

Važnost određivanja prediktivnih biomarkera s ciljem individualnog pristupa u liječenju karcinoma pluća

Popović, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Pula / Sveučilište Jurja Dobrile u Puli**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:137:747526>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[Digital Repository Juraj Dobrila University of Pula](#)



SVEUČILIŠTE JURJA DOBRILE U PULI
MEDICINSKI FAKULTET U PULI
Sveučilišni diplomski studij Sestrinstvo

PETRA POPOVIĆ

**VAŽNOST ODREĐIVANJA PREDIKTIVNIH BIOMARKERA S
CILJEM INDIVIDUALNOG PRISTUPA U LIJEČENJU
KARCINOMA PLUĆA**

Diplomski rad

Pula, srpanj 2024.

SVEUČILIŠTE JURJA DOBRILE U PULI
MEDICINSKI FAKULTET U PULI
Sveučilišni diplomski studij Sestrinstvo

PETRA POPOVIĆ

**VAŽNOST ODREĐIVANJA PREDIKTIVNIH BIOMARKERA S
CILJEM INDIVIDUALNOG PRISTUPA U LIJEČENJU
KARCINOMA PLUĆA**

Diplomski rad

JMBAG: 0303112518, izvanredna studentica

Studijski smjer: sveučilišni diplomski studij Sestrinstvo

Predmet: Upravljanje sustavom kvalitete zdravstvene njege

Znanstveno područje: Biomedicina i zdravstvo

Znanstveno polje: Kliničke medicinske znanosti

Znanstvena grana: Sestrinstvo

Mentor: doc. dr. sc. Dragan Trivanović

Pula, srpanj 2024.



IZJAVA O AKADEMSKOJ ČESTITOSTI

Ja, dolje potpisana Popović Petra, kandidat za magistru sestrinstva, ovime izjavljujem da je ovaj Diplomski rad rezultat isključivo mogega vlastitog rada, da se temelji na mojim istraživanjima te da se oslanja na objavljenu literaturu kao što to pokazuju korištene bilješke i literatura.

Izjavljujem da niti jedan dio Diplomskog rada nije napisan na nedozvoljen način, odnosno prepisan iz kojega necitiranog rada, te da niti jedan dio rada ne krši ničija autorska prava. Izjavljujem, također, da nijedan dio rada nije iskorišten za drugi rad pri bilo kojoj drugoj visokoškolskoj, znanstvenoj ili radnoj ustanovi.

U Puli, 15.07.2024.

Studentica

Petra Popović



IZJAVA

o korištenju autorskog djela

Ja, Popović Petra dajem odobrenje Sveučilištu Jurja Dobrile u Puli, kao nositelju prava iskorištavanja, da moj diplomski rad pod nazivom „Važnost određivanja prediktivnih biomarkera s ciljem individualnog pristupa u liječenju karcinoma pluća“ koristi na način da gore navedeno autorsko djelo kao cjeloviti tekst trajno objavi u javnoj internetskoj bazi Sveučilišne knjižnice Sveučilišta Jurja Dobrile u Puli te kopira u javnu internetsku bazu završnih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice (stavljanje na raspolaganje javnosti), sve u skladu sa Zakonom o autorskom pravu i drugim srodnim pravima te dobrom akademskom praksom, a radi promicanja otvorenoga, slobodnoga pristupa znanstvenim informacijama. Za korištenje autorskog djela na gore navedeni način ne potražujem naknadu.

U Puli, 15.07.2024

Studentica

Petra Popović

ZAHVALA

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Draganu Trivanoviću na podršci i savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svim svojim kolegama na poslu i kolektivu tijekom školovanja.

Posebna zahvala ide cijeloj mojoj obitelji koja me podupirala i bez čije podrške i potpore školovanje ne bi bilo moguće.

Sadržaj

1. UVOD	1
2. OBRADA TEME	3
2.1. KARCINOM PLUĆA	3
2.1. FAKTORI RIZIKA	4
2.2. SIMPTOMI	4
2.3. DIJAGNOZA	5
2.4. LIJEČENJE	5
2.5. PREVENCIJA	7
2.6. ODREĐIVANJE PREDIKTIVNIH BIOMARKERA	9
2.6.1. ANALIZA EGFR STATUSA	9
2.6.2. KINAZA ANAPLASTIČNOG LIMFOMA, ALK	10
2.6.3. ROS 1	11
2.6.4. KRAS MUTACIJA	11
2.6.5. PD-L1 STATUS	12
2. CILJ	14
3. METODE I MATERIJALI	15
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	16
5. ZAKLJUČAK	25
SAŽETAK	27
SUMMARY	28
LITERATURA	29

POPIS KRATICA

PHD- patohistološka analiza materijala

SCLC, engl. *small cell lung cancers*)- karcinom malih stanica

NSCLC, engl. *non-small cell lung cancers*- karcinom ne malih stanica

KOPB- kronična opstruktivna plućna bolest

TTP- transtorakana punkcija

EBUS- endobronhalni ultrazvuk

MDT- multidisciplinarni tim

EGFR-receptor epidermalnog faktora rasta

ALK- kinaza anaplastičnog limfoma

KRAS- kirstenov virus pacovskog sarkoma

PD-L1 -programirani ligand stanične smrti 1

1. UVOD

Rak pluća jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema u Republici Hrvatskoj. Godišnje se otkrije više od 3.000 novih slučajeva raka pluća, velikom većinom u pušača. Na žalost, gotovo isti broj bolesnika umire svake godine od ove smrtonosne bolesti. Gotovo 90% svih bolesnika s karcinomom pluća su pušači ili bivši pušači. Petogodišnje preživljenje od karcinoma pluća u Sjedinjenim Američkim Državama (u daljnjem tekstu: SAD) je oko 16%, dok su podaci za Hrvatsku značajno lošiji te je petogodišnje preživljenje oko 10% (1).

Karcinom pluća ostaje jedan od najznačajnijih izazova suvremene onkologije, kako po pitanju dijagnostike, tako i terapijskih pristupa. Unatoč napretku u medicinskoj tehnologiji prognostički ishodi za pacijente s karcinomom pluća često ostaju nepovoljni, posebice u naprednim stadijima bolesti. Stoga je istraživanje novih pristupa u dijagnostici i terapiji neophodno kako bi se poboljšala prognoza i kvaliteta života pacijenata.

Prema podacima registra za rak za 2020. godinu, rak pluća je najčešća maligna bolest u Istarskoj županiji s ukupno 197 novooboljelih. Istovremeno Županija s ukupnim brojem stanovnika od 207.939 prema popisu stanovništva iz 2021. godine bilježi značajnu smrtnost od 132 preminula od raka pluća (2020) (2). Prema podacima dostupnima iz registra za rak u 2021., broj novooboljelih je 2.190 muškaraca i 1.170 žena, što ukupno čini 3.360 novooboljelih (3).

U radu ću prikazati važnost određivanja prediktivnih biomarkera kod karcinoma pluća, kao i njihovu ulogu u pravilnom odabiru liječenja. Prediktivni biomarkeri imaju posebno značenje jer omogućuju predviđanje odgovora na određene terapijske modalitete, čime se personalizira liječenje i optimizira ishod terapije.

U istraživačkom dijelu korišteni su podaci dobiveni dijagnostičkim pretragama verifikacije tumora iz citološkog ili patohistološkog (PHD), uzorka u periodu od 2020. do 2023. godine u Općoj bolnici Pula (Ob Pula). Medicinske sestre suočavaju se sa sve većim izazovima i prilikama u komunikaciji, podršci i zagovaranju pacijenata s obzirom na dostupnost naprednog testiranja, skrbi i liječenja u personaliziranoj i preciznoj medicini.

Pravilan pristup i edukacija pacijenata ključ su uspješnijeg ishoda liječenja, kada su pacijenti sigurni da se u svakom trenutku mogu obratiti za savjet. Ujedno,

onkološke medicinske sestre imaju važnu ulogu u multidisciplinarnom pristupu dijagnostike i liječenja.

2. OBRADA TEME

2.1. KARCINOM PLUĆA

Karcinom pluća maligni je tumor pluća koji se histološki ili citološki može prezentirati kao karcinom malih stanica-sitnostanični ili karcinom nemalih stanica ne-sitnostanični karcinom (4).

Rak pluća, također poznat kao rak bronha, dijeli se u dvije temeljne skupine: rak pluća malih stanica (SCLC, engl. *small cell lung cancers*) i rak pluća ne-malih stanica (NSCLC, engl. *non-small cell lung cancers*). Ova klasifikacija temelji se na mikroskopskom izgledu tumorskih stanica. Ove dvije vrste raka rastu i šire se na različite načine i mogu imati različite mogućnosti liječenja te je njihovo razlikovanje jako važno.

Rak pluća malih stanica ili mikrocelularni rak čini oko 20% slučajeva raka pluća te je najagresivniji i najbrže rastući od svih karcinoma pluća, snažno je povezan s pušenjem cigareta, a samo 1% ovih tumora javlja se u nepušača. Metastazira brzo na mnoge organe i tkiva u tijelu, a najčešće se otkrije nakon što se uvelike proširio. Dobro reagira na liječenje kemoterapijom i radioterapijom.

Rak pluća ne-malih stanica, koji čini otprilike 80-85% svih karcinoma pluća, dijelimo na adenokarcinom, karcinom skvamoznih stanica, adeno-skvamozni karcinom, karcinom velikih stanica i sarkomatoidni karcinom koji zapravo čini vrlo mali udio karcinoma pluća. Nastaje iz stanica stijenke središnjih bronha ili mukoznih žlijezda sve do terminalnih alveola. Najzastupljeniji histološki tipovi NSCLC su adenokarcinom, karcinom velikih stanica i karcinom skvamoznih stanica, odnosno planocelularni karcinom. Klinička slika NSCLC je promjenjiva i ovisi o histološkom tipu (5).

Adenokarcinom (engl. Adenocarcinoma, ADC) najzastupljeniji je tip NSCLC te čini oko 38,5% svih tumora pluća. Većinom se nalazi u perifernim dijelovima pluća. Čest je tip karcinoma u žena i nepušača. Kao i svi karcinomi pluća, relativno se kasno otkriva te su metode liječenja oskudne, a ishod bolesti loš.

Karcinom skvamoznih stanica, odnosno planocelularni karcinom (engl. *Squamos Cell Carcinoma*, SqCC) drugi je najčešći histološki tip karcinoma pluća. Radi se o spororastućem karcinomu pločastih stanica koji se javlja u središnjim dijelovima bronhalnog stabla i pluća. Češće pogađa starije muškarce i pušače (6).

Otpriblike oko 15% novootkrivenih slučajeva karcinoma pluća otkrije se u ranoj fazi, kada je petogodišnja stopa preživljenja veća od 50 %.

Nažalost, u većini slučajeva bolest se otkriva prekasno, uz prisustvo udaljenih metastaza primarne bolesti. Tada je očekivano trajanje života znatno smanjeno te petogodišnja stopa preživljenja u tim slučajevima iznosi do 5%, za SCLC ona iznosi svega 1% (7).

2.1. FAKTORI RIZIKA

Pušenje predstavlja jedan od najvećih faktora rizika za nastanak raka, a ukoliko osoba prestane pušiti, rizik se smanjuje. Rizik za nastanak je veći kod bivših pušača nego kod osoba koje nikad nisu konzumirale duhanski dim. Veliko i neistraženo područje koje će tek za nekoliko godina dati svoje rezultate utjecaja je velika upotreba e-cigareta među mlađom populacijom.

Relativni rizik za razvoj karcinoma pluća ovisi i o broju cigareta koje osoba konzumira u jednom danu kroz period godina. Taj se koeficijent izračunava tako da se broj popušanih cigareta u danu pomnoži s godinama konzumacije. Računanje c/g je korisno zbog toga što pušači koji puše malo i rijetko imaju drugačije mutacije u stanicama pluća od osoba koje puše dugo i u velikim količinama (8).

Ostali faktori su: uran, posebno njegov plin radon koji se može naći u zgradama, zraku i vodi, azbest, arsen, berilij, kadmij, krom, nikal, ugljeni dim, čađa, silicij i dizelski plinovi, genska predispozicija. Postoje dvije plućne bolesti koje mogu povećati rizik od raka pluća: kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i plućna fibroza (9).

2.2. SIMPTOMI

Jedan od vodećih simptoma je kašalj, ostali su simptomi su nedostatak zraka, krv u iskašljaju (hemoptiza), povišena temperatura, umor i gubitak težine.

Kada tumor uhvati i druge organe, često se mogu javiti i povećani limfni čvorovi obično na vratu, teškoće s gutanjem i govorom. Ukoliko tumor zahvati i ostale organe, mogu se javiti i neurološki simptomi poput glavobolje, gubitak ravnoteže, neurološki ispadi ili koštani simptomi poput bolova ili patološke frakture.

2.3. DIJAGNOZA

Da bi se postavila dijagnoza raka pluća i znalo širenje tumora bit će potreban niz testova: povijest bolesti, fizikalni pregled, krvne pretrage, kompjutorizirana tomografija (CT) prsnog koša i gornjeg abdomena te biopsija. Za konačno postavljanje dijagnoze potreban je uzorak tkiva dobiven bronhoskopijom ili neki drugi način dijagnostike (TTP, EBUS ili kirurška resekcija).

Danas je od iznimne važnosti za liječenje i određivanje prediktivnih biomarkera o čemu ću više pisati u nastavku ovog rada. Ovaj pristup obično traži mutacije u DNK stanica raka i/ili proteina koje proizvode stanice. Postoje stotine različitih molekularnih dijagnoza, najčešće su mutacije gena EGFR, ALK, KRAS i ROS1.

Ove molekularne podvrste mutacija mogu predvidjeti kako će bolest reagirati na specifične tretmane, uključujući različite vrste kemoterapije, ciljanu terapiju i imunoterapiju. Dijagnosticiranjem pacijentove bolesti na molekularnoj razini liječnici mogu osmisliti planove liječenja s najboljim izgledima za borbu protiv specifičnog raka svakog pacijenta

2.4. LIJEČENJE

Prije početka liječenja bolesti, osim određivanja histološkog ili citološkog tipa karcinoma, potrebno je odrediti i stadij tumora, budući da se na tim dvjema stavkama zasniva odabir liječenja. Nužno je odrediti anatomske proširenosti karcinoma, zahvaćenost limfnih čvorova i prisutnost udaljenih metastaza. Za određivanje stadija tumora koristi se TNM klasifikacija.

Kategorija T u TNM sustavu daje informacije o tumoru, o njegovoj veličini i odnosu s okolnim tkivima i vitalnim strukturama. Nadalje, kategorija N opisuje proširenost karcinoma na limfne čvorove, dok kategorija M označava proširenost na udaljene organe. Kombinacijom različitih potkategorija T, N i M određujemo konačni stadij bolesti. Stadij bolesti se dijeli od IA do IV i na osnovu toga pristupa se planu liječenja.

Opći stadiji raka pluća su:

- Stadij 0 (in-situ): rak je u gornjoj ovojnici pluća ili bronha. Nije se proširio na druge dijelove pluća ili izvan pluća.
- Stadij I: rak se nije proširio izvan pluća.
- Stadij II: rak je veći od stadija I, proširio se na limfne čvorove unutar pluća ili postoji više od jednog tumora u istom režnju pluća.
- Stadij III: rak je veći od stadija II, proširio se na obližnje limfne čvorove ili strukture ili postoji više od jednog tumora u različitim režnjevima istog pluća.
- Stadij IV: rak se proširio na drugo plućno krilo, tekućinu oko pluća, tekućinu oko srca ili udaljene organe. (10)

Liječenje može biti:

- Kirurško
- Radioterapija
- Kemoterapija
- Imunoterapija
- Ciljano liječenje

U Ob Pula svaki pacijent se prezentira na multidisciplinarnom timu (MDT) za bolesti pluća koji se sastoji od liječnika specijalista, onkologa, radiologa, pulmologa, citologa, kirurga te medicinske sestre. O svakom pacijentu donosi se zajednički zaključak o mogućnostima liječenja ili o daljnjim dijagnostičkim postupcima te svaka odluka ima benefit za pacijenta.

2.5. PREVENCIJA

Primarna prevencija

Opće je poznato da je najčešći uzrok karcinoma pluća pušenje. Shodno tome najveća uloga sestre u prevenciji je odvikavanje i savjetovanje o prestanku pušenja. Iako je najveća uloga u samom pojedincu i volji za prestankom pušenja, potpora zdravstvenih djelatnika je od izuzetne važnosti.

Odjel za promicanje zdravlja Nastavnog zavoda za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“ u sklopu programa „Usvoji zdrave navike“ provodi edukativne interaktivne radionice za djecu o štetnosti djelovanja pušenja na zdravlje. Cilj radionica je da učenici sami zaključe zašto je dobro da ne počnu s ovom štetnom navikom i nauče kako se mogu oduprijeti pritiscima vršnjaka i zauzeti svoj stav.

Ujedno se kroz radionice kod djece nastoji osvijestiti pozitivan stav prema vlastitom tijelu i zdravlju i pojačati osjećaj osobnog integriteta, što je osnova usvajanja svih pozitivnih zdravstvenih navika. Uz radionice, učenicima su pripremljene i dvije edukativne brošure „Kako pomoći prijatelju da prestane pušiti?“ i „Kako možemo pomoći djeci da se odupru pušenju?“.

Pušenje je skupo, a osim financijski – plaća se i zdravljem. Važno je usvojiti pozitivno stajalište i o mogućnosti prestanka pušenja i uvjeriti se da je to dostižan cilj (11).

Sekundarna prevencija

U sekundarnu prevenciju spada probir. U Republici Hrvatskoj provodi se Nacionalni program prevencije raka pluća od 2020. godine. Kriteriji za uključivanje su: starost između 50 i 75 godina, koji su pušači ili nepušači koji su prestali pušiti u posljednjih 15 godina, te osobe koje sveukupno puše 30 godina ili više (1).

Probir se provodi LDCT prsnog koša. Cilj probira je da se u periodu od 5 godina dostigne 50% odaziva uključene populacije te da se smanji smrtnost za 20%, odnosno da se karcinom pluća dijagnosticira u ranijoj fazi bolesti.

Tercijarna prevencija

Tercijarna prevencija odnosi se na skrb čiji je cilj smanjenje morbiditeta i invaliditeta kod ljudi kojima je dijagnosticirana bolest i koji se liječe. Bolesnici s uznapredovanom malignom bolešću i njihove obitelji često doživljavaju veliki teret patnje koji nije ograničen na posljednje dane života i proteže se tijekom cjelokupnog trajanja bolesti. Pacijentu i obitelji treba pružiti najbolju moguću skrb i informiranost o bolesti i pravima koja ostvaruju za vrijeme trajanja liječenja.

2.6. ODREĐIVANJE PREDIKTIVNIH BIOMARKERA

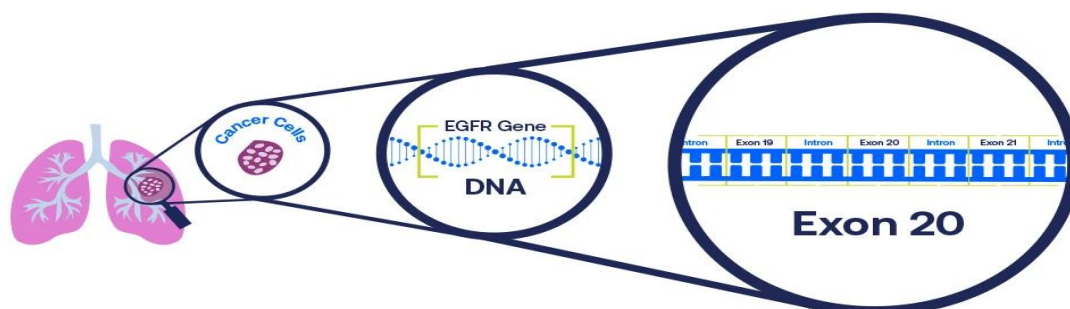
2.6.1. ANALIZA EGFR STATUSA

Receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *Epidermal growth factor receptor*, EGFR) je transmembranski protein koji pripada receptorima liganda EGF obitelji. Epidermalni faktor rasta (EGF) vezanjem za EGFR potiče stanični rast i diferencijaciju, regulira brojne procese uključujući proliferaciju, migraciju, diferencijaciju, apoptozu te intracelularnu komunikaciju tijekom razvoja.

EGFR je pretjerano eksprimiran u glioblastomu, a kod nesitnostaničnog karcinoma pluća više od 90% mutacija odnosi se na deleciju L858R u egzonu 19 ili točkastu mutaciju egzona 21. Dvije manje česte mutacije su one u egzonima 18 i 21 (12). Preporuke za testiranje EGFR su sljedeće: mogu se analizirati tkivni i citološki uzorci s tumorskom celularnošću većom od 10% u određenom uzorku te s očuvanim tumorskim stanicama.

Mutacije su češće kod osoba azijskog porijekla, dok u zapadnoeuropskoj populaciji čine svega 10-15% svih dijagnosticiranih adenokarcinoma. Biopsijski, citološki i kirurški uzorci se koriste u detekciji EGFR mutacija u momentu postavljanja dijagnoze adenokarcinoma ili karcinoma s komponentom adenokarcinoma, najpouzdanije lančanom reakcijom polimeraze (13).

U slučaju otkrivanja mutacija u preparatu liječenje se provodi inhibitorima tirozin kinaze receptora EGFR u prvoj liniji do progresije bolesti.



Slika 1. Izvor: <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/lung-cancer/symptoms-diagnosis/biomarker-testing/egfr/egfr-exon-20-insertion-mutation>

2.6.2. KINAZA ANAPLASTIČNOG LIMFOMA, ALK

Gen kinaza anaplastičnog limfoma (engl. *Anaplastic lymphoma kinase, ALK*) nalazi se na kratkom kraku kromosoma 2, pripada superobitelji inzulinskih receptora i kodira protein. ALK je transmembranski receptor tirozin kinaze i kao i druge receptorske tirozin kinaze ima izvanstaničnu domenu, transmembranski segment i segment citoplazmatske receptorske kinaze.

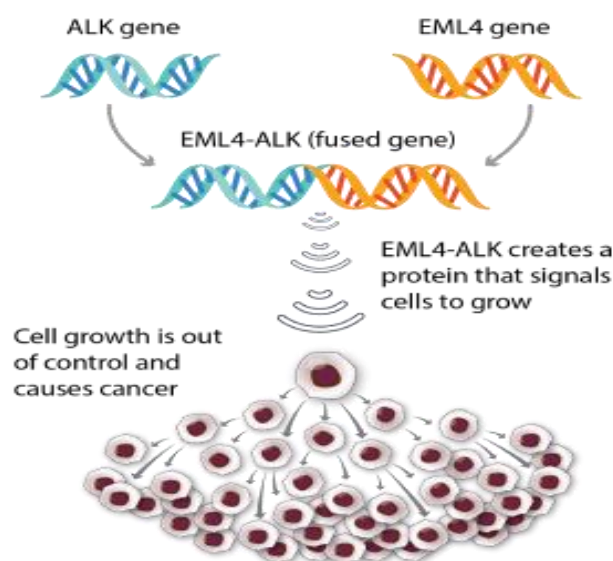
Podaci iz nekoliko serija pacijenata pokazali su da je srednja dob pacijenata s *ALK* pozitivnim NSCLC 55 godina, a otprilike 70% tih pacijenata nikada nisu bili pušači. Učestalost *ALK* pozitivnog NSCLC među muškarcima i ženama slična je diljem svijeta.

ALK mutacije prvi su put opisane u NSCLC-u 2007. godine.

Postoje četiri primarne metode otkrivanja preraspodjele *ALK*: fluorescentna in situ hibridizacija (FISH), imunohistokemijska (IHC), PCR reverzne transkriptaze (RT-PCR) i sekvenciranje sljedeće generacije (NGS). Svaka od ovih metoda ima i prednosti i ograničenja.

Fluorescencijski in situ hibridizacijski prekidni test smatra se zlatnim standardom za procjenu statusa *ALK* i prvi je odobreni dijagnostički test za preuređivanje *ALK* za otkrivanje prekidnih signala, i smatra se zlatnim standardom u dijagnostici (14).

U slučaju pozitivnog nalaza liječenje se provodi *ALK* inhibitorima.



Slika 2. Izvor: <https://alk.lungevity.org/alk/about-alk-positive-lung-cance>

2.6.3. ROS 1

Fuzije gena *ROS1* genetske su promjene koje su povezane s razvojem i napredovanjem više vrsta raka, uključujući NSCLC. Gen *ROS1* koji se nalazi na kromosomu 6 (regija 6q22.1) odgovoran je za stvaranje dviju glavnih spojenih varijanti *ROS1* koje su kodirane ili egzonom 43 ili egzonom 44 i kodiraju za receptor tirozin kinazu koja je neophodna za rast i diferencijaciju stanica. Fuzije gena *ROS1* događaju se kada se dio gena spoji s drugim genom, što rezultira proizvodnjom novog, himernog proteina koji potiče rast stanica raka.

ROS1 je protoonkogen koji kod ljudi kodira receptor tirozin kinaze, ali njegova fiziološka funkcija nije poznata (15).

Isto kao i kod ALK pozitivnih pacijenata većinom je dijagnosticiran kod mlađih nepušača. Čini ukupno 1-1 % dijagnosticiranih NSCLC. Zlatni standard u dijagnostici je *FISH*. U liječenju se koriste inhibitori *ROS1* u prvoj liniji.

2.6.4. KRAS MUTACIJA

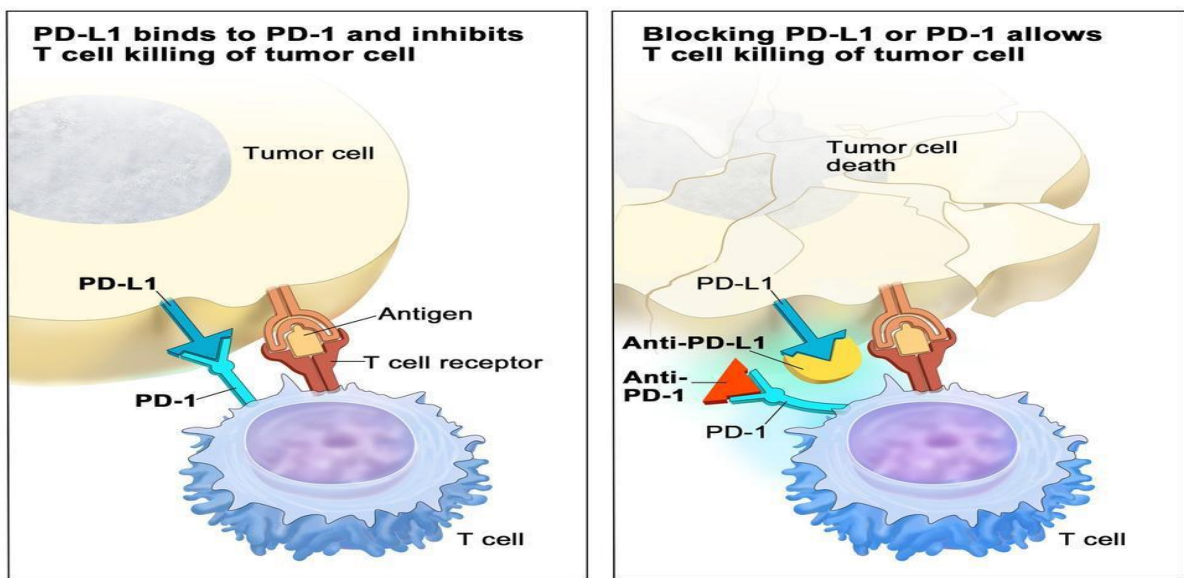
KRAS gen, tj. njegova mutacija, prisutni su u oko 20-25% NSCLC adenokarcinoma. Mutacija lokusa G12C prisutna je u 43% svih KRAS mutacija, a slijede ju promjene na lokusu G12V s 18% te G12D s 11%. Mutacija KRAS G12C jedna je od najčešćih driver mutacija u pacijenata s plućnim adenokarcinomom te je prisutna u ukupno 13% pacijenata zapadne civilizacije, dok je u Aziji pronađena tek u 3-5% pacijenata. Mutacija KRAS gena je iznimno dominirajuća, naime, isključuje druge driver mutacije te dugo ostaje u populaciji tumorskih klonova. Iako puno rjeđe, ova mutacija se može naći u NSCLC pločaste diferencijacije u mlađih pacijenata nepušača ili bivših lakih pušača (16).

Liječenje se provodi KRAS inhibitorima.

2.6..5. PD-L1 STATUS

Programirani ligand stanične smrti 1 (engl, programmed death-ligand1 PD-L1) je transmembranski protein koji se smatra faktorom koinhibicije imunološkog odgovora, može se kombinirati s PD-1 kako bi se smanjila proliferacija PD-1 pozitivnih stanica, inhibirala njihovu sekreciju citokina i induciraju apoptozu. PD-L1 također igra važnu ulogu u raznim zloćudnim bolestima gdje može oslabiti imunološki odgovor domaćina na tumorske stanice.

PD-L1 djeluje kao pro-tumogeni čimbenik u stanicama raka putem vezanja na svoje receptore i aktiviranja proliferativnih i signalnih putova preživljavanja. Ovaj nalaz nadalje ukazuje da je PD-L1 upleten u kasniju progresiju tumora. Osim toga, pokazalo se da PD-L1 ima neimune proliferativne učinke na različite vrste tumorskih stanica (17).



© 2015 Terese Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights

Slika 3. Izvor: National cancer institute; Inhibitor imunološke kontrolne točke

Proteini kontrolnih točaka poput PD-L1 na tumorskim stanicama i PD-1 na T stanicama pomažu u održavanju imunoloških odgovora pod kontrolom. Vezanje PD-L1 na PD-1 sprječava T stanice da ubiju tumorske stanice u tijelu (lijevo). Blokiranje vezanja PD-L1 na PD-1 s inhibitorom imunološke kontrolne točke (anti-PD-L1 ili anti-PD-1) omogućuje T-stanicama da ubiju tumorske stanice (desna ploča) (17).

Identifikacija biomarkera omogućava personalizirani pristup liječenju, što predstavlja značajan napredak u onkologiji. Svaki pacijent može imati jedinstvene genetske mutacije i molekularne profile koji ukazuju na različite terapijske odgovore. Ovi biomarkeri pomažu liječnicima u preciznom odabiru terapija koje su najvjerojatnije učinkovite za određeni tip karcinoma kod pojedinog pacijenta. Na primjer, neki pacijenti mogu bolje odgovoriti na ciljane terapije ili imunoterapiju, dok drugi mogu imati koristi od tradicionalnih pristupa poput kemoterapije ili zračenja.

Osim toga, korištenje biomarkera može smanjiti rizik od nuspojava jer se terapije prilagođavaju specifičnim karakteristikama bolesti i pacijenta. Ovo ne samo da povećava učinkovitost liječenja, već također poboljšava kvalitetu života pacijenata smanjenjem nepotrebnog izlaganja toksičnim tretmanima.

Na taj način, liječnici mogu prilagoditi liječenje specifičnim karakteristikama bolesti kod svakog pacijenta, što vodi boljim kliničkim ishodima. Personalizirani pristup omogućuje kontinuirano praćenje i prilagodbu terapije, što dodatno povećava šanse za uspjeh i dugoročno preživljavanje pacijenata. Ovaj precizni i prilagođeni pristup predstavlja budućnost onkološkog liječenja, pružajući pacijentima najbolju moguću šansu za oporavak i dugoročno zdravlje.

2. CILJ

Određivanje prediktivnih biomarkera kod karcinoma pluća, kao i njihovu ulogu u pravilnom odabiru liječenja.

Uloga medicinske sestre u MDT kao koordinator između svih članova tima.

3. METODE I MATERIJALI

U istraživačkom dijelu korišteni su podaci dobiveni dijagnostičkim pretragama verifikacije tumora iz citološkog ili patohistološkog, uzorka u periodu od 2020. do 2023. godine u Općoj bolnici Pula.

Za opis distribucije frekvencija istraživanih varijabli upotrijebljene su deskriptivne statističke metode. Srednja vrijednosti dobi je izražena medijanom (Me) i interkvartilnim rasponom (IQR). Za provjeru razlika između više nezavisnih skupina korišten je Kruskal Wallis test uz post hoc Dunn. Za ispitivanje razlika između kategorijskih varijabli korišten je Hi kvadrat test (χ^2 test). Kao razina statističke značajnosti je bila uzeta vrijednost $P < 0,05$. Za obradu je bio korišten statistički paketi IBM SPSS Statistics for Windows, verzija 25 (IBM Corp., Armonk, NY, SAD; 2017) i JASP, verzija 0.17.2.1 (Department of Psychological Methods, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands).

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

U istraživanju su obrađeni podatci bolesnika kojima je dijagnosticiran karcinom, njih 361, u razdoblju od 2020. do 2023. godine, od toga je u promatranom razdoblju bilo značajno više oboljelih muškog spola, njih 231 (64%) (χ^2 test, $p < 0,001$). Medijan dobi oboljelih je bio 69 godina (interkvartilnog raspona od 63,52 do 74 godine) (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela demografskih varijabli (N = 361)

		n (%)	p*
Spol	muško	231 (64)	<0,001
	žensko	125 (34,6)	
		Me (IQR)	
Dob		69 (63,5 – 74)	

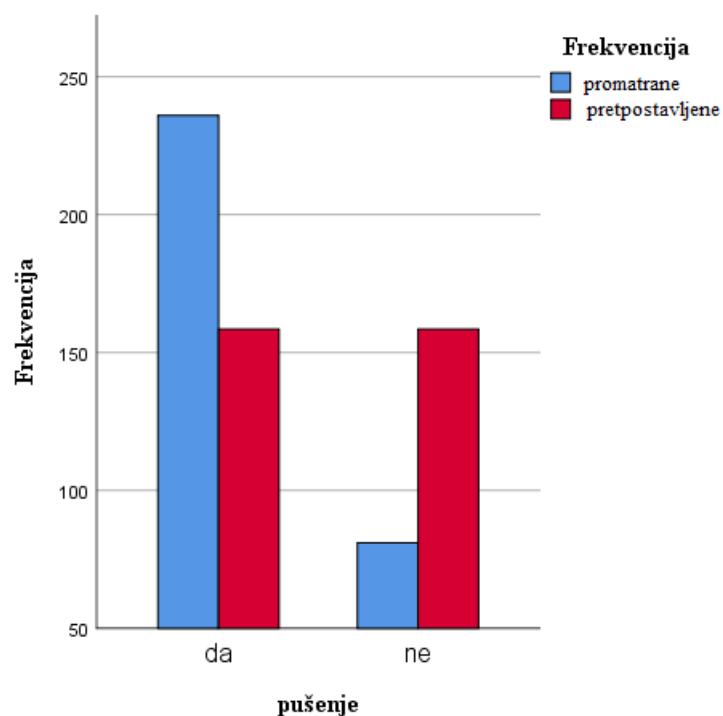
Napomena: n – broj ispitanika; % - postotak; Me – Medijan; IQR – Interkvartilni raspon; p – statistička značajnost; * Hi kvadrat test (χ^2 test)

Rezultati su pokazali kako je u ispitivanom uzorku bolesnika značajno više bilo pušača, njih 236 (74,4%) u odnosu na nepušače, njih 81 (25,6%) (χ^2 test, $p < 0,001$) (Tablica 2, Slika 4).

Tablica 2. Raspodjela pušačkog statusa kod oboljelih (N = 317)

		n (%)	p*
Pušenje	da	236 (74,4)	<0,001
	ne	81 (25,6)	

Napomena: n – broj ispitanika; % - postotak; p – statistička značajnost; * Hi kvadrat test (χ^2 test)



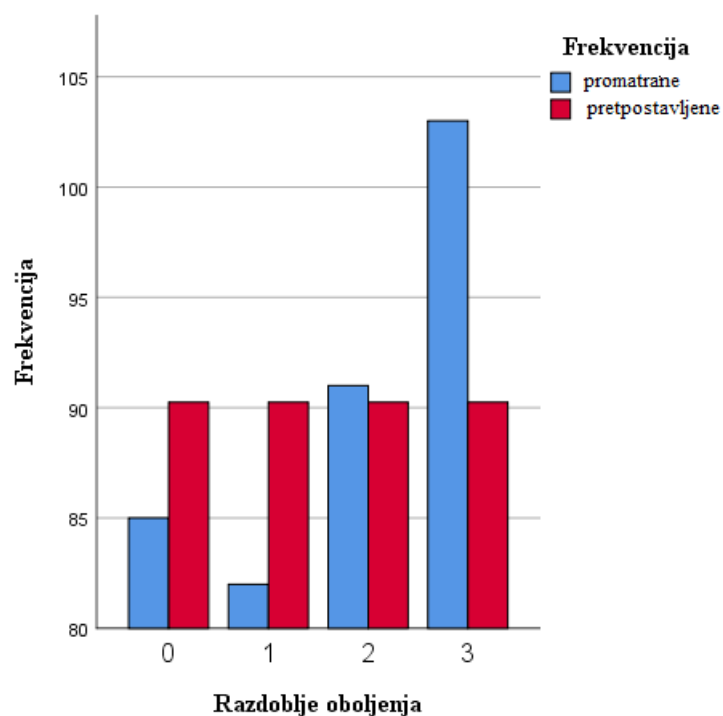
Slika 4. Grafički prikaz pušačkog statusa u ispitivanoj skupini

Rezultati su pokazali kako nema značajnih razlika u raspodjeli oboljenja prema godinama u razdoblju od 2020. do 2023. (χ^2 test, $p = 0,413$) (Tablica 3, Slika 5).

Tablica 3. Raspodjela demografskih varijabli (N = 361)

		n (%)	p
Godina oboljenja	2020.	85 (23,5)	0,413
	2021.	82 (22,7)	
	2022.	91 (25,2)	
	2023.	103 (28,5)	

Napomena: n – broj ispitanika; % - postotak; p – statistička značajnost; * Hi kvadrat test (χ^2 test)



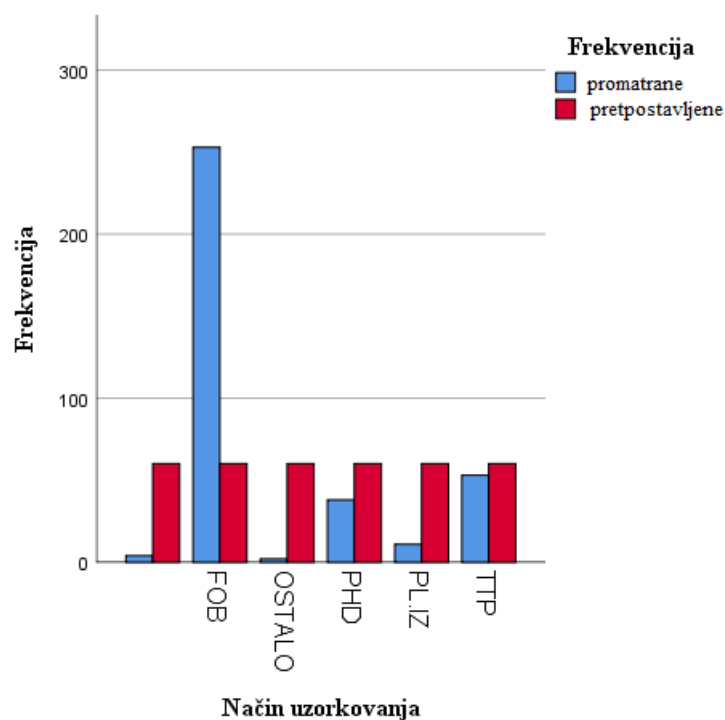
Slika 5. Grafički prikaz oboljenja prema godinama u promatranom razdoblju

Pokazalo se da postoji značajna razlika u raspodjeli načina uzorkovanja preparata (χ^2 test, $p < 0,001$), značajno je više materijala u razdoblju od 2020. do 2023. uzorkovano bronhoskopijom (FOB) (Tablica 4, Slika 6).

Tablica 4. Raspodjela načina uzorkovanja (N = 361)

Način uzorkovanja	n (%)
bronhoskopija (FOB)	253 (70,1)
patohistološka dijagnoza (PHD)	38 (10,5)
pleuralni izljev (PLIZ)	11 (3)
transtorakalna punkcija (TTP)	53 (14,7)
ostalo	2 (0,6)
nema podatka	4 (1,1)

Napomena: n – broj ispitanika; % - postotak; FOB - Fiberoptic Bronchoscopy; PHD – Patohistološka dijagnoza; PLIZ – pleuralni izljev; TTP – transtorakalna punkcija



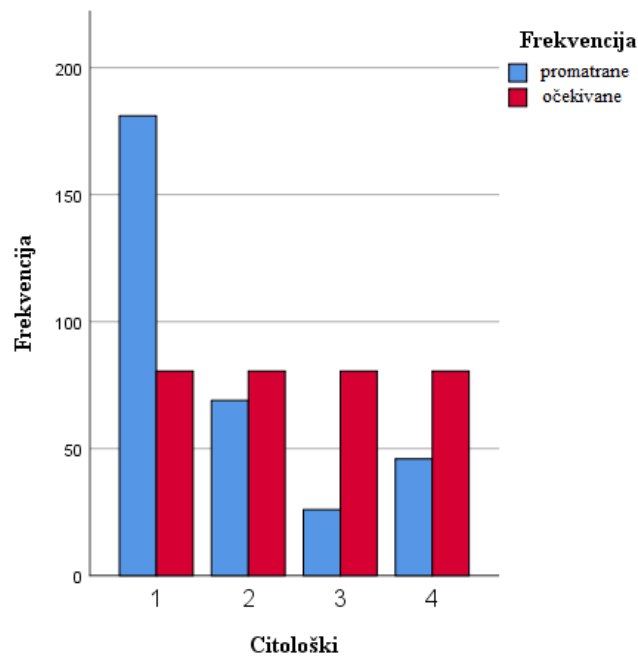
Slika 6. Grafički prikaz načina uzorkovanja materijala

Prema načinu dijagnosticiranja značajno je više i citološki, njih 181 (56,2%) i phd načinom, njih 45 (60,8%), dijagnosticirano adenokarcinoma (Tablica 5, Slika 7, Slika 8).

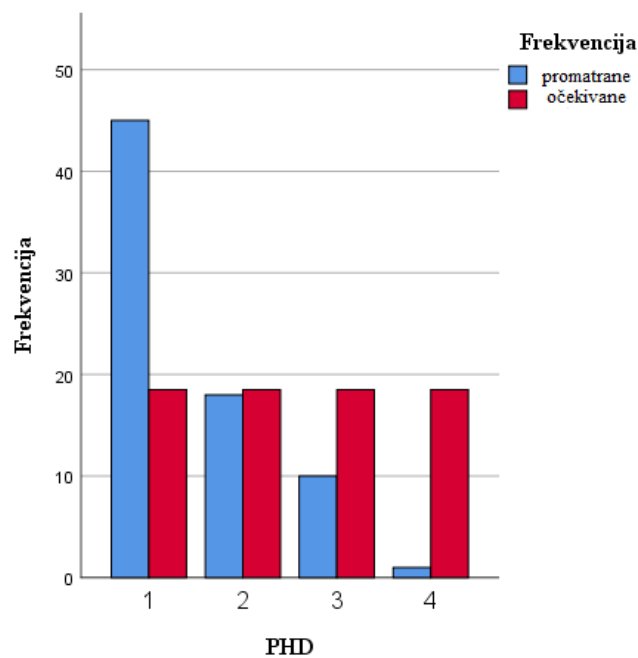
Tablica 5. Način dijagnostike karcinoma (N = 361)

		n (%)	p*
Citološki $n=322$	adenokarcinom	181	<0,001
	planocelularni	69 (21,4)	
	ostalo	26 (8,1)	
	SCLC	46 (14,3)	
PHD $n=74$	adenokarcinom	45 (60,8)	<0,001
	planocelularni	18 (24,3)	
	ostalo	10 (13,5)	
	SCLC	1 (1,4)	

Napomena: n – broj ispitanika; % - postotak; p – statistička značajnost; SCLC - Small cell lung cancer; * Hi kvadrat test (χ^2 test)



Slika 7. Grafički prikaz vrsta karcinoma u razdoblju od 2020. do 2023. dijagnosticiranih citološki



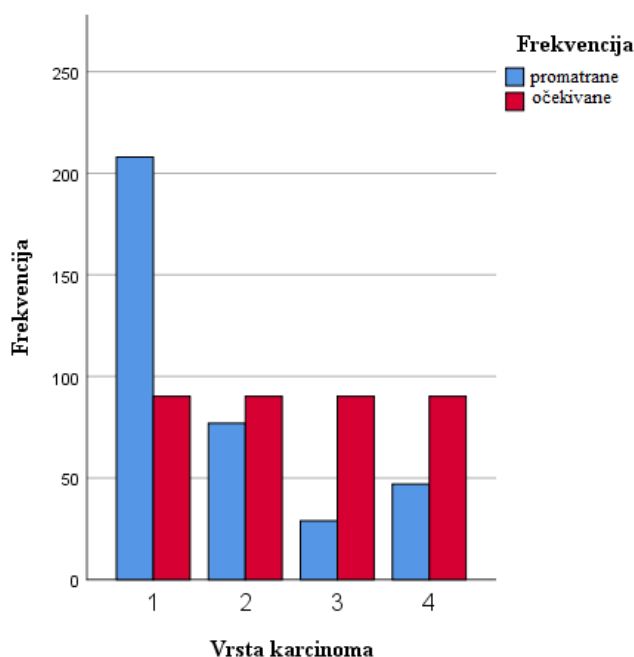
Slika 8. Grafički prikaz vrsta karcinoma u razdoblju od 2020. do 2023. dijagnosticiranih PHD načinom

U razdoblju od 2020. do 2023. godine bilo je značajno više dijagnosticiranih adenokarcinoma, njih 208 (57,6%) u odnosu na druge vrste karcinoma (χ^2 test, $p < 0,001$) (Tablica 6, Slika 9).

Tablica 6. Ukupno dijagnosticirani karcinomi (N = 361)

		n (%)	p*
Ukupno	adenokarcinom	208	<0,001
	planocelularni	77 (21,3)	
	ostalo	29 (8)	
	SCLC	47 (13)	

Napomena: n – broj ispitanika; % - postotak; p – statistička značajnost; SCLC - Small cell lung cancer; * Hi kvadrat test (χ^2 test)



Slika 9. Grafički prikaz vrsta karcinoma u razdoblju od 2020. do 2023.

Rezultati su pokazali kako kod molekularnih markera PDL marker je najviše imao nisku ekspresiju, kod 87 (37,7%) bolesnika, ROS negativan marker, njih 150 (98,7%), ALK negativan marker, njih 169 (98,8%) i EGFR marker, njih 166 (93,3%) (Tablica 7).

Tablica 7. Raspodjela molekularnih markera

		n (%)
PDL _{n=231}	negativan	65 (28,1)
	niska ekspresija	87 (37,7)
	visoka ekspresija	79 (34,2)
ROS _{n=152}	pozitivan	2 (1,3)
	negativan	150 (98,7)
ALK _{n=171}	pozitivan	2 (1,2)
	negativan	169 (98,8)
EGFR _{n=178}	pozitivan	12 (6,7)
	negativan	166 (93,3)

Napomena: n – broj ispitanika; % - postotak; EGFR - epidermal growth factor receptor; PDL - programmed cell death protein; ALK - anaplastic lymphoma tyrosine kinase gene; ROS -proto-oncogene tyrosine-protein kinas

Rezultati su pokazali kako postoji značajna razlika u raspodjeli vrste dijagnosticiranih karcinoma u razdoblju od 2020. do 2023. prema spolu ispitanika (χ^2 test, $p = 0,009$), značajno više je dijagnosticirano planocelularnih, njih 62 (80,5%), dok je kod žena značajno više dijagnosticirano adenokarcinoma, njih 85 (40,9%). Također se pokazalo kako nema značajnih razlika u raspodjeli vrste dijagnosticiranih karcinoma prema godini dijagnosticiranja (χ^2 test, $p = 0,392$) i pušačkom statusu (χ^2 test, $p = 0,116$). (Tablica 8)

Tablica 8. Raspodjela vrsta karcinoma prema spolu, godini dijagnosticiranja i pušačkom statusu

		Vrste karcinoma								p*
		adenokarcino		planocelular		ostalo		SCLC		
		m	ni	ostalo	SCLC	n	%	n	%	
Spol	muško	123	(59,1)	62	(80,5)	19	(65,5)	32	(68,1)	0,009
	žensko	85	(40,9)	15	(19,5)	10	(34,5)	15	(31,9)	
Godina oboljenja	2020.	51	(24,5)	12	(15,6)	9	(31)	13	(27,7)	0,392
	2021.	53	(25,5)	17	(22,1)	3	(10,3)	9	(19,1)	
	2022.	51	(24,5)	22	(28,6)	9	(31)	9	(19,1)	
	2023.	53	(25,5)	26	(33,8)	8	(27,6)	16	(34)	
Pušački status	da	133	(74,7)	52	(73,2)	16	(59,3)	35	(85,4)	0,116
	ne	45	(25,3)	19	(26,8)	11	(40,7)	6	(14,6)	

Napomena: n – broj ispitanika; % - postotak; p – statistička značajnost; * Hi kvadrat test (χ^2 test)

Rezultati su pokazali kako nema značajnih razlika u dobi ispitanika prema dijagnosticiranim karcinomima (Kruskal Wallis test; $p = 0,081$) (Tablica 9).

Tablica 9. Dob bolesnika prema ukupno dijagnosticiranim karcinomima

		Dob		p*
		Me (IQR)		
Citološki	adenokarcinom	68,5 (61 – 74)		0,081
	planocelularni	71 (67 – 76)		
	ostalo	69 (64 – 76,5)		
	SCLC	70 (63 – 73)		

Napomena: Me – Medijan; IQR – Interkvartilni raspon; p – statistička značajnost; * Kruskal Wallis test

Rezultati su pokazali kako nema značajnih razlika u raspodjeli molekularnih markera PDL (χ^2 test, $p = 0,165$), ROSS (χ^2 test, $p = 0,894$), ALK (χ^2 test, $p = 0,894$) i EGFR (χ^2 test, $p = 0,485$) prema vrstama karcinoma (Tablica 10).

Tablica 10. Raspodjela molekularnih markera prema vrstama karcinoma

		Vrste karcinoma						p*
		adenokarcinom		planocelularni		ostalo		
		n	%	n	%	n	%	
PDL	neg	45	(28,8)	15	(23,4)	5	(45,5)	0,165
	niska eksp.	56	(35,9)	30	(46,9)	1	(9,1)	
	visoka eksp.	55	(35,3)	19	(29,7)	5	(45,5)	
ROS	poz	2	(1,5)	0	(0)	0	(0)	0,895
	neg	135	(98,5)	7	(100)	8	(100)	
ALK	poz	2	(1,3)	0	(0)	0	(0)	0,894
	neg	152	(98,7)	8	(100)	9	(100)	
EGFR	poz	12	(7,5)	0	(0)	0	(0)	0,485
	neg	148	(92,5)	10	(100)	8	(100)	

Napomena: n – broj ispitanika; % - postotak; p – statistička značajnost; EGFR - epidermal growth factor receptor; PDL - programmed cell death protein; ALK - anaplastic lymphoma tyrosine kinase gene; ROS -proto-oncogene tyrosine-protein kinase; * Hi kvadrat test (χ^2 test)

Rezultati su pokazali kako postoji značajna razlika u raspodjeli EGFR molekularnog markera s obzirom na pušački status (χ^2 test, $p = 0,001$), nepušači imaju značajno više pozitivan EGFR marker, njih 7 (17,5%) u odnosu na pušače koji imaju negativan EGFR marker, njih 112 (97,4%). U raspodjeli PDL (χ^2 test, $p = 0,124$), ROS (χ^2 test, $p = 0,418$) i ALK markera (χ^2 test, $p = 0,413$) nema značajnih razlika u raspodjeli prema pušačkom statusu (Tablica 11).

Tablica 11. Raspodjela molekularnih markera prema pušačkom statusu

		Pušački status				p*
		da		ne		
		n	%	n	%	
PDL	neg	49	(31,2)	8	(16,3)	0,124
	niska eksp.	56	(35,7)	22	(44,9)	
	visoka eksp.	52	(33,1)	19	(38,8)	
ROS	poz	2	(2)	0	(0)	0,418
	neg	100	(98)	33	(100)	
ALK	poz	2	(1,8)	0	(0)	0,413
	neg	110	(98,2)	37	(100)	
EGFR	poz	3	(2,6)	7	(17,5)	0,001
	neg	112	(97,4)	33	(82,5)	

Napomena: n – broj ispitanika; % - postotak; p – statistička značajnost; EGFR - epidermal growth factor receptor; PDL - programmed cell death protein; ALK - anaplastic lymphoma tyrosine kinase gene; ROS - proto-oncogene tyrosine-protein kinase; * Hi kvadrat test (χ^2 test)

5. ZAKLJUČAK

Važnost određivanja prediktivnih biomarkera je u današnje vrijeme od izuzetne važnosti za pacijenta i njegove dobrobiti za daljnje liječenje. Većina markera se određuje iz tkiva uzorka ili citološkog preparata dobivenih tijekom dijagnostičkog postupaka.

Osim produljenja preživljenja kod pacijenata s određenim vrstama raka, ciljane terapije pružaju mogućnosti liječenja za neke pacijente koji inače ne bi bili kandidati za terapiju protiv raka. Terapija bazirana na prediktivnim markerima učinkovitija je i pruža puno bolju kvalitetu života obzirom na selektivnost ciljeva za razliku od vrlo neselektivne klasične kemoterapije. Ciljane terapije često su manje toksične i bolje se podnose od sistemske kemoterapije nudeći pacijentima dodatne mogućnosti liječenja.

Onkološke medicinske sestre važna su karika u procesu liječenja pacijenata i važnosti edukacije. Sestre imaju ključnu ulogu u pružanju sveobuhvatne, suosjećajne i koordinirane njege pacijentima koji se suočavaju s rakom. Njihov rad ne samo što doprinosi fizičkom liječenju pacijenata, već i pruža podršku i nadu tokom izazovnog perioda liječenja.

Edukacija pacijenata s karcinomom pluća igra ključnu ulogu u uspješnom provođenju terapije. Informirani pacijenti bolje razumiju svoje stanje, terapijske opcije i moguće ishode, što im omogućuje da donose informirane odluke o svom liječenju. Kroz sveobuhvatnu edukaciju pacijenti stječu dublje razumijevanje svoje bolesti, uključujući osnovne informacije o karcinomu pluća, stadijima bolesti, dostupnim metodama liječenja te specifičnim karakteristikama njihovog tipa karcinoma. Edukacija uključuje važnost različitih dijagnostičkih testova, uključujući genetske testove za identifikaciju biomarkera poput EGFR, ALK, ROS1 i PD-L1, te kako biomarkeri utječu na odabir terapije.

Informirani pacijenti bolje razumiju sve terapijske opcije koje su im dostupne, od kirurških zahvata, kemoterapije i radioterapije do naprednih terapija poput imunoterapije i ciljane terapije. Također, edukacija pomaže pacijentima da shvate potencijalne nuspojave svake terapije i načine kako ih ublažiti, čime se smanjuje anksioznost i strah od nepoznatog.

Kroz edukaciju pacijenti postaju aktivni sudionici u svom liječenju, što može dovesti do boljih kliničkih ishoda i poboljšane kvalitete života. Aktivni sudionici su oni

pacijenti koji su angažirani u donošenju odluka o svom liječenju, redovito komuniciraju s medicinskim timom, postavljaju pitanja i izražavaju svoje brige i preferencije. Ovaj angažman pomaže u prilagodbi terapijskih planova prema individualnim potrebama i željama pacijenta, što može povećati zadovoljstvo pacijenta i pridržavanje preporučenih terapija.

Dodatno, educirani pacijenti bolje razumiju važnost redovitog praćenja i kontrola, što omogućava pravovremenu prilagodbu terapije i brzu reakciju na eventualne komplikacije. Takav pristup može rezultirati duljim preživljenjem i poboljšanjem općeg zdravstvenog stanja. Kvalitetna edukacija također uključuje informacije o dostupnim resursima podrške, poput psihološke pomoći, grupa za podršku i savjetovanja o prehrani, što sve doprinosi sveobuhvatnoj brizi o pacijentima.

U konačnici, edukacija pacijenata o njihovom zdravstvenom stanju i liječenju ne samo da poboljšava njihovo razumijevanje i angažman, već i značajno doprinosi uspješnijem liječenju karcinoma pluća, što rezultira boljim zdravstvenim ishodima i većom kvalitetom života.

Edukaciju pacijenata provode onkološke medicinske sestre te je sukladno tome bitno da se i medicinsko osoblje educira i nadograđuje svoje znanje i vještine jer jedino tako možemo pacijentu pružiti adekvatnu skrb.

SAŽETAK

Diplomski rad sastoji se od dva dijela. U prvom, preglednom dijelu prikazane su vrste karcinoma pluća, kao i pojmovi prevencije. Opisani su prediktivni biomarkeri koji se određuju kod karcinoma pluća.

Drugi dio rada je istraživački. Prikazani su podaci prikupljeni u OB Pula u periodu od 2020. do 2023. Podaci se odnose na pacijente kod kojih je dijagnosticiran karcinom pluća, kao i važnost upućivanja dobivenih materijala na dodatne analize prediktivnih biomarkera s ciljem individualnog pristupa u liječenju oboljelih.

Ovim radom htjela sam ukazati na važnost sestre u MDT kao koordinatora između članova tima i praćenje nalaza koji se šalju u vanjsku ustanovu. Također OB Pula prati sve trendove u liječenju oboljelih te samim time pacijenti za primjenu terapije ne moraju putovati u druge centre, što pridonosi njihovoj kvaliteti života.

Dugoročno gledano, upotreba prediktivnih biomarkera ima potencijal značajno poboljšati ishode liječenja. Precizna identifikacija pacijenata koji će najvjerojatnije pozitivno reagirati na određene terapije može povećati stopu uspješnosti liječenja, smanjujući pritom nepotrebne i skupe tretmane koji ne bi bili učinkoviti. Ovo dovodi do smanjenja ukupnih troškova zdravstvene skrbi jer se resursi mogu usmjeriti na učinkovitije intervencije. Također, smanjenje nuspojava i poboljšanje kvalitete života pacijenata pridonosi njihovom bržem oporavku i smanjenju potrebe za dodatnim medicinskim intervencijama.

Ključne riječi: karcinom pluća, prediktivni biomarkeri, medicinska sestra

SUMMARY

The thesis consists of two parts. In the first, overview part, the types of lung cancer are presented, as well as the concepts of prevention. Predictive biomarkers determined in lung cancer are described. The second part of the work is research. The data collected in the OB Pula in the period from 2020. to 2023. are presented. The data refer to patients diagnosed with lung cancer, as well as the importance of referring the obtained materials to additional analyzes of predictive biomarkers with the aim of an individual approach in the treatment of patients.

With this work, I wanted to point out the importance of the nurse in the MDT, as a coordinator between team members and monitoring the findings that are sent to an external institution. Also, OB Pula follows all trends in the treatment of patients, and thus patients do not have to travel to other centers for therapy, which contributes to their quality of life. In the long term, the use of predictive biomarkers has the potential to significantly improve treatment outcomes. Precise identification of patients most likely to respond positively to certain therapies can increase treatment success rates, while reducing unnecessary and expensive treatments that would not be effective. This leads to a reduction in overall health care costs as resources can be directed to more effective interventions. Also, reducing side effects and improving the quality of life of patients contributes to their faster recovery and reducing the need for additional medical interventions.

Key words: lung cancer, predictive biomarkers, nurse

LITERATURA

1. Nacionalni strateški okvir protiv raka do 2030. [Internet]. narodne-novine.nn.hr. Available from: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2020_12_141_2728.html
2. Mičić T, Popović P, Trivanović D. Rak pluća u Istarskoj županiji. Liječnički vjesnik [Internet]. 2023;145(1849-2177):55–6. Available from: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/pdf/supplement/supl6_HDIO.pdf
3. Incidencija raka u Hrvatskoj u 2021. godini [Internet]. www.hzjz.hr. Available from: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/incidencija-raka-u-hrvatskoj-u-2021-godini/>
4. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A, Ban M, et al. Klinička onkologija, 3. obnovljeno i dopunjeno izdanje [Internet]. www.croris.hr. 2018 [cited 2024 Apr 23]. Available from: <https://www.croris.hr/crosbi/publikacija/knjiga/747275>
5. Dželalija L. Imunoterapija karcinoma pluća [Internet]. repozitorij.mef.unizg.hr. 2021 [cited 2024 Jun 24]. Available from: <https://repozitorij.mef.unizg.hr/islandora/object/mef:4031ž>
6. Lee CK, Man J, Lord S, Cooper W, Links M, GebSKI V, et al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non–Small Cell Lung Carcinoma. JAMA Oncology. 2018 Feb 1;4(2):210.
7. National Cancer Institute. Immune Checkpoint Inhibitors [Internet]. National Cancer Institute. Cancer.gov; 2022. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/checkpoint-inhibitors>
8. National Cancer Institute. Comprehensive Cancer Information [Internet]. National Cancer Institute. Cancer.gov; 2018. Available from: <https://www.cancer.gov/>
9. Home - Lung Cancer Europe [Internet]. www.lungcancereurope.eu. [cited 2024 Apr 23]. Available from: <https://www.lungcancereurope.eu/>

10. Cleveland Clinic. Lung Cancer | Cleveland Clinic [Internet]. Cleveland Clinic. 2019. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/4375-lung-cancer>
11. Svjetski dan nepušenja, 31. svibnja 2020. | NZJZ Andrija Štampar [Internet]. Štampar.hr. 2020 [cited 2024 Apr 25]. Available from: <https://www.stampar.hr/hr/novosti/svjetski-dan-nepusenja-31-svibnja-2020>
12. Bethune G, Bethune D, Ridgway N, Xu Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update. Journal of thoracic disease [Internet]. 2010;2(1):48–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3256436/>
13. Tegeltija D. Učestalost i tipovi mutacija receptora epidermalnog faktora rasta u invazivnim adenokarcinomima pluća. Универзитет у Новом Саду [Internet]. 2016 Jul 8 [cited 2024 Apr 29]; Available from: <https://nardus.mpn.gov.rs/handle/123456789/5921>
14. Du X, Shao Y, Qin HF, Tai YH, Gao HJ. ALK- rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC). Thoracic Cancer. 2018 Feb 28;9(4):423–30.
15. Muminovic M, Rodrigo C, Alvarez-Pinzon AM, Shan KS, Raez LE. Importance of ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. Cancer drug resistance [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Dec 2];6(2):332–44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10344718/>
16. Ahmadzada T, Kao S, Reid G, Boyer M, Mahar A, Cooper WA. An Update on Predictive Biomarkers for Treatment Selection in Non-Small Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Medicine [Internet]. 2018 Jun 15 [cited 2021 Mar 8];7(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6025105/#sec2-icm-07-00153title>
17. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. American Journal of Cancer Research. 2020 Mar 1;10(3):727–42.