Prof. dr sc. med. Mirko Stanetić

Redovni profesor Univerziteta u Banjoj Luci,

uža naučna oblast interna medicina

# Karcinom pluća

**Epidemiologija**

Prema podacima centra za kontrolu i prevenciju bolesti, karcinom pluća je drugi najčešći karcinom kod muškaraca (78,2%), (na prvom mjestu je karcinom prostate, a na trećem kolorektalni karcinom). Kod žena je karcinom pluća takođe drugi najčešći karcinom (54,1%) (na prvom i trećem mjestu su karcinom dojke i kolorektalni karcinom). Incidenca oboljevanja od karcinoma pluća u svijetu za muškarce je 78,2%, a za žene 54,1%, dok ukupna incidenca iznosi 64,3%. Prema podacima američkog udruženja za karcinom, u 2013.godini je:

* 228,190 novootkrivenih slučajeva (118,080 muškaraca i 110,110 žena)
* 159,480 umrlih je zbog karcinoma pluća (87,260 muškaraca i 72,220 žena), što čini 27% slučajeva smrti od ukupnog broja umrlih zbog karcinoma

Karcinom pluća pogađa uglavnom stariju populaciju. 2 od 3 novootkrivena pacijenta su stariji od 65 godina, a samo je 2% pacijenata mlađih od 45 godina. Prosječna dob prilikom verifikacije bolesti je 70 godina.Mogućnost da se kod muškarca tokom njegovog životnog vijeka razvije karcinom je 1:13, a kod žena 1:16. Ovi podaci se odnose i na pušače i nepušače, ali naravno taj rizik se povećava kod pušača a smanjuje kod nepušača. Muškarci crne rase imaju 20% veću šansu oboljevanja od muškaraca bijele rase (1). U momentu verifikacije bolesti, 57% pacijenata ima udaljene metastaze, a njihovo 5-godišnje preživljavanje je 3,9%; samo 15% pacijenata ima lokalizovanu bolest sa 5-godišnjim preživljavanjem 53,5%; kod 22% pacijenata bolest je proširena na regionalne limfne čvorove sa 5-godišnjim preživljavanjem 26,1% (2).

Podaci za Republiku Srpsku i BiH nisu dostupni. U Srbiji godišnje prosječno od karcinoma pluća oboli 5.200 i umre 4.600 osoba. Srbija se u 2008.godini nalazila u grupi zemalja Evrope sa visokim stopama oboljevanja i smrtnosti od karcinoma pluća (3).

Prognostički podaci za kretanje ove bolesti u zemljama evropske unije nisu optimistični. Do 2030.godine predvidjen je stalni rast broja oboljelih od karcinoma pluća, kao i broj bolesnika sa HOPB (4).

# Etiologija karcinoma pluća

Etiologija karcinoma uopšte, pa tako i karcinoma pluća i dalje ostaje nerazjašnjena. Ipak, postoje određeni faktori rizika, odnosno etiološki činici koji se povezuju sa većom učastalošću oboljevanja od karcinoma.

Za nastanak karcinoma pluća se vezuju sljedeći etiološki faktori:

* Pušenje

U cigaretama, kao i u duvanskom dimu se nalaze brojne toksične i kancerogene materije: Ugljen monoksid (CO), Nikotin (C10H14N2), Hidrogen cijanid (HCN), Amonijak (NH3), Formaldehid (CH2O), Benzen (C6H6), Vinil klorid (C2H3Cl), Arsen (As), Kadmij (Cd). Smatra se da je u 9 od 10 slučajeva karcinom javlja kod pušača. Osim toga što je glavni fatktor rizika za karcinoma pluća, povećava rizik od nastanka drugih plućnih oboljenja ali i kardiovaskularnih i drugih oboljenja. Isto tako se smatra faktorom rizika i za nastanak karcinoma usne duplje, larinksa, jednjaka, mokraćne bešike, bubrega, pankreasa i grlića materice. Kod 3% oboljelih od karcinoma pluća nastanak oboljenja se povezuje sa pasivnim pušenjem tj pasivnom, dugotrajnom izloženošću duvanskom dimu.

* Ekspozicija gasovima radona

Radon je prirodni radiokativni gas koji nastaje iz malih čestica uranijuma koji je prisutan u stijenama i zemljištu. Najveće koncentracije su otkrivene u jugozapadnom dijelu Engleske. Smatra se drugim najznačajnijim faktorom rizika za nastanak karcinoma pluća, poslije pušenja. Rizik od nastanka karcinoma pluća se naročito uvećava ako je osoba pušač izložena istrovremeno radonu.

* Profesionalna ekspozicija odredjenim hemijskim supstancama

Brojne su hemijske supstance koje su prisutne u profesionalnom okruženju, a koje se smatraju faktorima rizika za nastanak karcinoma pluća: azbest, silicijum dioksid, izduvni gasovi. Izloženost azbestu je danas daleko manja nego npr. 60-ih godina prošlog vijeka. Silicijum dioksid se široko upotrebljava u industriji, uzrokuje silikozu pluća, koja povećava rizik od nastanka karcinoma pluća. Naravno, rizik se povećava ukoliko je postoji udruženost sa pušenjem.

* Zagadjenje vazduha

Prolongirano izlaganje zagađenom vazduhu povećava rizik od nastanka karcinoma pluća. Prema rezultatima jedne meta-analize, ukoliko se poveća broja štetnih čestica u jednom kubnom metru vazduha za 5 mcg, rizik za nastanak karcinoma pluća raste za 18%, a ako se broj čestica poveća za 10 mcg po jednom metru kubnom vazduha, taj rizik raste za 22%. Takođe je u ovoj studiji uočeno da se kod osoba izloženih zagađenju vazduha najčeše javlja adenokarcinom (5).

* Prethodno oboljenje pluća

Ranija oboljenje pluća zbog kojeg je nastalo ožiljno tkivo u plućima povećava rizik za nastanak za karcinom pluća i to najčešće adenokarcinoma. Jedno od najčeših oboljenja koje povećava rizik od karcinoma pluća je tuberkuloza.Takođe je uočena veća incidenca karcinoma kod pacijenata koji su prebolovali infekciju pluća sa Chlamydia pneumoniae, a smatra se da su razlog tome antititjela stvorena na pomenuti mikroorganizam (6).

* Ranije liječen neki drugi karcinom

Postoje brojni dokazi da ranije verifikovan karcinom druge lokalizacije i njegovo liječenje povećavaju rizik od nastanka karcinoma pluća, npr. radioterapija zbog karcinoma dojke, čak i 20 godina nakon pojave karcinoma dojke, a prema jednoj švedskoj studiji rizik se povećavao ako su žene bile pušači i ako u tumoru nisu nađeni estrogenski receptori.

Takođe je uočeno češće javljanje karcinoma pluća kod osoba liječenih od Hodgkinovog i Non-Hodgkin-ovog limfoma, karcinoma testisa, GIT-karcinoma, karcinoma glave i vrata, ezofagealnog i cervikalnog karcinoma.

## Poremećen imunološki sistem

Imunološki sistem kompromituju HIV infekcija (AIDS), kao i lijekovi koji se koriste nakon transplantacije organa. Prema jednom istraživanju, osobe sa HIV/AIDS imaju tri puta veći rizik da dobiju karcinom pluća od zdrave populacije, dok je rizik udvostručen kod osoba koje primaju imunosuspresivnu terapiju. Pod povećanim rizikom su i pacijenti oboljeli od autoimunih bolesti(7).

* Pozitivna porodična anemneza

Ukoliko je rođak prve linije imao karcinom pluća, rizik za oboljevanje je povećan za 51%, a rizik se dodatno uvećava ako je pacijent pušač ili ako je više rođaka oboljelo.

* Virusi

Od ranije je poznato da se etiologija nekih karcinoma povezuje sa virusima: humani papiloma virus (HPV) i karcinom cerviksa, virus hepatitisa B i C i hepatocelularni karcinom, dok se Helicobacter pylori se povezuje sa karcinomom želuca (7). Brojna istraživanja povezuju karcinom pluća sa HPV i sa virusom morbila(8). Prema jednom istraživanju, u kome je pregledano 36 uzoraka tkiva pacijenata sa NSCLC kacinomom pluća, u 6% uzoraka izolovan je HPV, podtipova 16 i 18. Prisustvo HPV je češće nađeno kod žena, nepušača, kao i kod oboljelih od adenokarcinoma pluća. Interesentano je da pacijenti kod kojih je nađen HPV je imaju nešto bolju prognozu (9).

# Klinička slika karcinoma pluća

Simptomi i znaci karcinoma pluća zavise od lokalizacije, veličine, postojanja udaljenih metastaza i sistemskih manifestacija (paraneoplastični sindromi).Najčešće se ovi simptomi i znaci preklapaju sa simptomima koji su posljedica neželjenih efekata liječenja. Ublažavanje navedenih simptoma ima veliki značaj za poboljšanje kvaliteta života (10).

## Lokalni /torakalni/ simptomi

Centralno lokalizovani tumori obično su praćeni suvim neproduktivnim kašljem, hemoptizijama, dispnejom zbog opstrukcije,“sviranjem u grudima” ili stridorom. Tumore periferne lokalizacije prati kašalj, dispneja, bol.

### Pancoast tumor ili superior sulcus tumor

Ovaj tumor raste uplućnom vrhu, u blizini brahijalnog pleksusa, uz moguću infiltraciju sedmog vratnog i prvog torakalnog pršljena. Prati ga intenzivan bol u ramenu koji se širi u ulnarnu regiju ruke. Većina “probija” pleuru uz destrukciju I i II rebra. Zbog invazije ogranaka i ganglija simpatikusa može se ispoljiti Horner-ov sindrom (ptoza gornjeg očnog kapka, mioza, crvenilo).

### Sindrom gornje šuplje vene

Ovaj sindrom je akutni ili subakutni proces koji može biti uzrokovan i drugim ekspanzivnim tumorima medijastinuma, ali je najčešće izazvan karcinomom pluća. Klinički sliku čini izraženi otok, pletora, prošireni venski sudovi u koži vrata, ramena i gornjeg dijela grudnog koša. Naglašeni su dispneja, bol, glavobolja, vertigo, kašalj i disfagija.

### Paraliza rekurentnog nerva

Praćena je promuklošću i najčešća je kod tumora u lijevom gornjem režnju zbog mogućnosti da u području aortnog luka nerv bude zahvaćen ili komprimovan tumorskim rastom.

### Pareza freničnog nerva

Tumorska infiltracija ovog nerva uzrokuje podizanje hemidijafragme i njene paradoksalne pokrete pri disanju.

### Invazija zida grudnog koša

Praćena intenzivnim bolom na mjestu tumorske invazije, kojeg je veoma teško okupirati.

### Invazija plućne maramice i dijafragme

Invazija visceralne pleure obično je praćena izlivom, ali se javlja bol, gušenje i kašalj.

### Invazija jednjaka

Disfagija kod bolesnika sa karcinomom pluća može biti izazvana direktnom invazijom tumora ili kompresijom zbog uvećanih limfnih čvorova na zidove jednjaka. Disfagija korelira sa uznapredovalim plućnim karcinomom i inoperabilnošću.

## Simptomi i znaci izazvani ekstratorakalnim širenjem karcinoma pluća

### Metastaze u centralnom nervnom sistemu

Uzrokuju glavobolju, muku, povraćanje, alteraciju mentalnog statusa, fokalne neurološke ispade. Glavobolja je naročito izražena u jutarnjim satima, praćena letargijom, konfuzijom. Znaci fokalnog ispada moždane funkcije su motorni ispadi, hemipareza, ataksija, afazija. Nalaženje fokalnog ispada upućuje na lokalizaciju metastatskog procesa unutar centralnog nervnog sistema.

### Metastaze u kostima

Diseminacijom bolesti u kosti najčešće su zahvaćena tijela kičmenih pršljenova, karlica, butna kost i rebra. Bol, patološke frakture, hiperkalcemija, neurološki defekti i nepokretnost zbog zahvaćenosti kičmenih pršljenova, znatno narušavaju kvalitet života ovih pacijenata.

### Metastaze u jetri

Metastaze u jetri praćene su mučninom, gubitkom apetita, bolom u epigastrijumu i oštećenom funkcijom jetre.

### Metastaze u nadbubrežnim žlijezdama

Postmortalne studije govore da su nadbubrežne žlijezde najčešći metastatski lokus karcinoma pluća. Ove metastaze su obično klinički “nijeme”.

**Paraneoplastični sindromi karcinoma pluća**

Prvi medicinski izvještaj o paraneoplastičnu sindromu potiče još iz 19.vijeka . Opis odnosa između neuroloških bolesti i tumora je napisao je francuski ljekar , M. Auchè, koji je opisao učešće perifernog nervnog sistema kod oboljelih od raka 1890.godine. Oni su definisani tada kao niz kliničkih sindroma nemetastatskog učinka koji prate maligne bolesti (10,11) .

U širem smislu, te sindromi su zbirke simptoma koji su posljedica djelovanja različitih supstanci koje tumorska masa proizvodi, a to su najčešće: polipeptidni hormoni, citokini, amini, hormonima slične supstance, imuni kompleksi i antitijela. Simptomi mogu biti endokrinološki, neuromuskulatorni ili simptomi mišićno-koštanog sistema, kardiovaskularne prirode, kutani, hematološki, gastrointestinalni, bubrežni. Ovi sindromi se sreću kod približno 10 - 20% bolesnika. Individualani su za svakog bolesnika po intenzitetu i u principu nisu zavisani od veličine tumora. Paraneoplastični sindromi mogu biti prva ili najistaknutija manifestacija maligne bolesti (14).

### Endokrini paraneoplastični sindromi

Ektopična sekrecija ACTH obično se vezuje za mikrocelularni karcinom pluća te dovodi do pojave Cushing-ovog sindroma. Cushingov sindrom, popraćen hipokalijemijom, vrlo visokog nivoa u plazmi ACTH i povećane koncentracije kortizola u serumu i urinu, je najčešći primjer endokrinih poremećaja povezanih sa malignom bolesti. Ovo je loš prognostički znak i postoji povećan rizik za razvoj oportunističkih infekcija za vrijeme primjene polihemoterapije.

### Nemetastatska hiperkalcemija

Nastaje zbog tumorske produkcije supstance slične parathormonu. Dominiraju neurološki simptomi i dehidracija, a oštećenje renalne funkcije nastaje zbog hiperkalcemije i može izazvati hipokalijemijsku alkalozu.

### Sindrom neprimjerene sekrecije antidiureznog hormona (ADH)

Kliničke manifestacije su u vidu anoreksije, mučnine, povraćanja, letargije. U serumu su znatno snižene vrijednosti Na+.

### Neurološki sindromi

Ovi sindromi izazvani su autoimunom reakcijom zbog produkcije antitijela protiv nervnog tkiva. Najčešće su udruženi sa mikrocelularnim karcinomom pluća, a ispoljavaju se u vidu subakutne senzorne neuropatije, encefalomijelitisa, Lambert-Eatonov-og mijasteničnog sindroma.

Lambert-Eaton miastenija, se manifestuje kao astenija i smanjenje refleksa tetiva. Ponekad može biti popraćena sa kserostomijom, seksualnom impotencijom, miopatijom i perifernom neuropatijom. Čini se da je rezultat miješanja antitijela u oslobađanje acetilholina na presinapsi.

Paraneoplastični limbički encefalitis karakteriše depresija, napadi razdražljivosti i kratkoročnog gubitka pamćenja. Neurološke simptome bolesnici ubrzano razvijaju i mogu se manifestovati demencijom. Paraneoplastični limbički encefalitis je najčešće povezan sa mikrocelularnim karcinomom pluća (12).

Paraneoplastični encefalomijelitis je karakteriše kompleksna simptomatologija koja potiče od moždanog encefalitisa, limbičkog encefalitisa, cerebralne degeneracije, mijelitisa i autonomne disfunkcije.

Paraneoplastična cerebralna degeneracija uzrokuje poteškoće u hodu, vrtoglavicu, mučninu i diplopiju, nakon čega nastaje ataksija i disfagija. Paraneoplastična degeneracija malog mozga je često povezana sa Hodgkin-ovim limfomom, rakom dojke i mikrocelularnim karcinomom pluća, a može se pojaviti u kombinaciji s karcinomom prostate (12).

Paraneoplastična senzorna neuropatija utiče na donje i gornje ekstremitete, a karakteriše je progresivan simetričan ili asimetričan gubitak osjetila. Čini se, da je povezana sa gubitkom velikih neuroloških vlakana odgovornih za detekciju, vibracije i položaj na dorzalnim ganglijama (11,12,13).

### Hematološki poremećaji

Približno 25 - 35% pacijenata sa karcinomom pluća, a naročito oni sa adenokarcinomom, imaju promjene u perifernoj krvi u vidu anemije, leukemoidne reakcije i trombocitoze. Poremećaji u hemostazi mogu izazvati migratorni tromboflebitis, nebakterijski endokarditis i diseminovanu intravaskularnu koagulaciju.

### Opšti sindromi

Hipertrofičnu osteoartropatiju karakteriše trijas: maljičasti prsti, periosealna proliferacija kosti i artritis. Periosealna proliferacija obično se javlja na donjim ekstremitetima, praćena je bolom, kao i kod artritisa koji obično zahvata koljena, skočne i zglobove ruku.

**Dijagnostika karcinoma pluća**

Dijagnostika karcinoma pluća obuhvata niz neinvazivnih i invazivnih dijagnostičkih postupaka, sa ciljem dobijanja morfološke potvrde oboljenja i definitivne procjene proširenosti bolesti, što je preduslov za najadekvatniji terapijski modalitet za svakog bolesnika.

## Laboratorijske pretrage i tumorski markeri

Rutinske hematološke i biohemijske laboratorijske pretrage su neizostavne u dijagnostičkom algoritmu, ali isto tako u praćenju efekata liječenja ili eventualnih neželjenih efekata specifične onkološke terapije. Za svakog bolesnika individualno se odredjuje spektar analiza, ali najčešće se rade;

* Krvna slika,
* Alkalna fosfataza (ALP), grupno-specifični enzim koji katalizuje hidrolizu monoestera fosfatne kiseline i alkohola. Povišene vrijednosti mogu da ukazuju na povećanu razgradnju kostiju i na mogući razvoj osteoporoze, na bolest kostiju (osteosarkom, metastaze, hiperparatireiodizam, Padžetova bolest).
* Gama glutamil transferaza (GGT) je veoma osjetljiv indikator za oboljenja jetre, mada je prisutan i u pankreasu i bubrezima. Aktivnost je povišena kod ciroze jetre, akutnog virusnog hepatitisa, hroničnog hepatitisa, pankreatitisa, infarkta miokarda, postojanja opstrukcije u žučnim putevima, primarnih ili metastatskih tumora jetre, oštećenja jetre izazvanog alkoholizmom, dekompenzovane srčane bolesti i zloćudnog tumora pankreasa.
* Aminotransferaze (transaminaze) su unutar ćelijski enzimi koji učestvuju u metabolizmu aminokiselina i ugljenih hidrata. Povišene koncentracije ovih enzima govore o propadanju ili oštećenju prvenstveno jetre, (akutne infekcije, toksično ošćtećenje jetre, ciroza ili rak jetre), ali su povišene i kod infarkta miokarda.
* Laktat dehidrogenaza (LDH) je enzim koji se nalazi u jetri, srcu, bubrezima, skeletnim mišićima i eritrocitima, a katalizuje međusobno pretvaranje laktata i piruvata. Povišen je u megaloblastnoj i pernicioznoj anemiji, virusnom hepatitisu, šoku, hipoksiji, infarktu miokarda, cirozi, opstruktivnoj žutici, bubrežnim bolestima, metastatskom karcinomu, kod svih stanja praćenih propadanjem skeletnih mišića, jetre, pluća, kože.
* Bilirubin je krajnji produkt razgradnje proteina koji sadrže hemoglobin. Uzroci povišenih vrijednosti, pored mehaničke opstrukcije, mogu biti dugotrajno liječenje, posebno sa tetraciklinima i antiinflamatornim lijekovima.
* Urea krajnji produkt metabolizma bjelančevina. Neophodna je u procjeni bubrežne funkcije prije uvodjenja hemoterapije.
* Kreatinin i klirens kreatinina je dobar pokazatelj funkcije bubrega.
* Mokraćna kiselina je proizvod metabolizma purina, materije koja nastaje razlaganjem hrane i nukleinskih kiselina u organizmu. Visoke vrednosti se zapažaju i kod pojedinih oblika raka. Pojedini lijekovi, a pre svih terapija citostaticima ili zračenjem kod pojedinih vrsta raka podiže ekstremno njen nivo usljed raspada velikog broja tumorskih ćelija iz kojih se oslobađa purin, a samim tim i mokraćna kiselina.
* Ukupni proteini - snižena koncentracija ukupnih proteina – hipoproteinemija, javlja se kod prekomerne hidratacije, gubitka proteina iz organizma, smanjene sinteze proteina ili povećanog katabolizma proteina (hipertireoza, diabetes melitus, nefroza, malapsorpcija), kao kod malignih bolesti.
* Gvožđe jedan od esencijalnih oligoelemenata u organizmu. Određivanje samo gvožđa nema nikavog značaja za postavljanje dijagnoze anemije. Smanjena koncentracija gvožđa u serumu (hiposideremija) je posljedica nedostatka gvožđa u organizmu čiji uzrok može biti malnutricija, malapsorpcija, gubitak gvožđa (nefroza, nefritis, teža krvarenja) ili smanjeno otpuštanje gvožđa iz RES-a. Povišena koncentracija je kod višestrukih transfuzija, prekomjernog davanja preparata gvožđa, ubrzanog razaranja crvenih krvnih zrnaca, različitih vrsta anemija, hemohromatoze, virusne upale jetre i kod trovanja olovom.
* Kalijum je izuzetno važan mineral koji direktno utiče na funkciju nerava i mišića, prije svega, u smislu njihove oštećene kontraktilne sposobnosti. Povišen je kod insuficijencije bubrega i nadbubrežne žlijezde. Smanjene koncentracije kalijuma u serumu su kod gubitka usljed prekomjerne diureze, povraćanja, proliva ili pankreasne fistule, kod dilucije ekstracelularne tečnosti, hiperfunkcije nadbubrežne žlijezde, nedovoljne ishrane, gladovanja, gubitka povraćanjem ili dijarejom i naglog prelaza kalijuma iz ekstracelularne tečnosti u ćeliju kod dijabetične acidoze.
* Natrijum zajedno sa anijonima predstavlja najveći dio osmotski aktivnih materija u plazmi koje regulišu u velikoj mjeri raspodjelu vode u tijelu. Povišene koncentracije nastaju kod hiperfunkcije nadbubrežne žlijezde, kod pretjeranog gubitka tečnosti (povraćanje, proliv), traume ili oboljenja centralnog nervnog sistema. Smanjen je u slučaju insuficijencije bubrega i nadbubrežne žlijezde, neadekvatnog unosa, pretjeranog gubitka, gastrointestinalnih poremećaja
* Hlor predstavlja neorganski anijon u vanćelijskoj tečnosti. Izuzetno je važan za održavanje acidobazne ravnoteže u organizmu. Ukoliko se gubi dolazi do alkaloze, kao u slučajevima povraćanja, proliva, ozbiljnije insuficijencije bubrega sa gubitkom soli, hroničnog plućnog emfizema, šećerne bolesti, prekomernog znojenja, poremećaja rada nadbubrežnih žlijezda, metaboličke alkaloze. Kada se hlor pretjerano konzumira ili zadržava u organizmu dolazi do nastanka acidoze. To se viđa prije svega kod bubrežnih bolesti, dehidratacije (gubitka tečnosti iz organizma) i preteranog lečenja fiziološkim rastvorom.
* Kalcijum se u organizmu nalazi najvećim dijelom u kostima, manjim delom u plazmi (1-2%). Povišen je kod visoke koncentracije nivoa hormona paraštitaste žlijezde, kod pojedinih tumora i metastaza tumora u kostima, kod viška vitamina D, dugotrajne imobilizacije tj. svih bolesti praćenih razgradnjom kostiju. Može biti i sniženih vrijednosti u slučaju kod hipoparatireoidizma, manjka vitamina D, insuficijencije bubrega, velikog broja bolesti varenja, smanjenja količine belančevina u organizmu, upale pankreasa.
* Fosfor je uz kalcijum važan za izgradnju kostiju, takođe je važan u aktivaciji mnogih metaboličkih puteva. Njegova koncentracija u serumu je pod direktnim uticajem paraštitastih žlijezda, ishrane, apsorpcije u organima za varenje, funkcije bubrega i metabolizma kostiju. Povišene koncentracije fosfora nalazimo kod Pagetove bolesti, nekih malignih bolesti i kod pacijenata kod kojih zarastaju kosti. Povišen je kod insuficijencije bubrega, hipoparatireoze i hipervitaminoze D. Smanjenu koncentraciju fosfora nalazimo kod malapsorpcije, preterane konzumacije alkohola, hiperparatireoze, D hipovitaminoze, hroničnog alkoholizma, oboljenja jetre, poremećaja acidobazne ravnoteže.

Pored standardnih laboratorijskih pretraga, isključivo za praćenje toka liječenja maligne bolesti, odnosno procjenu terapijskog odgovora mogu se koristiti tumorski markeri. Tumorski markeri nemaju dijagnostički značaj (13). To su molekule koje su u većim koncentracijama nego što je normalno pojavljuju u krvi, mokraći i/ili tkivu bolesnika sa određenom vrstom karcinoma. Tumorske markere proizvodi sam karcinom ili organizam kao odgovor na prisutnost karcinoma. U pulmološkoj onkologiji najčešće se koriste sljedeći tumorski markeri:

* Karcionoembrionalni antigen (CEA) je protein koji se izlučuje u fetalnom i embrionalnom peridou, a kod odraslih je prisutan u vrlo niskim koncentracijama. Povišene vrijednosti nalazimo kod bolesnika sa karcinomom pluća, ali i kod oboljelih od melanoma, limfoma, karcinoma pankreasa, želudca, cerviksa uterusa, bubrega, štitne žlijezde, jetre, jajnika i dojke. Dakle, nije senzitivan niti specifičan za pluća, a prema jednoj studiji, povišen je i kod 19% zdravih pušača.
* CYFRA 21-1 mjeri fragmente citokeratina 19 prisutnog u epitelnim ćelijama. Povezan je s karcinomom epitelnih ćelija uključujući i nemikrocelularni karcinom pluća, posebno porijekla iz pločastić ćelija, a senzitivnost mu varira od 23-70%. Može biti povišen i u benignim bolestima pluća. Korelira sa odgovorom na terapiju i prognozom, te se može koristiti uz druge testove za prognozu i praćenje povratka bolesti.
* Neuron specifična enolaza (NSE) je glikolitički enzim proizveden u centralnimi perifernim neuronima i malignim tumorima neuroektodermalnog porijekla i može biti povišena u medularnom karcinomu štitne žlijezde i mikrocelularnom karcinomu pluća. Nađena je u različitim cirkulirajućim ćelijama, a može biti povišen i u upalnim bolestima. Dokazana je njena visoka osjetljivost u praćenju mikrocelularnog karcinoma pluća, a povišen nivo korelira s kratkoćom preživljenja.
* Progastrin oslobađajući peptid je mnogo stabilniji biohemijski prekursor gastrin oslobađajućeg peptida. Proizvodi ga neuroendokrino tkivo gastrointestinalnog i respiratornog trakta, stimulišući oslobađanje hormona. Ponekad se koristi kao marker za mikrocelularni karcinom pluća (osjetljivost mu je 17-86%) iako može biti povišen u bubrežnim bolestima i nekim benignim bolestima pluća. Zajedno s NSE može se koristiti u praćenju terapijskog odgovora tokom liječenja mikrocelularnog karcinoma pluća.

## Testovi plućne funkcije

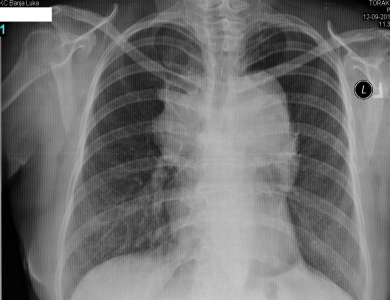
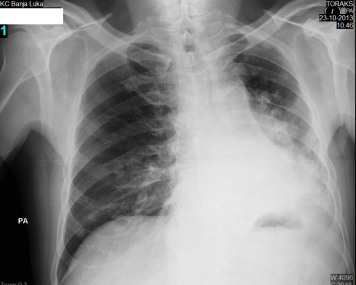
U zavisnosti od indikacije, mogu da se koriste praktično svi testovi plućne funkcije, pogotovo što često sa karcinomom pluća koegzistira drugo plućno oboljenje, te je potrebno praćenje plućne funkcije. Neophodni su u sklopu preoperativne procjene tokom pripreme za hiruršku intervenciju, ali i tokom nehirurškog liječenja pulmološko-onkoloških pacijenata. Liječenje citostaticima i zračnom terapijom može značajno da utiče na promjene u plućnoj funkciji. Uobičajeno se koriste:

* Gasne analize krvi i acidobazno stanje,
* Spirometrija-tjelesna pletizmografija,
* Difuzijski kapacitet,

## Imaging tehnike

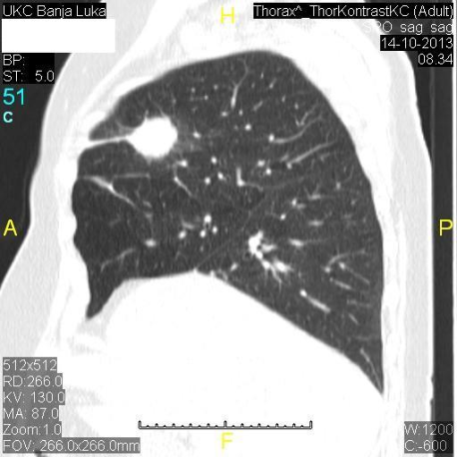
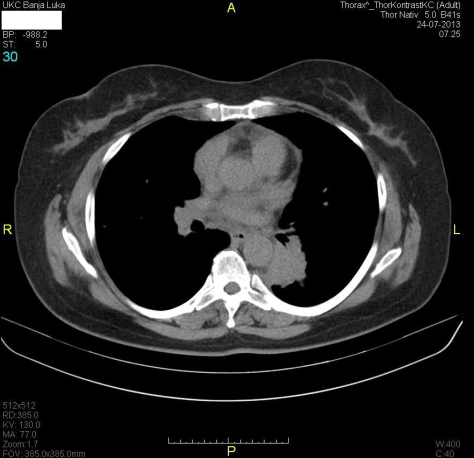
Imaging tehnike su neophodne i zauzimaju značajno mjesto u dijagnostici i procjeni proširenosti malignog oboljenja pluća.

* RTG pluća i srca je uobičajeno polazna radiološka pretraga u pulmologiji (postero-anteriorni, antero-posteriorni kao i odgovarajući profilni snimak). Potrebno je naglastiti da uredan radiološki nalaz ne isključuje postojanje maligne bolesti. Neophodno je nalaz interpretirati uvijek uz kliničku sliku i fizikalni nalaz (slika 1).

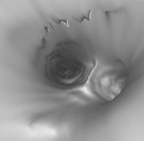


Slika 1; Različite pregledne snimke neoplastičnog procesa unutar grudnog koša

* U savremenoj dijagnostici oboljenja respiratornog trakta kompjuterizovana tomografija (KT) grudnog koša je standarizovana metoda (15). Ona omogućuje da u koronarnoj, transferzalnoj i sagitalnoj ravni slikovito u presjecima prikazivanje intratorakalnih organa, detaljniju analizu uočene promjene, njenu veličinu, lokalizaciju, odnos prema drugim strukturama i eventualnu zahvaćenost drugih lokalizacija. Procjena operabilnosti dijagnostikovanog karcinoma bronha na osnovu KT nalaza je neophodna prije hiruškog zahvata. Uvećanje limfnih nodusa većih od 1 cm patološki je nalaz. Ukoliko se nalaze sa iste strane sa karcinomom pluća, radiološki se procjenjuje da je moguća pneumonektomija. Nalaženje hilarnih ili metastaza u parenhimu pluća ili sa suprotne strane, u potpunosti isključuje hirurško liječenje (slika 2,2a).

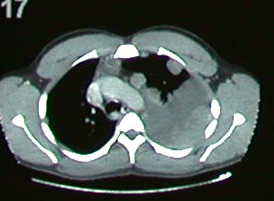


Slika 2 ; Različiti KT nalazi



Slika 2a; Virtuelna bronhoskopija

Kompjuterizovana tomografija je izuzetno korisna za ranu dijagnostiku promjena na pleuri, mekotkivnim i koštanim strukturama torakalnog zida koje se ne mogu izdiferencirati na standardnim snimcima (slika 3).

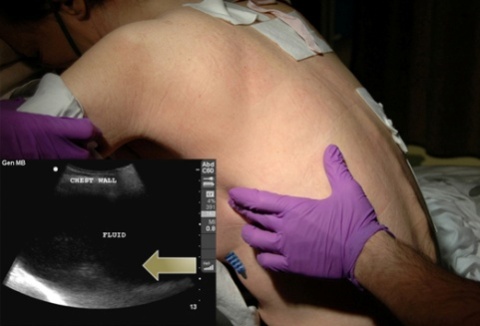


Slika 3; Mezoteliom pleure

Ciljana punkcija ili biopsija pod kontrolom kompjuteriozovane tomografije moguća je bez obzira na lokalizaciju unutar grudnog koša.

Kompjuterizovana tomografija endokranijuma i abdomena neophodna je u sklopu određivanja proširenosti bolesti, kao i u potvrdi koštanih metastaza, posebno u kičmenim pršljenovima.

* Za ultrazvuk grudnog koša ranije se smatralo da nema značaja u dijagnostici oboljenja pluća, pleure i grudnog koša. Danas su stavovi izmjenjeni i sve više dobijaju na značaju. Iako su pluća organ koji ne daje kvalitetan ultrazvučni eho i nisu pogodna za ovakav tip dijagnostike, mnoge strukture unutar grudnog koša se mogu dobro prikazati ovom metodom, te ima potrebe za daljom afirmacijom ove metode u pulmologiji. Različitim ultrazvučnim tehnikama, može da se procijeni debljina torakalanog zida, odvojeno prikažu parijetalna i visceralna pleura, utvrdi postojanje pleuralnog izliva, postojanje metastatskih promjena na pleuri (slika 4). Takodje je moguće razdvojiti pleuralni od subpleuralnog procesa, empijem pleure od periferno lokalizovanog apscesa pluća ili hemoragičnog sadržaja. Cistične promjene prednjeg medijastinuma mogu se izdiferencirati ultrazvučnim pregledom. Kolor Doppler omogućuje prikazivanje vaskularnih struktura medijastinuma, arteriovenskih malformacija i aneurizmi, vaskularozovanih tumora pluća i medijastinuma. Ultrazvuk se može koristiti za navodjenje igle u punkcionoj biopsiji perifernih lezija do 4-5 cm dubine. Ultrazvuk abdomena u sklopu određivanja stadijuma i praćenja bolesti ima prednost je što je neinvazivna, lako dostupna, ekonomična metoda.



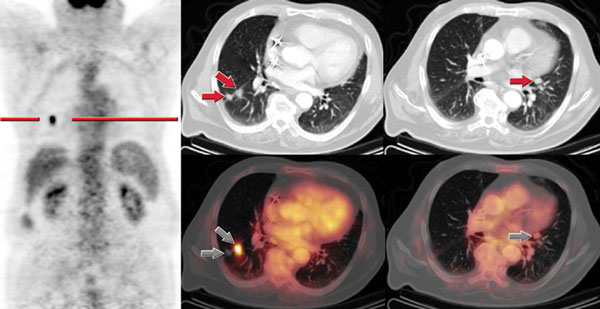
Slika 4; UZV prikaz pleuralnog izliva

Napredovanjem tehnologije, danas je moguće koristiti endoluminalni UZV, kojim se na jednostavan način navodi igla za biopsiju medijastinalnih limmfnih čvorova. Upotrebom se smanjuje potreba za medijastinoskopjom ali je ne zamjenjuje u potpunosti. Najčešće se koristi upravo prije medijastinoskopije (slika 5).



Slika 5;Endobronhalni UZV

* PET –pozitronska emisiona tomografija je novija dijagnostička metoda, koja još nije u široj upotrebi zbog svoje nedostupnosti (16,17). Ovom metodom, za razliku od drugih imaging metoda se ne detektuju morfološke, već metaboličke promjene u tkivima na osnovu poznate činjenice da tumorske ćelije pokazuju veću metaboličku aktivnost. Na taj način se mogu diferencirati benigne od malignih lezija, rano detektovati metastaze kada se još ne mogu detektovati klasičnim imaging tehnikama. Integrisani PET/CT predstavlja jednu od najsavremenijih dijagnostičkih procedura gdje su integrisane kompjuterizivana i pozitronska emisiona tomografija, tj. detekcija metaboličkih i morfoloških/anatomskih promjena tkiva. Nije indikovana rutinska primjena, posebno ne u slučajevima dokazane diseminovane maligne bolesti. Kod bolesnika kod kojih je bolest procjenjenja za operativno liječenje, ali i kod bolesnika kod kojih je potrebno donijeti odluku nakon neoadjuvantne terapije, a imaju kliničke i radiološke znakove regresije bolesti, gotovo da je neophodna (slika 6). Ali i tada je potrebno pozitivan nalaz PET/CT-a dopuniti morfološkom potvrdom bolesti.



Slika 6; PET/CT

* Scintigrafija i RTG skeleta-prilikom detekcije koštanih metastaza ili eventulanih patoloških preloma
* Nuklearna magnetna rezonanca pluća i dalje nema široku primjenu jer je kompjuterizovana tomografija superiornija metoda, mada se magnetnom rezonancom bolje prikazuju medijastinalne strukture (18).

## Invazivne procedure

Da bi se došlo do morfološke potvrde oboljenja, neophodna je neka od invazivnih procedura, kako bi se dobio reprezentativan uzorak, koji se šalje na morfološku analizu.

* Bronhoskopija je osnovna invazivna metoda (rigidna i/ili fleksibilna), koja omogućuje direktnu inspekciju traheobronhalnog stabla, te valjano uzorkovanje materijala uz pomoć različitih akcesorija (kliješta, igla, kateter, četkica). Upotrebom savremenijih tehnologija poput endobronhalnog ultrazvuka ili bronhoskopa sa fluoroscentnim svjetlom upotrebna vrijednost se povećava (slika 7). Pored dijagnostičkih vrijednosti danas je sve šira upotreba bronhoskopije u terapijske svrhe, zaustavljanje krvarenja, uklanjanje endoluminalnih tumorskih promjena termokauterom, laserom, krioterapijom ili endobronhalnim izvorom zračenja.

C:\Users\Asus\Desktop\BRSK- slike\20120116_114506\sDSC00004.TIFC:\Users\Asus\Desktop\BRSK- slike\Stanković Dragoljub 09.02. prije rek\sDSC00000.TIF

slika

Slika 7; Različiti endoskopski nalazi direktno vidjenih neoplastičnih promjena

* Torakocenteza ili punkcija i drenaža pleuralnog prostora u dijagnostici malignog oboljenja je neophodna ukoliko je prisutan pleuralni izliv. Dobijeni sadržaj se analizira citološki ili kao „blok” histološki, ali i biohemijski i mikrobiološki. Na taj način se procjenjuje je li izliv maliganog porijekla ili ne (slika 8).

****

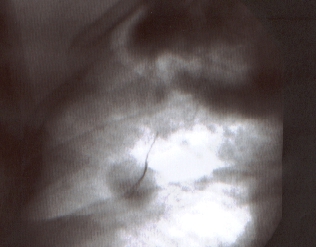
Slika 8; Punkcija pleuralnog prostora

* Aspiracionom punkcijom i/ili biopsijom dostupnog, uvećanog regionalnog limfnog čvora, dobije se reprezentativan uzorak za citološku i/ili patohistološku analizu. Na taj način se procjenjuje da li je limfni čvor invadiran malignom bolešću tj. procjenjuje se stadijum oboljenja (slika 9).

****

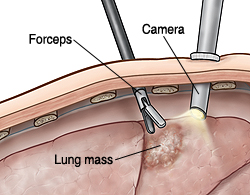
Slika 9; Punkcija limfnog nodusa

* Transtorakalna iglena aspiraciona punkcija i/ili biopsija se rade pod kontrolom RTG-a ili kompjuterizovane tomografije. Na ovaj način iz promjena koje su smještene periferno, koje nisu endoskopski dostupne, dobije se uzorak pogodan za morfološku analizu (slika10).



Slika 10; Perkutana biopsija, navodjena radiološki

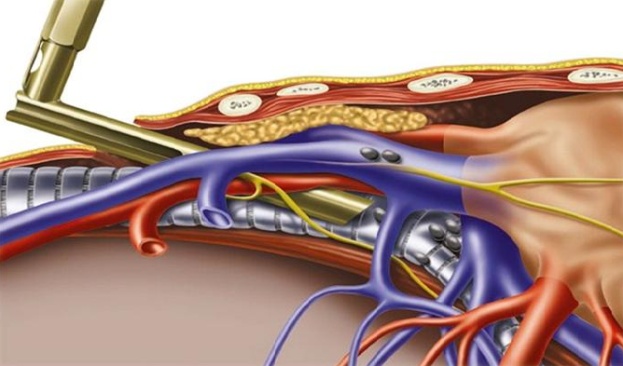
* Torakoskopija i video-asistirana torakoskopija (V.A.T.S.)-je metoda, koja podrazumjeva pravljenje malog reza na koži zida grudnog koša i ubacivanje optičkog instrumenta u unutrašnjost grudne duplje da bi se direktno vidjela pluća i pleura i da bi se sa sumnjivih mjesta uzeli odgovarajući uzorci. Pored dijagnostike, ima svoje mjesto i prilikom resekcije plućnog parenhima kao i drugih zahvata na plućima i pleuri (slika 11).



Slika 11;Torakoskopija (V.A.T.S.), sa biopsijom

* Medijastinoskopija se uglavnom koristi u preoperativnoj procjeni kod bolesnika sa karcinomom pluća (31,32). Utvrđeno je da kod oko 70% bolesnika sa metastazama u medijastinalnim limfnim žlijezdama standardna radiografija grudog koša ne ukazuje na postojanje limfadenopatije. Najšire je prihvaćena praksa da se prije medijastinoskopije uradi KT grudnog koša da bi se smanjio broj nepotrebnih medijastinoskopija. Pri tome treba imati na umu da je pri procjeni stanja žlijezda medijastinuma senzitivnost skenera grudnog koša, prema dobro kontrolisanim studijama, 50 - 60%, a specifičnost ne veća od 70%. U sklopu iste procjene senzitivnost medijastinoskopije je oko 90%, a specifičnost skoro 100%. Ipak, medijastinoskopija nije široko prihvaćena kao rutinska metoda u preoperativnoj procjeni medijastinalne proširenosti karcinoma pluća, uglavnom zbog činjenice da određene grupe medijastinalnih žlijezda nisu dostupne klasičnom medijastinoskopijom, kao i zbog relativno dobrog preživljavanja bolesnika sa metastazama u pojedinim grupama žlijezda (petogodišnje preživljavanje je do 30% ako su zahvaćene samo žlijezde u predjelu aortnog prozora). Stavovi u vezi potrebe za medijastinoskopijom u prijeoperativnoj procjeni kod karcinoma pluća su neujednačeni, od rutinske primjene medijastinoskopije kod svakog bolesnika sa potencijalno resektabilnim tumorom, preko njene selektivne primjene samo kod centralnih tumora, do potpunog negiranja njenog značaja u preoperativnoj procjeni.

Ukoliko se ima u vidu činjenica da je petogodišnje preživljavanje operisanih sa prijeoperativno utvrđenim metastazama u žlijezdama medijastinuma (cN2), znatno nepovoljnije u odnosu na operisane kod kojih su ove metastaze tek intraoperativno utvrđene (pN2), izgleda da je najprihvatljiviji stav da je medijastinoskopija potpuno opravdana kod centralnih tumora bez obzira na to da li su medijastinalne žlijezde na skeneru uvećane ili ne (slika12).



Slika 12; Klasična medijastinoskopija

## Patološke analize

Savremene patološke analize obuhvataju patološku evaluaciju, imunohistohemijske i molekularne analize. Bez korištenja svih potrebnih analiza, nije moguće kvalitetno dijagnostikovati, ne samo tip i porijeklo tumora, nego i veoma važne prognostičke faktore uz pomoć kojih je moguće izabrati način liječenja pogodan za svakog bolesnika individualno.

Za optimalnu patološku dijagnozu potrebni su adekvatni, reprezentativni i tehnički dobro procesuirani uzorci. Najčešći u dijagnostici karcinoma pluća su bioptički uzorci. Naprednijim tehnikama dobijanja, aspiracioni uzorci za citološku analizu ili njihovo korišetenje u „bloku” su takodje visoko reprezentativni i jednako vrijedni kao i bioptički uzorci.

Cilj patološke evaluacije je precizna klasifikacija histološkog tipa karcinoma pluća i određivanje parametara proširenosti bolesti uključujući veličinu tumora, stepen invazivosti (pleuralna i bronhijalna), procjena hirurških ivica i prisutnost ili odsutnost metastaza u limfnim čvorovima. Dalje, određivanje specifičnih molekularnih abnormalnosti tumora je važno za predviđanje senzitivnosti ili rezistencije ciljanih terapija, naročito inhibitorima tirozin kinaze.

Imunohistohemija, danas obavezna kod tumora plućnog porijekla, se koristi za diferenciranje primarnog plućnog adenokarcinoma prema skvamoznom ili krupnoćelijskom karcinomu, metastatskom karcinomu ili malignom mezoteliomu. Takođe može da dokaže neuroendokrinu komponentu tumora.

Molekularna dijagnostika karcinoma pluća omogućuje pravilan odabir terapije. „Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors“ – EGFR-TKI se nalazi na površini epitelnih ćelija i često je u većoj mjeri izražen kod malignih bolesti. Prevalenca EGFR mutacija u adenokarcinomu je 10% u zapadnoj Evropi i do 50% kod stanovnika Azije, sa povišenom učestalošću EGFR mutacija kod nepušača, žena i nemucinoznih karcinoma. Pojava EGFR aktiviranih mutacija predstavlja kritičnu biološku determinantu za odgovarajući terapijski odabir kod pacijenata sa karcinomom pluća. Postoji značajna povezanost između EGFR mutacija i pozitivnog odgovora na terapiju inhibitorima tirozin kinaze. Mutacije KRAS gena su povezane sa unutarćelijskom rezistencijom na terapiju inhibitorima tirozin kinaze, te je status KRAS gena koristan u odabiru pogodnih za liječenje pacijenata. KRAS mutacije su najčešće kod neazijskih pacijenata, pušača i mucinoznih karcinoma. Otpornost na terapiju inhibitorima tirozin kinaze je nadjena kod bolesnika sa sekundarno stečenim EGFR mutacijama, kao što je mutacija na egzonu 20 -T790M (20).

EML4-ALK NSCLC predstavljaju podgrupu pacijenata sa nemikrocelularnim karcinom pluća, iako dijele kliničke karakteristike svih nemikrocelularnih karcinoma pluća (20). EML4-ALK translokacija se uglavnom javlja kod mlađih pacijenata i kod onih sa uznapredovalim NSCLC, dok ova povezanost nije opisana kod EGFR mutirajućeg NSCLC. Uzimajući u obzir ALK inhibitori (crisotinib) mogu predstavljati veoma učinkovitu terapijsku opciju, od kliničkog je značaja detekcija bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom koji imaju preuređen ALK gen. Trenutno standardna metoda za detekciju EML4-ALK NSCLC je fluorescentna in situ hibridizacija (FISH).

# Odredjivanje proširenosti bolesti

Za odredjivanje stadijuma proširenosti karcinoma pluća koristi se TNM kalsifikacija. Slovom T označava se primarni tumor (njegovu veličinu i invaziju okolnih struktura), slovom N zahvaćenost limfnih čvorova, dok slovom M se označava prisustvo metastaza.

Ispred TNM klasifikacije dodaju prefiksi: c, p, y, r, ili a.

Prefiksi imaju sledeće značenje:

**c**:ovaj prefiks se dodaje kada je TNM klasifikacija donešena na osnovu dijagnostičkih pretraga (neinvazibnih i invazivnih) ali kod kojih nije rađena torakotomija,

**yc***:*nakon incijalne neoadjuvantne terapije,

**s:** staging dobijen nakon eksplorativne torakotomije i biopsija koje su urađene tokom torakotomije,

**p**: ovaj prefiks se dodaje nakon izvršene hirurške intervencije i patohistološkog nalaza reseciranog dijela,

**yp**: nakon inicijalne neoadjuvantne terapije i hirurške resekcije,

**r**: restaging (nakon sprovedene određene terapije),

**a**: ovaj prefiks se dodaje ako je TNM klasifikacija utvrđena obdukcijom.

Trenutno je u upotrebi 7. revizija TNM klasifikacije iz 2010.godine (21).

Primarni tumor (T)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tx | | Primarni tumor se ne može odrediti, ili tumor se može dokazati citološki u sputumu ili BAL-u, ali se ne može vidjeti bronhoskopskim i rendgenskim pregledom |
| T0 | | Ne postoji dokaz o primarnom tumoru |
| Tis | | Carcinoma in situ |
| T1 | T1 | Tumor od 3 cm ili manjih dimenzija koji zahvata pluća ili visceralnu pleuru, bez bronhoskopske potvrde o invaziji proksimalno od lobarnog bronha |
| T1a | Tumor od 2 cm ili manjih dimenzija |
| T1b | Tumor veći od 2 cm ali ne veći od 3 cm |
| T2 | T2 | Tumor od 3cm ali ne veći od 7 cm, ili tumor sa bilo kojom pratećom karakteristikom:   * smješteni u glavnom bonhu, distalno od glavne karine 2 cm i više, * koji zahvataju visceralnu pleuru, * udruženi sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom koji se širi do hilusa ali ne zahvata cijelo plućno krilo |
| T2a | Tumor veći od 3 cm ali manji od 5 cm |
| T2b | Tumor veći od 5 cm ali manji od 7 cm |
| T3 | | Tumor veći od 7 cm,  ili koji zahvata bilo koju sljedeću strukturu: grudni zid (uključujući sulcus superior tumor), dijafragmu, nervus frenikus, medijastinalnu pleuru, parijetalni perikard,  ili tumor u glavnom bronhu udaljeni manje od 2cm distalno od glavne karine koji ne zahvata karinu,  ili udružen sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom unutar pluća,  ili pojedinačni tumori u istom lobusu sa primarnim tumorom |
| T4 | | Tumor bilo koje veličine koji zahvata medijastinum, srce, velike krvne sudove, dušnik, rekurentne laringealne nerve, jednjak, kičmeni pršljen, centralnu karinu,  ili pojedinačni tumorski čvorovi u drugom režnju istostranog pluća |

Regionalni limfni čvorovi (N)

|  |  |
| --- | --- |
| Nx | Regionalni limfni čvor se ne može procjeniti |
| N0 | Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima |
| N1 | Metastaze u istostranim peribronhijalnim i/ili istostranim hilarnim limfnim čvorovima i intrapulmonalni čvorovi zahvaćeni direktnom invazijom primarnog tumora |
| N2 | Metastaze u istostranim medijastinalnim i/ili subkarinalnim limfnim čvorovima |
| N3 | Metastaze u kontralateralnim medijastinalnim, kontralateralnim hilarnim limfnim čvorovima, istostranim ili kontralateralnim skalenskim ili supraklavikularnim limfnim čvorovima |

Udaljene metastaze (M)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| M0 | | Bez udaljenih metastaza |
| M1 | M1 | Udaljene metastaze postoje |
| M1a | Pojedinačni tumorski čvorovi u kontralateralnom režnju;  ili tumor sa pleuralnim čvorićima ili  ili maligni pleuralni i/ili perikardni izliv |
| M1b | Udaljene metastaze |

Na osnovu TNM klasifikacije, odredjuje se stadijum proširenosti bolesti:

|  |  |
| --- | --- |
| Okultni karcinom | Tx,N0,M0 |
| Stadijum 0 | Tis,N0,M0 |
| Stadijum IA | T1a,N0,M0  T1b,N0,M0 |
| Stadijum IB | T2a,N0,M0 |
| Stadijum IIA | T1a-b,N1,M0  T2a-b,N1M0 |
| Stadijum IIB | T2b,N1,M0  T3,N0,M0 |
| Stadijum IIIA | T1a-b,N2,M0  T2a-b,N2,M0  T3,N1,M0  T3,N2,M0  T4,N0,M0  T4,N1,M0 |
| Stadijum IIIB | T4,N2,M0  Bilo koji T,N3,M0 |
| Stadijum IV | Bilo koji T, bilo koji N, M1a-b |

Tabela 1: Stadijumi bolesti karcinoma pluća prema TNM klasifikaciji

Bez obzira na TNM klasifikaciju, u praksi, mikrocelularni karcinom se klasifikuje kao ograničena bolest (LD-engl.limited disease) ili kao proširena bolest (ED-engl.extensive disease). U proširenu bolest, kod mikrocelularnog karcinoma, spadaju svi stadijumi bolesti koji imaju bilo koji M.

Nakon resekcije (kod NSCLC), tokom patohistološke analize određuje se stepen diferencijacije tumora, invazija limfatika i rezidualni tumor;

Stepen diferencijacije (G):

* **Gx**-stepen diferencijacije se ne može procijeniti
* **G1**-dobro diferentovan
* **G2**-umjereno (srednje) diferentovan
* **G3**-slabo difrenetovan
* **G4**-nediferentovan

Invazija limfatika:

* **Lx**-invazija limfatika se ne može procjeniti
* **L0**-nema evidencije invazije limfatika
* **L1**-evidencija invazije površnih limfatika
* **L2**- evidencija invazije dubokih limfatika

Rezidualni tumor:

* **Rx**-prisustvo rezidualnog tumora na primarnoj lokalizaciji se ne može utvrditi
* **R0**-nema rezidualnog tumora
* **R1**-mikroskopski rezidualni tumor
* **R2**- makroskopski rezidualni tumor

# Morfološka klasifikacija tumora pluća

U upotrebi je revidirana klasifikacija iz 2011.godine, prema ERS/ATS (European Respiratory society/American Thoracic Society). Najviše je izmjena u klasifikaciji adenokarcinoma.

U tabeli je prikazana klasifikacija iz 2011.godine, uporedno sa klasifikacijom iz 2004.godine da bi se jasno uočile razlike:

|  |  |
| --- | --- |
| **WHO klasifikacija iz 2004.godine** | **ERS/ATS klasifikacija iz 2011.godine** |
| **ADENOKARCINOM**  Miješani tip  Acinarni tip  Papilarni tip  Solidni adenokarcinom | Morfološki jasno uočljivi elementi adenokarcinoma (uključujući i mikropapilarni koji nije bio obuhvaćen klasifikacijom iz 2004.god).  Invazivna komponenta se ne isključuje. |
| Bronhoalveolarni adenokarcinom (nemucinozni) | Adenokarcinom sa lepidičnim elementima.  Invazivna komponenta se ne isključuje. |
| Bronhoalveolarni adenokarcinom (mucinozni) | Mucinozni adenokarcinom. |
| Fetalni | Adenokarcinom sa fetalnim elementima. |
| Mucinozni (koloidni) | Adenokarcinom sa koloidnim elementima. |
| Signet cell | Adenokarcinom sa pridruženim *signet* ćelijama. |
| Clear cell | Adenokarcinom sa pridruženim *clear* ćelijama. |
| Nema odgovarajuće paralele u klasifikaciji iz 2004.godine | Nema morfoloških obilježja adenokarcinoma.  NSCLC, vjerovatno adenokarcinom. |
| **SKVAMOZNI KARCINOM**  Papilarni  Clear cell  Sitnoćelijski  Bazaloidni | Morfološki jasno uočljivi elementi skvamoznog karcinoma |
| Nema odgovarajuće paralele u klasifikaciji iz 2004.godine | NSCLC, vjerovatno skvamozni karcinom. |
| **SITNOĆELIJSKI KARCINOM** | Sitnoćelijski karcinom |
| **KRUPNOĆELIJSKI KARCINOM** | NSCLC NOS |
| Krupnoćelijski neuroendokrini karcinom | NSCLC sa neuroendokrinom morfologijom, vjerovatno krupnoćelijski neuroendokrini |
| Krupnoćelijski karcinom sa neuroendokrinom morfologijom | NSCLC sa neuroendokrinom morfologijom (NSCLC sa sumnom da je neuroendokrini ali se to ne može dokazati) |
| **ADENOSKVAMOZNI KARCINOM** | NSCLC sa morfološkim elementima i skvamoznog i adenokarcinoma |
| Nema odgovarajuće paralele u klasifikaciji iz 2004.godine | Nema morfoloških elemenata skvamoznog i adenokarcinoma, ali se ove komponetne dokažu imuhistohemijski |
| **SARKOMATOIDNI KARCINOM** | Loše diferentovan NSCLC sa prisutnim vretenastim i/ili džinovskim ćelijama ali mogu biti prisutne i ćelije skvamoznog i adenokarcinoma. |

Adenokarcinom:

* Adenokarcinom,preinvazivne lezije:
  + Atipična adenomatozna hiperplazija,
  + Adenocarcinoma in situ (<3 cm, odgovara ranijoj solitarnoj formi bronhoalveolarnog karcinoma),
  + Nemucinozni adenokarcinom,
  + Mucinozni adenokarcinom,
  + Mješani mucinozni/nemucinozni adenokarcinom
* Minimalno invazivni adenokarcinom:
  + Lepidična predominacija (< 3 cm sa invazijom <5 mm),
  + Nemucinozni adenokarcinom,
  + Mucinozni adenokarcinom,
  + Mješani mucinozni/nemucinozni adenokarcinom
* Invazivni adenokarcinom:
  + Lepidična predominacija (sa invazijom >5 mm),
  + Acinarna predominacija,
  + Papilarna predominacija,
  + Mikropapilarna predominacija,
  + Solidna forma
* Varijante invazivnog adenokarcinoma:
  + Invazivni mucinozni adenokarcinom (ranije klasifikovan kao mucinozni bronhoalveolarni karcinom),
  + Koloidni adenokarcinom,
  + Fetalni adenokarcinom (niskog i visokog stepena),
  + Enterični adenokarcinom.

Karcinoid:

* Tipični karcinoid
* Atipični karcinoid

Drugi karcinomi:

* Karcinom tipa pljuvačnih žlijezda
* Mukoepidermoidni karcinom / Adenoid cistični karcinom
* Neklasifikovani karcinomi

Mezotelni tumori:

* Epiteloidni mezoteliom
* Sarkomatoidni mezoteliom

Tumori mekih tkiva:

* Lokalizovani fibrozni tumor,
* Epiteloidni hemangioendoteliom,
* Pleuropulmonalni blastom,
* Hondrom,
* Kalcifikovani pseudotumor pleure,
* Kongenitalni peribronhalni miofibroblastni tumor,
* Difuzna pulmonalna limfangiomatoza,
* Dezmoplastični tumor okruglih ćelija

Rijetki tumori:

* Hamartom,
* Sklerozirajući hemangiom,
* Tumor svijetlih ćelija,
* Germinativni tumori,
* Teratom, zreo i nezreo
* Drugi germinativni tumori,
* Timom,
* Maligni melanom,
* Drugi

Tumorima slične lezije:

* Tumorlet,
* Multipli meningoepiteloidni čvorovi,
* Langerhansova histiocitoza,
* Inflamatorni pseudotumor,
* Lokalizovana organizovana pneumonija,
* Amiloidni tumor,
* Hijalizirani granulom,
* Limfangiolejomiomatoza,
* Mikronodularna hiperplazija pneumocita,
* Endometroza,
* Bronhalni inflamatorni polip

Limfoproliferativne bolesti:

* Limfoidna intersticijalna pneumonija,
* Nodularna limfoidna hiperplazija,
* B zone MALT-limfomi niskog stepena malignosti,
* Limfomatoidna granulomatoza

# Terapijski modaliteti

U zavisnosti od stadijuma bolesti, prognostičkih faktora i histološkog tipa određuje se adekvatan terapijski pristup za svakog pacijenta pojedinačno.Terapijske mogućnosti su hirurško liječenje, radioterapija, hemoterapija, biološka terapija i simptomatsko liječenje.

U liječenju se najčešće kombinuju pomenuti vidovi terapije.

## Hirurško liječenje

Klinički stadijum bolesti kao i funkcionalni status, određuju pogodnost i primjenjivost hirurške resekcije kao metode liječenja. Zbog toga je samo do 25% bolesnika sa karcinomom pluća pogodno za hirurško liječenje i to oni u ranim stadijumima IA (T1N0M0), IB (T2N0M0), IIA (T1N1M0), IIB (T2N1M0, T3N0M0), kao i selektovani bolesnici u stadijumu IIIA (T3N1M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0), a samo izuzetno i bolesnici u stadijumu IIIb ili eventualno IV (operativno liječenje solitarne metastaze u mozgu npr.) (22,23,24,25).

Cilj definitivne hirurške resekcije je kompletno uklanjanje svog makroskopskog i mikroskopski vidljivog tumora iz zahvaćenog toraksa. Sve ispod toga treba smatrati kao inkompletnu resekciju i mora se izbjegavati. Na osnovu patohistološkog pregleda preparata, resekcionih margina i limfnih žlijezda može dati ocjena radikalnosti izvršene resekcije. Po preporuci Lung Cancer Study Group, minimalna limfadenektomija koju treba izvršiti tokom resekcije pluća zbog karcinoma sastoji se u odstranjenju limfnih žlijezda iz traheobronhijalnog ugla, donjih paratrahealnih, subkarinalnih limfnih žlijezda i limfnih žlijezda iz aortnog prozora (samo za resekcije u lijevom hemitoraksu) kod svih resekcija. Ukoliko je resekcija ograničena na lobektomiju ili manja, neophodno je odstraniti hilarne limfne žlijezde (glavni bronh, arterija pulmonalis, plućne vene), peribronhijalne i interlobarne limfne žlijezde, radi procjene adekvatnosti resekcije i radi prognostičke procjene. Ove preporuke su opšte prihvaćene kao minimalne.

Standardne procedure u hirurškom liječenju karcinoma pluća su lobektomija i pneumonektomija sa modifikacijama - bilobektomija i sleeve-lobektomija. Manje opsežne resekcije - segmentektomije i atipične resekcije su kompromisne operacije kod T1-2 N0 tumora za pacijente sa smanjenom respiratornom rezervom ili srčanim oboljenjem. Sve navedene operacije podrazumevaju “en-bloc” resekciju zahvaćenih nevitalnih okolnih struktura.

## Radioterapija

Radioterapija ili radijaciona onkologija je grana medicine koja koristi jonizujuće zračenje radi liječenja pacijenata sa ciljem kontrole bolesti. Radioterapija je veoma važan nehirurški modalitet u tretmanu malignih tumora. Radioterapija u liječenju karcinoma pluća ima kurativnu, palijativnu (grudni koš, mozak, kosti, koža, limfne žlijezde) ili profilaktičku namjenu (mozak) (26).

Radioterapija se može primjeniti kao:

* primarna, samostalna (defintivna) kod bolesnika sa inopoerabilnim ili neresektabilnim NSCLC,
* neoadjuvantna, samostalna ili u kombinaciji sa hemoterapijom u cilju „down-staginga” (sekvencionalna ili konkurentna),
* palijativna, za palijaciju određenih simptoma,
* adjuvantna, postoperativna kod bolesnika sa resektabilnim karcinomom.

Uobičajene doze za konvencionalnu frakcioniranu i palijativnu radioterapiju:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Tip tretmana | | Totalna doza | Veličina frakcije | Trajanje tretmana |
| Definitivna RT sa ili bez hemoterapije | | 60-74 Gy | 2 Gy | 6-7,5 sedmica |
| Preoperativna RT | | 45-50 Gy | 1,8-2 Gy | 5 sedmica |
| Postoperativna  RT | Negativne margine | 50-54 Gy | 1,8-2 Gy | 5-6 sedmica |
| Ekstrakapsularno limfno širenje ili mikroskopski pozitivne margine | 54-60 Gy | 1,8-2 Gy | 6 sedmica |
| Rezidualni tumor | 60-70 Gy | 2 Gy | 6-7 sedmica |
| Palijativna RT | Sindrom gornje šuplje vene ili obstruktivna pneumonija | 35-45 Gy | 3 Gy | 2-3 sedmice |
| Koštane metastaze sa tumorskom masom | 20-30 Gy | 4-3 Gy | 1-2 sedmice |
| Koštane metastaze bez tumorske mase | 8-30 Gy | 8-3 Gy | 1 dan-2 sedmice |
| Moždane metastaze | 30 Gy | 2 Gy | 1-2 sedmice |
| Simptomi zida grudnog koša ECOG 2 i više | 17 Gy | 8,5 Gy | 1-2 sedmice |
| Metastaze ECOG 2 i više | 8-20 Gy | 8-4 Gy | 1 dan-1 sedmica |

Rani stadijum bolesti /SABR/ SBRT (Stereotactic Ablative Radiotherapy / Stereotactic Body Radiation Therapy )

Intenzitet visokih doza i fokusiranost SABR zahtijevaju smanjenje ciljnog volumena. Za tretman centralno lokalizovanih tumora (definisanih unutar 2 cm od proksimalnog bronhalnog stabla) koji koristi najintenzivnije SABR režime (54-60 Gy u 3 frakcije) nije uvijek bezbjedan, ali modifikovani prema riziku prilagođeni SABR režimi izgleda da su efektivni i bezbjedni. SABR je uobičajeno korišten za tumore veličine do 5 cm, mada i veći izolovani tumori mogu biti tretirani bezbjedno ukoliko se poštuju ograničenja za normalno tkivo. Propisane doze nisu stvarno primijenjene doze na samo tkivo jer zavise od načina propisivanja doze, korištenja korekcija kod hererogenosti tkiva i algoritma za proračun doze.

Najčešće korištene doze za SABR:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Totalna doza | Frakcije | Indikacije |
| 25-34 Gy | 1 | Periferni tumor manji od 2 cm, udaljen više od 1 cm od torakalnog zida |
| 45-60 Gy | 3 | Periferni tumori, udaljeni više od 1 cm od torakalnog zida |
| 48-50 Gy | 4 | Centralni ili periferni tumor manji od 4-5 cm, udaljen do torakalnog zida manje od 1 cm |
| 50-55 Gy | 5 | Centralni ili periferni tumori, udaljeni manje od 1 cm od torakalnog zida |
| 60-70 Gy | 8-10 | Centralni tumori |

Konkurentna radioterapija i hemioterapija se primjenjuje sa ciljem postizanja što bolje lokalne kontrole bolesti, ali i metastatske diseminacije. Konkurentni režimi mogu biti kraći u ukupnom trajanju, ali sa ispoljenom većom toksičnošću što može voditi redukciji prethdono planirane doze. Sekvencijalna terapija predstavlja modalitet liječenja kojim se smanjuje ukupna toksičnost liječenja, a sama radioterapija se isporučuje u manji volumen tkiva čime se smanjuju i mogući neželjeni efekti na okolno zdravo tkivo. Međutim, prethodno ispoljena toksičnost na hemoterapiju može odložiti administraciju radioterapije, ćelije mogu povećati svoju rezistenciju što može da umanji ukupnu efikasnost radioterapije, a ukupna dužina liječenja može biti produžena.

Što se tiče tehnike zračenja, radioterapija karcinoma pluća može biti transkutana i intraluminalna.

## Hemoterapija

Podrazumjeva korištenje različitih hemijskih supstanci u liječenju karcinoma, kojima se uništavaju tumorske ćelije ili se usporava rast i dioba tumorskih ćelija. Može se primjenitikao samostalna ili kombinovana, najćešče sa radioterapijom. Koji lijekovi će biti primjenjeni zavisi prvenstveno od stadijuma proširenosti bolesti, histološkog tipa tumora, imunohistohemijskih karakteristika i molekularnih ispitivanja (EGFR, ALK, KRAS). Hemoterapija je preporučena pacijentima sa dobrim PS. Sve randomizovane kliničke studije su pokazale korist u pogledu poboljšanja preživljavanja, kontrole simptoma, kvaliteta života, palijacije i cijene lečenja (26,27,28,29,30,31).

Hemoterapija može biti:

* primarna, samostalna, kurativna kod bolesnika sa inopoerabilnim ili neresektabilnim NSCLC,
* neoadjuvantna, samostalna ili u kombinaciji sa radioterapijom u cilju „down-staginga” (sekvencionalna ili konkurentna),
* palijativna, za palijaciju određenih simptoma,
* adjuvantna, postoperativna kod bolesnika sa resektabilnim NSCLC (56).

Hemoterapijski protokoli za adjuvantnu terapiju:

* Cisplatina 50 mg/m2, dani 1,8 ; Vinorelbin 25mg/m2,dani 1,8,15,22,svakih 28 dana, 4 ciklusa
* Cisplatina 100 mg/m2,dan 1 ; Vinorelbin 30mg/m2, dani 1,8,15,22, svakih 28 dana, 4 ciklusa
* Cisplatina 75-80 mg/m2,dan 1 ; Vinorelbin 25-30mg/m2, dani 1+8, svakih 21 dan, 4 ciklusa
* Cisplatina 100 mg/m2,dan 1; Etoposide 100 mg/m2, dani 1-3, svakih 28 dana, 4 ciklusa
* Cisplatina 80 mg/m2, dan 1, 22, 43, 64 ; Vinblastin 4 mg/m2, dani 1,8,15,22, svakih 2 sedmice poslije 43.dana, svakih 21 dan, 4 ciklusa

Ostali prihvatljivi na cisplatini bazirani protokoli:

* Cisplatina 75 mg/m2, dan 1 ; Gemcitabin 1250 mg/m2, dani 1,8 , svakih 21 dan
* Cisplatina 75 mg/m2, dan 1 ; Docetaxel 75 mg/m2 ,svakih 21 dan
* Pemetrexed 500 mg/m2, na dan 1; Cisplatina 75 mg/m2, dan 1, svakih 21 dan,

Hemoterapijski protokoli za pacijente sa komorbiditetima ili pacijente koji ne podnose cisplatinu:

* Paclitaxel 200 mg/m2, dan 1; Carboplatina AUC 6,dan 1, svakih 21 dan

Hemoterapija u liječenju proširene bolesti:

* Od odabranih hemoterapijskih protokola je potrebno imati korist za pacijenta uprkos toksičnim efektima terapije,
* Stadijum bolesti, gubitak tjelesne težine, performans status (PS) i pol su prognostički faktori,
* Histologija je važna u odabiru sistemske terapije,
* Na platini bazirana hemoterapija produžava preživljavanje, smanjuje simptome bolesti i poboljšava kvalitet života,
* Novi lijekovi u kombinaciji sa platinom daju kod većeg broja bolesnika bolji opšti odgovor na terapiju, produžavaju vrijeme do progresije bolesti i povećavaju medijanu preživljavanja.

Prva linija terapije:

* + Bevacizumab + hemoterapija ili hemoterapija sama indikovana je kod bolesnika sa uznapredovalom ili rekurentnom bolešću sa PS 0-1. Bevacizumab je potrebno ordinirati do progresije bolesti,
  + Cetuximab + vinorelbin/cisplatin je terapijska opcija za bolesnike sa PS 0-1,
  + Erlotinib je indikovan u prvoj liniji terapije kod bolesnika kojima je testiranjem dokazano prisustvo mutacija u EGFR tirozin kinaza domenima,
  + Crizotinib je indikovan u prvoj liniji terapije kod bolesnika kojima je dokazana EML4-ALK translokacija,
  + Kod bolesnika sa neskvamoznom histologijom, efikasniji i sa manje toksičnih efekata terapije je protokol cisplatin/pemetrexed, dok je kod bolesnika sa skvamoznom histologijom efikasniji protokol cisplatin/gemcitabin,
  + Hemoterapijski protokoli sa dva lijeka se preporučuju. Protokoli sa tri ili više lijekova su više toksični i bez dokazane veće efikasnosti,
  + Monoterapija ili na platini bazirana kombinovana terapija je racionalna za bolesnike sa PS 2 i starije životne dobi,
  + Kod lokalno uznapredovale bolesti, konkurentna hemoradioterapija ima prednost u odnosu na samu terapiju zračenjem ili podijeljenu hemoterapiju i zračnu terapiju,
  + Cisplatin ili karboplatin imaju dokazanu efikasnost u kombinaciji sa paklitaxelom, docetaxelom, gemcitabinom, etoposidom, vinblastinom, vinorelbinom i pemetrexedom

Tearpija održavanja;

Terapija održavanja podrazumijeva nastavak liječenja do progresije bolesti ili pojave toksičnih efekata sa najmanje jednim lijekom iz prve linije, nakon inicijalnog liječenja od 4-6 ciklusa bez progresije bolesti:

* bevacizumab nakon 4-6 ciklusa na platini baziranoj hemoterapiji + bevacizumab,
* cetuximab nakon 4-6 sedmica cisplatine, vinorelbina + cetuximab,
* pemetrexed nakon 4-6 ciklusa cisplatine + pemetrexed hemoterapije, za pacijente sa histološkim nalazom koji nije skvamocelularni karcinom,
* gemcitabin nakon 4-6 ciklusa na platini baziranoj hemoterapiji.

Najnovija istraživanja su pokazale odredjene benefite u vremenu bez progresije bolesti i ukupnom preživljavanju sa nastavkom liječenja u obliku izmjenjene terapije održavanja sa pemetrexedom, eroltinibom ili docetaxelom nakon inicijalnog liječenja od 4-6 ciklusa sa na platini baziranoj hemoterapijom bez progresije bolesti:

* + pemetrexeda ili erlotiniba za pacijente sa histološkim nalazom koji nije skvamocelularni karcinom,
  + docetaxela, kod pacijenata sa skvamocelularnim karcinomom,
  + Stalno praćenje pacijenata bez terapije, je razumna alternativa izmjenjenoj terapiji održavanja.

Druga linija terapije:

* Kod pacijenata kod kojih je došlo do progresije bolesti za vrijeme ili poslije prve linije terapije, preporučuje se monoterapija docetaxelom, pemetrexedom ili erlotinibom,
* Docetaxel je superorniji od vinorelbina ili ifosfamida,
* Pemetrexed se smatra ekvivalentom docetaxelu sa manjom toksičnošću kod pacijenata sa adenokarcinomom i krupnoćelijskom karcinomu,
* Erlotinib je efikasniji od najbolje palijativne terapije.

Treća linija terapije:

* Erlotinib je efikasniji od najbolje palijativne terapije

Nastavak nakon progresije bolesti:

* Sa izuzetkom erlotiniba kod pacijenata sa EGFR mutacijama kod kojih je došlo do objektivne regresije sa erlotinibom, nikakav lijek se ne treba nastaviti nakon što je dokumentovana progresija bolesti.

## Simptomatska terapija

Obuhvata primjenu svih terapijskih postupaka i mjera, a koje se ne odnose na primjenu specifične onkološke trapije (hirurško liječenje, hemoterapija, radioterapija i biološka terapija). Podrazumjeva primjenu različite potporne terapije (analgetici, anititusici, bronhodilatatori, antiemetici, sedativi itd) u cilju ublažavanja ili potpunog otklanjanja simptoma, a sve u cilju poboljšanja kvalitete života.

Kod nekih pacijenata se odmah nakon dijagnostike, zbog lošeg performans statusa, stadijuma bolesti, dobi i komorbiditeta koristi u startu isključivo simptomatsko liječenje. Treba naglasiti da se simptomatsko liječenje koristi paralelno sa ostalim vidovima liječenja.

# Prevencija i screening karcinoma pluća

Primarna prevencija obuhvata mjere borbe protiv pušenja i promocije zdravlja kroz unaprijedjenje fizičke kondicije, nutritivnog statusa, emiocionalnog stanja. Takođe obuhvata mjere zaštite životne sredine (32,33,34).

Sekundarna prevencija obuhvata screening karcinoma. Za karcinom pluća ne postoji adekvatan screening.

Postavlja se nekoliko pitanja:

* Kome bi trebalo raditi screening tj. koje su to rizične grupe?
* Koja dijagnostička metoda je najpogodnija za screening?

Brojne studije su ukazale na benefit u preživljavanju, odnosno smanjenu smrtnost od karcinoma pluća kada se za rano otkrivanje koristi LDCT (low dose computed tomography).

Prema NCCN guidelines, pacijent se prema riziku oboljevanja dijele u tri grupe:

* + 1. Visokorizični ( preporučuje se jednom godišnjen LDCT)-obuhvata dvije podgrupe:
* starosti 55-74 godine, sa podatkom o pušenju 30 ili više kutija-godina kao i bivši pušači koji su prestali pušiti prije manje od 15 godina (nivo dokaza IA),
* Stariji od 50 godina sa podatkom o pušenju 20 ili više kutija-godina koji osim pušenja imaju još jedan dodatni faktor rizika (nivo preporuke IIB),
  + 1. Umjereni rizik-stariji od 50 godina sa podatkom o pušenju 20 ili više kutija-godina ali koji nemaju druge faktore rizika. Za njih se ne preporučuje screening sa LDCT (nivo preporuke IIA),
    2. Niskorozični-mlađi od 50 godina i/ili sa podatkom o pušenju manje od 20 kutija-godina. Za njih se ne preporučuje screening sa LDCT (nivo preporuke IIA) (34).

S druge strane, prema smjernicama American College of Chest Physicians (ACCP), LDCT se ne preporučuje kao screening za karcinom pluća:

1. **Ne preporučuje se upotreba LDCT za screening karcinoma pluća osim u dobro dizajniranim kliničkim studijama (nivo preporuke IIC)**
2. **Ovo udruženje se protivi preporukama za upotrebu serijskih snimaka rendgena pluća za screening karcinoma pluća (nivo preporuke Ia)**
3. **Ovo udruženje se protivi preporukama za upotrebu citološke analize sputuma (jednog ili serije uzoraka) za screening karcinoma pluća (nivo preporuke IA) (35).**

# Literatura:

# National Program of Cancer Registries (NPCR), Center for disease control and prevention. Available at: <http://apps.nccd.cdc.gov/uscs/>

# American cancer society: What are the key statistics about lung cancer? Available at: [http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non- small-cell-lung-cancer-key-statistics](http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-%20%20small-cell-lung-cancer-key-statistics)

# Ministarstvo zdravlja Republike Srbije:Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma pluća,Beograd,2012.

1. G. John Gibson, Robert Loddenkemper, Bo Lundbäck, and Yves Sibille.Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book.Eur Respir J 2013 42:559-563;
2. Title of measure: European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire (EORTC QLQ C-30). Availableat: <http://www.rtog.org/LinkClick.aspx?fileticket=PIOXN0INubw%3D&tabid=118>
3. BTS guidelines *Thorax* 2001;56:89–108
4. EORTC Quality of life. Available at: <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>
5. ERS/ESTS *ERJ* 2009; 34:17-41
6. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Available at: http://www. eortc. be/home/qol/files/SCManualQLQ-C30. pdf
7. N. Navani and S.G. Spiro. Chapter 5. Symptoms and signs of lung cancer.European Respiratory Society Monograph 2009; 44 (Thoracic Malignancies): 71-87;
8. Stefanie Heinemann, Peter Zabel, Hans-Peter Hauber;Paraneoplastic syndromes in lung cancer . Cancer Therapy Vol 6, 687-698, 2008;
9. Nadav Sarid MD1, Esther Osher MD3, Andrea Gat MD2, Michael Hoffman MD1 and Howard S. Oster MD PhD1; Cushings syndrome as a Harbinger of relapsed non-small cell lung cancer. IMAJ (14) 2012;
10. Steven D. Passik et al: Depression in Cancer Patients: Recognition and Treatment, Medscape Psychiatry & Mental Health eJournal. 2(3) 1997;
11. Susanne Krome. Paraneoplastische Syndrome.Dtsch Med Wochenschr 2012;
12. Niels Reinmuth, Andreas Stumpf, Patrick Stumpf, Thomas Muley,Sonja Kobinger, Hans Hoffmann, Felix J.F. Herth, Philipp A. Schnabel,Arne Warth, Helge Bischoff, and Michael Thomas;Characteristics and outcome of patients with second primary lung cancer.Eur Respir J 2013 42:1668-1676;
13. Z. Rabkin, O. Israel, Z. Keidar: Do hyperglycemia and diabetes affect the incidence of false-negative 18F-FDG PET/CT studies in patients evaluated for infection or inflammation and cancer? A comparative analysis. J Nucl Med 2010; 51:1015–1020
14. Metin, Muzaffer MD; Citak, Necati MD; Sayar, Adnan MD; Pekcolaklar, Atilla MD; Melek, Huseyin MD; Kök, Abdulaziz MD; Gurses, Atilla MD. The Role of Extended Cervical Mediastinoscopy in Staging of Non-small Cell Lung Cancer of the Left Lung and a Comparison with Integrated Positron Emission Tomography and Computed Tomography: Does Integrated Positron Emission Tomography and Computed Tomography Reduce the Need for Invasive Procedures? Journal of Thoracic Oncology: October 2011 - Volume 6 - Issue 10 - pp 1713-1719
15. [Beyer HK](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Beyer%20HK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2996823) et al: Value of nuclear magnetic resonance tomography in lung tumors, Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2996823>
16. Cho JH, Kim J, Kim k et all: A Comparative Analysis of Video-Assisted Mediastinoscopy and Conventional Mediastinoscopy. Ann Thorac Surg 2011; 92:1007-11
17. First biomarker analyses from a phase III, randomised, open-label, first-line study of erlotinib versus carboplatin (CBDCA) plus gemcitabine (GEM) in Chinese patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with *EGFR* activating mutations (OPTIMAL, CTONG 0802) ESMO 2010,
18. Iannetti MD. Staging strategies for lung cancer. JAMA 2010;394(20):2296–7.
19. Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA. Accessing the aortopulmonary window (#5) and the paraaortic (#6) lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. Sep 2007;84(3):940-5
20. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI. 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. Mar 2011;141(3):662-70.
21. Yoo DG, Kim YH, Kim DK, Kim HR, Park SI. Clinical feasibility and surgical benefits of video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy in the treatment of resectable lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. Dec 2011;40(6):1483-6.
22. Rocco G, Morabito A, Muto P: Induction Therapy for Lung Cancer. Thorac Surg Clin 22(2012) 67-75
23. NCCN Clinical Practice Guideilens in Oncocology Version 2013
24. JP Sculier, D Moro Sibilot. First- and second line therapy for advenced nonsmall cell lung cancer. Eur Respir J 2009; 33: 915-930
25. C Alexopoulos, S Alard, T Berghamas et al. European Lung Cancer Working Party Clinical Practice Guidelines. Non-small cell lung cancer:III. Metastatic Disease. Hospital chronicles 2006, (13): 169-185
26. Michael S Perry. The Chemotherapy Source Book, Renal and Electrolyte Abnormalities due to Chemotherapy, 2012.
27. Thames Valley Cancer Network NHS. Network Chemotherapy Protocols: Lung Cancer, 2011.
28. Rhonda K, Lynne F, Marney M. Pharmacy Guide to Chemotherapy: Clinical Assesment and Review, British Columbia Cancer Agency, 2011
29. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;144:33-8
30. [Jaklitsch MT](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kobson.nb.rs:2048/pubmed?term=Jaklitsch%20MT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22710039), [Jacobson FL](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kobson.nb.rs:2048/pubmed?term=Jacobson%20FL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22710039), [Austin JH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kobson.nb.rs:2048/pubmed?term=Austin%20JH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22710039), [Field JK](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kobson.nb.rs:2048/pubmed?term=Field%20JK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22710039), [Jett JR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kobson.nb.rs:2048/pubmed?term=Jett%20JR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22710039), [Keshavjee S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kobson.nb.rs:2048/pubmed?term=Keshavjee%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22710039), et all. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;144:33-8
31. NCCN clinical practical guidelines in oncology. Version I.2014. Lung cancer screening.
32. Screening for Lung Cancer:ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition), Chest journal, [September 2007, Vol 132, No. 3 suppl](http://journal.publications.chestnet.org/issue.aspx?journalid=99&issueid=22061).