispitivanja faze III s ICI-jem ili ICI s kemoterapijom na bazi platine u usporedbi sa samom kemoterapijom brzo su proširile mogućnosti liječenja prve linije za pacijente s uznapredovalim NSCLC-om koji nemaju EGFR (engl. *epidermal growth factor receptors*) mutaciju ili ALK (engl. *anaplastic lymphoma kinase gene*) translokaciju. Ove opcije uključuju pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, nivolumab plus CTLA-4 inhibitor ipilimumab, pembrolizumab plus kemoterapiju na bazi platine, atezolizumab plus kemoterapiju na bazi platine sa ili bez bevacizumaba (za neskvamoznu histologiju) i nivolumab plus ipilimumab plus dva ciklusa kemoterapije na bazi platine (38 – 45). Izbor terapije u kliničkoj praksi uvelike je određen ekspresijom PD-L1 i tumorskim mutacijskim opterećenjem. Osim poboljšanja u stopama odgovora i OS-u, jedan od najboljih aspekata korištenja ICI-temeljenih terapija u NSCLC-u je trajnost koristi od preživljavanja. Primjerice, nedavno objavljeni 5-godišnji rezultati značajnog ispitivanja KEYNOTE-024 u kojem se pembrolizumab uspoređuje s kemoterapijom kao prvom linijom liječenja za pacijente s uznapredovalim NSCLC-om koji imaju ekspresiju PD-L1 od $\geq 50\%$ pokazali su petogodišnji OS bez presedana od 32% s pembrolizumabom (38). Randomizirana ispitivanja koja su uspoređivala nivolumab s docetakselom u drugoj liniji liječenja uznapredova-

log NSCLC-a također su pokazala da podskupina pacijenata postiže produženu i klinički značajnu korist u preživljenju s ICI-jem (34, 35). Uspjeh ICI-ja u NSCLC-u proširio se i na inoperabilni stadij III, a nedavno i na resektabilni stadij II-IIIa bolesti. U randomiziranom ispitivanju faze III koje je uspoređivalo PD-L1 inhibitor durvalumab s placebom u bolesnika s inoperabilnim stadijem III NSCLC-a koji su imali neprogresivnu bolest nakon istodobne kemoradioterapije, durvalumab je pokazao superiorno preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i OS koji su bili održani nakon 5 godina praćenja, dodatno potvrđujući trajnost antitumorske aktivnosti ICI-ja u NSCLC-u (46). Drugo ispitivanje faze III koje je uspoređivalo atezolizumab s najboljom potpornom njegom u bolesnika s resektabilnim stabilnim IB-IIIa NSCLC-om nakon potpune kirurške resekcije i adjuvantne kemoterapije na bazi platine pokazalo je superiorno preživljenje bez bolesti (DFS) s atezolizumabom što je dovelo do odobrenja za adjuvantnu terapiju za pacijente s resektabilnim stadijem II-IIIa bolesti i pozitivnom ekspresijom PD-L1 (47).

Za razliku od ekspanzioniziranog rasta ICI-ja u NSCLC-u, uspjeh u SCLC-u ostaje skroman. Jedini napredak u liječenju SCLC-a u ekstenzivnom stadiju u posljednja tri desetljeća bio je dodatak PD-L1 inhibitora durvalumaba ili atezolizumaba kemoterapiji na bazi platine za prvu liniju liječenja. Dok je kombinacija sada postala standard skrbi, poboljšanje srednjeg OS-a s dodatkom ICI-ja kemoterapiji je skromno (48, 49).

Od 2018. godine imunoterapija je postala standard liječenja metastatskog NSCLC-a u Hrvatskoj. Prvo je bila odobrena indikacija liječenja pembrolizumabom kao monoterapije kod visokih ekspresora (PD-L1 iznad 50 %) kod metastatskog adenokarcinoma pluća. Potom se s vremenom indikacija proširila kao kombinacija s kemoterapijom baziranoj na platini i kod bolesnika koji imaju ekspresiju PD-L1 od 1 do 49 % ili su PD-L1 negativni. S vremenom je odobren i atezolizumab bilo kao monokemoterapija ili kombinirana terapija za liječenje NSCLC-a. Uz to su standard drugolinijskog liječenja postali nivolumab i atezolizumab. Prije nekoliko godina dobili smo mogućnost liječenja NSCLC-a konsolidacijski, a potom i sekvencijski durvalumabom nakon provedene kemoradioterapije ako je tumor PD-L1 pozitivan 1 % i više. U prvu liniju liječenja metastatskog NSCLC-a došla je i kombinacija dvojne imunoterapije (nivolumab + ipilimumab) s dvama ciklusima kemoterapije bazirane na platini. Od početka 2025. godine odobrena je indikacija liječenja u prvoj liniji NSCLC-a cemiplimabom bilo kao monoterapija ili u kombinaciji s kemoterapijom baziranoj na platini. Od kraja 2024. dogodio se iskorak i u prvolinijskom liječenju SCLC-a te je odobreno liječenje uznapređovalog SCLC-a kombinacijom atezolizumaba ili durvalumaba i kemoterapije u vidu cisplatine i etopozida. U međuvremenu je odobrena i indikacija za adjuvantno liječenje atezolizumabom

nakon adjuvantne kemoterapije kod bolesnika s NSCLC-om kod kojih je ekspresija PD-L1 iznad 50 %. Od ožujka 2025. odobreno je u RH i adjuvantno liječenje pembrolizumabom nakon adjuvantne kemoterapije kod bolesnika s NSCLC-om koji imaju ekspresiju PD-L1 do 49 % (50). Uz to je odobreno i perioperativno liječenje pembrolizumabom kod bolesnika s NSCLC-om koje se sastoji od neoadjuvantnog liječenja kombinacijom pembrolizumaba i kemoterapije bazirane na platini te nakon kirurškog liječenja adjuvantno liječenje pembrolizumabom tijekom godine dana (51). Sve odobrene indikacije imunoterapije kod bolesnika s NSCLC-om (prvenstveno adenokarcinoma) odnose se na one bolesnike koji nemaju utvrđenu neku od pokretačkih mutacija i to u prvom redu EGFR, ALK i ROS1.

Kod bolesnika s lokalno uznapređovalim ili metastatskim adenokarcinomom pluća zadovoljavajućega općeg stanja (ECOG PS 0-1) kod kojih je utvrđena aktivacijska mutacija EGFR-a sistemsko liječenje se bazira na tirozin kinaznim inhibitorima. U prvoj liniji liječenja preporučuje se primjena osimertiniba, a u obzir dolaze i erlotinib, gefitinib ili afatinib. U bolesnika s ALK translokacijom preporučuje se u prvoj liniji primjena lorlatiniba, a u obzir dolaze i alektinib, brigatinib i krizotinib. ROS-1 pozitivne adenokarcinome pluća liječimo krizotinibom ili entrectinibom, a MET pozitivne tepotinibom u drugoj liniji sistemskog liječenja. Preko liječenja vođena sveobuhvatnim genskim profiliranjem možemo doći i do različitih lijekova za liječenje KRAS G12C, HER2, BRAF i NTRK pozitivnih NSCLC-a.

Zaključak

Zbog visoke incidencije i smrtnosti rak pluća je i dalje veliki javnozdravstveni i društveni problem. Otkrićem novih oblika liječenja, u prvom redu ciljane terapije i imunoterapije, kod jednog dijela bolesnika s rakom pluća postignuti su značajni pomaci u pogledu uspješnosti liječenja te smo kod njih rak pluća pretvorili u kroničnu bolest koja im nije značajnije narušila kvalitetu života. Nažalost, i dalje veliki broj bolesnika s rakom pluća dijagnosticiramo u stadiju izrazito diseminirane bolesti te značajno narušenoga općeg stanja. Zbog toga je kod njih često jako loš uspjeh onkološkog liječenja te nisu za aktivno liječenje, već samo za simptomatsko-potpurnu terapiju. Provedbom Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje raka pluća u Hrvatskoj posljednjih godina bilježimo sve veći broj bolesnika s rakom pluća koje dijagnosticiramo u stadiju operabilne bolesti i koji se podvrgavaju kirurškom liječenju. Uz onkološku terapiju koja je standard liječenja raka pluća i što bolje rezultate Nacionalnog programa trendovi se, kada je u pitanju uspjeh liječenja i preživljenje od raka pluća, polako pomiču nabolje te su kod jednog dijela bolesnika pretvorili rak pluća u trajniju bolest.

LITERATURA

1. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Aluru JS, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2021;25(1):45-52. doi: 10.5114/wo.2021.103829.
2. Smolarz B, Łukasiewicz H, Samulak D, Piekarska E, Kołaciński R, Romanowicz H. Lung Cancer-Epidemiology, Pathogenesis, Treatment and Molecular Aspect (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 2025 Feb 26;26(5):2049. doi: 10.3390/ijms26052049.
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I i sur. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
4. Cooper WA, Lam DC, O'Toole SA, Minna JD. Molecular biology of lung cancer. *J Thorac Dis*. 2013 Oct;5 Suppl 5(Suppl 5):S479-90. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.03.
5. Dakal TC, Dhabhai B, Pant A, Moar K, Chaudhary K, Yadav V i sur. Oncogenes and tumor suppressor genes: functions and roles in cancers. *MedComm (2020)*. 2024 May 31;5(6):e582. doi: 10.1002/mco2.582.
6. Ferguson LR, Chen H, Collins AR, Connell M, Damia G, Dasgupta S i sur. Genomic instability in human cancer: Molecular insights and opportunities for therapeutic attack and prevention through diet and nutrition. *Semin Cancer Biol*. 2015 Dec;35 Suppl(Suppl):S5-S24. doi: 10.1016/j.semcancer.2015.03.005.
7. Chen T, Ashwood LM, Kondrashova O, Strasser A, Kelly G, Sutherland KD. Breathing new insights into the role of mutant p53 in lung cancer. *Oncogene*. 2025 Feb;44(3):115-129. doi: 10.1038/s41388-024-03219-6.
8. Kontomanolis EN, Koutras A, Syllaios A, Schizas D, Mastoraki A, Garmpis N i sur. Role of Oncogenes and Tumor-suppressor Genes in Carcinogenesis: A Review. *Anticancer Res*. 2020 Nov;40(11):6009-6015. doi: 10.21873/anticancer.
9. Takahashi T, Sakai K, Kenmotsu H, Yoh K, Daga H, Ohira T i sur. Predictive value of EGFR mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with platinum doublet postoperative chemotherapy. *Cancer Sci*. 2022 Jan;113(1):287-296. doi: 10.1111/cas.15171.
10. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A i sur. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Mar 2;19(3):254-266. doi: 10.6004/jnccn.2021.0013.
11. Brierley, J.D.; Gospodarowicz, M.K.; Wittekind, C. *TNM Classification of Malignant Tumours (WYD 8)*; John Wiley and Sons Inc.: Oksford, UK, 2016.
12. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE i sur. International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. 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 Jan;11(1):39-51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
13. Tárnoki ÁD, Tárnoki DL, Dąbrowska M, Knetki-Wróblewska M, Frille A, Stubbs H i sur. New developments in the imaging of lung cancer. *Breathe (Sheff)*. 2024 Mar;20(1):230176. doi: 10.1183/20734735.0176-2023.
14. Guo Q, Liu L, Chen Z, Fan Y, Zhou Y, Yuan Z i sur. Current treatments for non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2022 Aug 11;12:945102. doi: 10.3389/fonc.2022.945102.
15. Ahuja J, Strange CD, Agrawal R, Erasmus LT, Truong MT. Approach to Imaging of Mediastinal Masses. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Oct 11;13(20):3171. doi: 10.3390/diagnostics13203171.
16. Khan T, Usman Y, Abdo T, Chaudry F, Keddissi JI, Youness HA. Diagnosis and management of peripheral lung nodule. *Ann Transl Med*. 2019 Aug;7(15):348. doi: 10.21037/atm.2019.03.59.
17. Lai YC, Wu KC, Tseng NC, Chen YJ, Chang CJ, Yen KY i sur. Differentiation Between Malignant and Benign Pulmonary Nodules by Using Automated Three-Dimensional High-Resolution Representation Learning With Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Mar 18;9:773041. doi: 10.3389/fmed.2022.773041.
18. Akay S, Pollard JH, Saad Eddin A, Alatoum A, Kandemirli S, Gholamrezanezhad A i sur. PET/CT Imaging in Treatment Planning and Surveillance of Sinonasal Neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2023 Jul 25;15(15):3759. doi: 10.3390/cancers15153759.
19. AlRasheedi M, Han S, Thygesen H, Neilson M, Hendry F, Alkarn A i sur. Comparative Evaluation of Mediastinal Nodal SUVmax and Derived Ratios from 18F-FDG PET/CT Imaging to Predict Nodal Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Mar 23;13(7):1209. doi: 10.3390/diagnostics13071209.
20. Chrabańska M, Środa M, Kiczmer P, Drozdowska B. Lung Cancer Cytology: Can Any of the Cytological Methods Replace Histo-

- pathology? *J Cytol.* 2020 Jul-Sep;37(3):117-121. doi: 10.4103/JOC.JOC_168_19.
21. Czarnecka-Kujawa K, Yasufuku K. The role of endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2017 Mar;9(Suppl 2):S83-S97. doi: 10.21037/jtd.2017.03.102.
 22. Bugalho A, de Santis M, Slubowski A, Rozman A, Eberhardt R. Trans-esophageal endobronchial ultrasound-guided needle aspiration (EUS-B-NA): A road map for the chest physician. *Pulmonology.* 2018 Jan/Feb;24(1):32-41. doi: 10.1016/j.rppnen.2017.10.004.
 23. Shikano K, Ishiwata T, Saegusa F, Terada J, Sakayori M, Abe M i sur. Feasibility and accuracy of rapid on-site evaluation of touch imprint cytology during transbronchial biopsy. *J Thorac Dis.* 2020 Jun;12(6):3057-3064. doi: 10.21037/jtd-20-671.
 24. Mayer N, Kestenholz P, Minervini F. Surgical access to the mediastinum-all roads lead to Rome: a literature review. *Mediastinum.* 2024 May 17;8:28. doi: 10.21037/med-23-71.
 25. Ohshimo S, Guzman J, Costabel U, Bonella F. Differential diagnosis of granulomatous lung disease: clues and pitfalls: Number 4 in the Series "Pathology for the clinician" Edited by Peter Dorfmueller and Alberto Cavazza. *Eur Respir Rev.* 2017 Aug 9;26(145):170012. doi: 10.1183/16000617.0012-2017.
 26. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *Lancet.* 2005 Oct 15-21;366(9494):1385-96. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67569-1.
 27. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH i sur. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2018 Mar;142(3):321-346. doi: 10.5858/arpa.2017-0388-CP.
 28. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leighl NB i sur. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 20;36(9):911-919. doi: 10.1200/JCO.2017.76.7293.
 29. Chaft JE, Rimner A, Weder W, Azzoli CG, Kris MG, Cascone T. Evolution of systemic therapy for stages I-III non-metastatic non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021 Sep;18(9):547-557. doi: 10.1038/s41571-021-00501-4.
 30. Petrella F, Rizzo S, Attili I, Passaro A, Zilli T, Martucci F i sur. Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Treatment Options. *Curr Oncol.* 2023 Mar 7;30(3):3160-3175. doi: 10.3390/curroncol30030239.
 31. Palmero R, Vilariño N, Navarro-Martín A, Nadal E. Induction treatment in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2021 Jan;10(1):539-554. doi: 10.21037/tlcr-20-420.
 32. Network NCC. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 7.2021). Dostupno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (Pristupljeno 5. listopada 2025.)
 33. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012 Mar 22;12(4):252-64. doi: 10.1038/nrc3239.
 34. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Podubskaya E i sur. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627.
 35. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE i sur. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22;373(17):1627-39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643.
 36. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY 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 Apr 9;387(10027):1540-1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
 37. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J i sur. OAK Study Group. 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 Jan 21;389(10066):255-265. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X.
 38. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A i sur. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1823-1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
 39. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F i sur.; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2078-2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005.
 40. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J i sur. ; KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 22;379(21):2040-2051. doi: 10.1056/NEJMoa1810865.
 41. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ i sur. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jul;20(7):924-937. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30167-6.
 42. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N i sur. IMpower150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018 Jun 14;378(24):2288-2301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948.
 43. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J i sur. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung

- cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):198-211. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30641-0.
44. Özgüroğlu M, Kilickap S, Sezer A, Gümüş M, Bondarenko I, Gogishvili M i sur. First-line cemiplimab monotherapy and continued cemiplimab beyond progression plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 50% or more (EMPOWER-Lung 1): 35-month follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Sep;24(9):989-1001. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00329-7.
45. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, Giorgadze D, Dvorkin M, Penkov K i sur. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med.* 2022 Nov;28(11):2374-2380. doi: 10.1038/s41591-022-01977-y.
46. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L i sur. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2022 Apr 20;40(12):1301-1311. doi: 10.1200/JCO.21.01308.
47. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, Luft A, Akopov A, Martinez-Marti A, Kenmotsu H, Chen YM, Chella A, Sugawara S, Voong D, Wu F, Yi J, Deng Y, McClelland M, Bennett E, Gitlitz B, Wakelee H; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Oct 9;398(10308):1344-1357. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.
48. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ i sur. IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Dec 6;379(23):2220-2229. doi: 10.1056/NEJMoa1809064.
49. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D i sur. CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6.
50. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L i sur. EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Oct;23(10):1274-1286. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6.
51. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S i sur. KEYNOTE-671 Investigators. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Aug 10;389(6):491-503. doi: 10.1056/NEJMoa2302983.

**ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:**

Vide Popović, dr. med.
Klinika za plućne bolesti, KBC Split
Spinčićeva ulica 5, 21 000 Split
e-mail: videpopovic@yahoo.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

16. listopada 2025./October 16, 2025

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

28. siječnja 2026./January 28, 2026

