Uloga konkomitantne kemoradioterapije u liječenju bolesnika s karcinomom pluća nemalih stanica

Viculin, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:658340

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Viculin

ULOGA KONKOMITANTNE KEMORADIOTERAPIJE U BOLESNIKA S KARCINOMOM PLUĆA NEMALIH STANICA – ISKUSTVA KLINIKE ZA ONKOLOGIJU I RADIOTERAPIJU KBC SPLIT

Diplomski rad

Akademska godina:

2018./2019.

Mentor:

Doc. dr. sc. Tihana Boraska Jelavić, dr. med.

U Splitu, srpanj 2019.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Viculin

ULOGA KONKOMITANTNE KEMORADIOTERAPIJE U BOLESNIKA S KARCINOMOM PLUĆA NEMALIH STANICA – ISKUSTVA KLINIKE ZA ONKOLOGIJU I RADIOTERAPIJU KBC SPLIT

Diplomski rad

Akademska godina:

2018./2019.

Mentor:

Doc. dr. sc. Tihana Boraska Jelavić, dr. med.

U Splitu, srpanj 2019.

Posebno zahvaljujem doc. dr. sc. Tihani Boraski Jelavić, dr. med i dr. sc. Luki Brčiću, mag. math na požrtvovnosti i pomoći u izradi ovog rada.

Zahvaljujem i mojoj obitelji te prijateljima na njihovoj podršci.

1. UVOD 1
1.1 Epidemiologija 2
1.2. Etiologija 3
1.3. Rizični čimbenici 3
1.3.1. Pušenje 3
1.3.2. Naljedne sklonosti 4
1.3.3. Ostali rizični čimbenici 4
1.4. Patohistologija karcinoma pluća 5
1.5. Molekularna biologija nesitnostaničnog karcinoma pluća 6
1.6. Klinička slika 7
1.7. Dijagnostički postupci 8
1.8. Određivanje stupnja proširenosti bolesti 9
1.9. Liječenje nesitnostaničnog karcinoma 13
1.9.1. Liječenje pacijenata sa stadijem I, II i IIIA 13
1.9.2. Liječenje pacijenata sa stadijem IIIB 14
1.9.3. Konkomitantna kemoradioterapija u liječenju raka pluća 15
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 17
3. PACIJENTI I METODE 19
3.1. Pacijenti 20
3.2. Prikupljeni podatci 21
3.3. Statistički postupci 21
4. REZULTATI 22
4.1. Učinkovitost liječenja 26
4.2. Podnošljivost liječenja 29
5. RASPRAVA 31
6. ZAKLJUČAK 37
7. POPIS CITIRANE LITERATURE 39
8. SAŽETAK 47
9. SUMMARY 49
10. ŽIVOTOPIS 51

1. UVOD

1.1 Epidemiologija

Na internacionaloj razini rak postaje sve značajniji javnozdravstveni i socioekonomski problem. U svijetu je u 2018. godini zabilježeno 18 078 957 novooboljelih od malignih bolesti. Od svih malignoma, karcinom pluća najčešći je uzročnik smrti, i čini 11,6 % svih novodijagnosticiranih slučajeva. Broj smrtnih slučajeva od raka pluća u 2018. godini iznosio je 1 761 007 (19,9 % ukupnog broja). Rizik oboljevanja do 75. godine za muškarce iznosi 20 %, a za žene 18 % (1). Smrtnost od karcinoma pluća tijekom proteklih desetljeća drastično je rasla u oba spola sve do 1991. godine kada se pojavljuje blagi pad za muškarce, a od 2000. i za žene. Zbog promjene kulture pušenja sa sve većim porastom broja žena koje puše od 2011. do 2015. stopa smrtnosti karcinoma pluća smanjuje se za 3 % godišnje za muškarce, a 1,5 % za žene (2).

Rak je iza bolesti kardiovaskularnog sustava najznačajniji uzrok smrti u Hrvatskoj. U 2015. godini incidencija zloćudnih bolesti iznosila je 535,3/100 000. Stopa mortaliteta bila je 333,3/100 000, a smrtnost muškaraca je veća i u odnosu na žene iznosila je 57:43 (3). Ukupan broj novodijagnosticiranih slučajeva karcinoma pluća se od 2001. do 2015. godine smanjio za 15 %, no unatoč tome u 2012. godini Hrvatska se s incidencijom karcinoma pluća od 34,3/100 000 nalazila među 20 zemalja svijeta s najvišom incidencijom (4, 5). Prema najnovijim podatcima u Hrvatskoj se karcinom pluća nalazi na prvom mjestu po incidenciji i mortalitetu u muškaraca, a u žena na četvrtom mjestu po incidenciji, a trećem po mortalitetu (6).

Karcinomi pluća dijele se na dvije skupine: nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer – NSCLC)* i malih stanica (engl. *small cell lung cancer – SCLC*), prvenstveno zbog različite kliničke prezentacije i terapijskog pristupa. Karcinomi nemalih stanica čine otprilike 85 % svih karcinoma pluća s petogodišnjim preživljenjem od samo 15 % (7,8). Incidencija karcinoma pluća dosegnula je vrhunac u razvijenim zemljama poput Amerike i Zapadne Europe, dok je u zemljama u razvoju, kao što je Kina, još uvijek u porastu (9*). S*manjenjem broja aktivnih pušača u razvijenim zemljama svijeta, karcinom nemalih stanica sada ima najveću pojavnost među bivšim pušačima (10).

1.2. Etiologija

Karcinom pluća nastaje kada se određeni broj stanica plućnog tkiva uslijed mutacija gena nekontrolirano dijeli. Kada se nakupi dovoljan broj mutacija u regijama gena odgovornih za kontrolu staničnog rasta i diobe, te regijama odgovornim za kontrolu mehanizama popravaka oštećene DNA nastaje nekontrolirana proliferacija stanica koja formira tumor. Genetske mutacije koje dovode do karcinoma pluća većinom su stečene i nazivamo ih somatskim. Najčešće somatske mutacije u karcinomu pluća nemalih stanica (NSCLC) nastaju u genima koji kodiraju receptor za epidermalni čimbenik rasta, EGFR (engl. *Epidermal growth factor receptor*), KRAS (engl. *Kirsten rat sarcoma*) ili se radi o fuzijama gena ALK (engl. *Anaplastic lymphoma kinase*) s EML-4 (engl. *Echinoderm microtubule-associated protein-like 4*). Navedeni geni kodiraju transmembranske proteine koji sudjeluju u putevima stanične signalizacije, a njihova pretjerana aktivacija uslijed mutacije dovodi do proliferacije. Okolišni čimbenici i navike koje izlažu pojedinca kancerogenim tvarima identificirani su kao jedan od glavnih faktora koji pridonose većoj učestalosti somatskih mutacija (11, 12).

1.3. Rizični čimbenici

1.3.1. Pušenje

U 1920-im godinama, za razliku od danas, karcinom pluća činio je samo 1 % svih tumora u Sjedinjenim Američkim Državama. Incidencija karcinoma pluća rasla je disproporcionalno prema porastu incidencije svih ostalih tumora, a proporcionalno porastu broja pušača (14). Konzumacija duhanskih proizvoda dokazano je najvažniji rizični čimbenik za nastanak karcinoma pluća (15). Prvi znanstveni dokaz štetnosti konzumacije duhanskih proizvoda potječe iz 1938. godine kada je Pear u svojoj studiji o dugovječnosti povezao pušenje sa smanjenim očekivanim životnim vijekom (16). Katran, koji preostaje nakon što se iz duhanskog dima izdvoji nikotin i voda dokazano je kancerogen (17). U dimu cigareta nalazi se više od 4000 kemijskih spojeva od kojih su mnogi kancerogeni. Dokazano je 50 karcinogena, a od posebne važnosti su: policiklički ugljikovodici, benzen, arsen, krom, bizmut i nitrozamini koji postaju karcinogeni tek metaboličkom aktivacijom, a uz lokalno djelovanje imaju i sistemsko (18, 19).

1.3.2. Naljedne sklonosti

Osobe koje u prvom koljenu imaju nekog tko je obolio od karcinoma pluća imaju 1,88 puta veću šansu za obolijevanje od raka pluća, od ostatka populacije (20). Povećan rizik oboljevanja imaju nosioci T790M mutacije u EGFR genu, koja je pronađena u obiteljima s multiplim slučajevima nesitnostaničnog karcinoma pluća. Studijama cijelokupnog genoma utvrđeni su geni koji povećavaju rizik od obolijevanja na regijama kromosoma 5p15.33, 6p21, 15q24, 6q23, i 13q31.3 (21). Geni koji se nalaze na tim regijama kodiraju enzime koji sudjeluju u metabolizmu nikotina i spojeva koji se nalaze u dimu. Heterozigoti za mutaciju na kromosomu 15 imaju 30 % veću šansu za oboljenje, a homozigoti 70 % do 80 %. Navedena genska regija odgovorna je za kodiranje podjedinica nikotinskog receptora (22). Potrebna su daljnja istraživanja utjecaja polimorfizama gena odgovornih za kodiranje enzima koji metaboliziraju karcinogene i kontroliraju njihovu apsoprciju i izlučivanje, budući da su dosadašnji rezultati kontradiktorni (23).

1.3.3. Ostali rizični čimbenici

Radon je inertni plin koji nastaje radioaktivnim raspadom radija. Radon i njegovi raspadni produkti čine najveći dio okolišnog zračenja. Radon se smatra drugim najvažnijim rizičnim čimbenikom za razvoj raka pluća, odmah iza duhanskog dima. Karcinogenost radona prvo je zapažena u rudara (24, 25). Za opću populaciju značaj radona je u njegovoj proširenosti u zemlji i građevinskom materijalu što dovodi do njegovog nakupljanja u zatvorenim prostorima koji se ne provjetravaju često (26, 27).

Dugotrajno izlaganje zraku onečišćenom ispušnim plinovima automobila, tvornica i industrijskim spaljivanjem otpada, dokazano povećava rizik za razvoj karcinoma pluća (28). Više od 50 % oboljelih od karcinoma pluća potječe iz urbanih sredina u kojima je zrak zagađeniji nego u ruralnim (29). Karcinogeni koji nastaju izgaranjem fosilnih goriva slični su onima iz dima cigareta, kao što su: policiklički aromatski ugljikovodici, arsen, nikal i krom (30).

Azbestoza koja nastaje kao posljedica izlaganje azbestu već je duže vrijeme poznat karcinogen koji pospješuje nastanak mezotelioma i karcinoma pluća. Uz azbest postoji još nekoliko karcinogenih suspstanci kojima se ljudi izlažu profesionalno ali i u svakodnevnom životu. Najčešće su to aluminijske soli prisutne u industriji aluminija ali i u potisnim dezodoransima, zatim kadmij, berilij, arsen itd. (31).

1.4. Patohistologija karcinoma pluća

Tumori pluća dijele se prema poslijednjoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2015. godine u pet velikih skupina:

- Epitelni tumori
- Mezenhimalni tumori
- Limfohistiocitni tumori
- Tumori ektopičnih tkiva
- Metastatski tumori.

Najveći broj dijagnosticiranih tumora pluća čine epitelni tumori koji se dijele na više podtipova što prikazuje Tablica 1. Najčešći podtipovi epitelnih tumora pluća su adenokarcinom (40 - 50 % slučajeva), čija je incidencija u porastu, i planocelularni karcinom u 20-30 % slučajeva (32, 33, 34). Nesitnostanični karcinom čini 80 - 85 % svih karcinoma pluća, a obuhvaća epitelne tumore, adenokarcinom, planocelularni karcinom, te neuroendokrine tumore (sarkomatoidni karcinom i karcinom velikih stanica) (33). Ostatak čine sitnostanični karcinomi koji pripadaju skupini neuroendokrinih tumora i zahtjevaju poseban terapijski pristup.

Tablica 1. Klasifikacija epitelnih tumora pluća Svjetske zdravstvene organizacije

Adenokarcinomi	Planocelularni karcinom
Leptični	Keratinizirajući
Acinarni	Nekeratinizirajući
Papilarni	Bazaloidni
Mikropapilarni	Planocelularni karcinom in situ
Solidni	Neuroendokrini tumori
Invazivni mucinozni	Karcinom malih stanica
Koloidni	Velikostanični neuroendokrini tumor
Fetalni	Veliko stanični karcinom
Minimalno invazivni	Karcinoid
Atipična adenomatioidna hiperplazija	Adenoskvamozni karcinom
Adenokarcinom in situ	Sarkomatoidni karcinom
	Neklasificirani karcinomi

Za preciznije određivanje histološkog podtipa karcinoma pluća koriste se imunohistokemijske metode. Precizna histološka klasifikacija nesitnostaničnih karcinoma korisna je u predviđanju vremena bez progresije bolesti, odgovora na terapiju te toksičnosti i nuspojava specifičnih lijekova (35). Imunohistokemija je metoda lokaliziranja antigena u tkivima uz pomoć svjetlosnog mikroskopa i za antigen specifičnog antitijela (36). U slučaju nedovoljno diferenciranih adenokarcinoma i planocelularnih karcinoma, pozitivan nalaz jednog od antigena karakterističnih za adenokarcinom (TTF1, napsin A) ili planocelularni karcinom (p40, p63, citokeratin 5/6) dostatan je za potvrdu dijagnoze. Tumori koji nemaju morfologiju planocelularnog karcinoma, a imaju koekspresiju p63 i TTF1 antigena klasificiraju se kao adenokarcinomi. TTF1 (thyroid transcription factor 1) je transkripcijski protein iz skupine Nkx2 gena, a izražena je u epitelnim stanicama plućnog i tiroidnog tkiva. Plućne metastaze adenokarcinoma drugih sijela uvijek su negativne na TTF1 protein osim ako su potekle iz malignoma štitne žljezde. Napsin A je aspartamska proteinaza koja se nalazi u pneumocitima tipa II i u distalnim i proksimalnim bubrežnim tubulima, a eksprimirana je u više od 80 % adenokarcinoma pluća. U slučajevima upitne neuroendokrine diferencijacije karcinoma pluća za potvrdu dijagnoze koriste se antitijela na NCAM (CD56), kromogranin i sinaptofizin (37 - 39). Poštedno korištenje materijala u patohistološkoj dijagnostici nužno je za očuvanje bioptiranog tkiva za molekularna testiranja pri dobivanju malog uzorka tkiva minimalno invazivnim metodama.

1.5. Molekularna biologija nesitnostaničnog karcinoma pluća

Molekularna testiranja nesitnostaničnog karcinoma važna su za probir pacijenata koje možemo liječiti ciljanom terapijom. Pacijenti s pozitivnom mutacijom u genu za epidermalni čimbenik rasta (EGFR, *engl. epidermal growth factor receptor*) imaju bolju prognozu zbog mogućnosti terapije tirozin - kinaznim inhibitorima. Direktno sekvencioniranje smatra se zlatnim standardom u analizi EGFR mutacija. Uzorci za testiranje uzimaju se iz parafinskih ili formalinskih blokova. Direktno sekvncioniranje osim za EGFR mutaciju koristi se i za detekciju KRAS (engl. *Kirsten rat sarcoma)*, BRAF (engl. *B-raf)* i HER2 (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*) mutacija (40).

Od otkrića transformiranih fuzijskih gena ALK (engl. *Anaplastic lymphoma kinase*) i EML4 (engl. *Echinoderm microtubule-associated protein-like 4*) u 2007. godini, broj fuzijskih gena za koje postoji specifična ciljana terapija je u porastu (41). Krizotinib je tirozin kinazni inhibitor prve generacije za ALK fuzijski gen.

Fuzijski geni ALK, ROS1, RET i NTRK1 pojavljuju se češće u pacijenata koji su mlađe životne dobi, imaju adenokarcinom i nikada nisu pušili ili su bili blagi pušači, dok je FGFR fuzijski gen češći u pušača (42). Flourescentna in situ hibridizacija (FISH) standardna je metoda za detekciju fuzijskih gena, a uz nju još se koriste imunihistokemija, reverzna transkpricija PCR-om (engl. *polymerase chain reaction*) i sekvencioniranje nove generacije (NGS - engl. *next generation sequencing*) (43).

1.6. Klinička slika

Simptomi i znakovi karcinoma pluća ovise o njegovoj lokalizaciji, histološkom tipu i stupnju proširenosti. Karcinom pluća klinički se manifestira u uznapredovalom stadiju bolesti. Nespecifični simptomi uznapredovale bolesti nesitnostaničnog karcinoma u 80 % slučajeva uključuju umor i slabost. Probirni testovi, osim niskodoznog CT-a (low dose CT), za karcinome pluća nisu se pokazali uspješnim pa se u asimptomaskoj fazi tumor može otkriti jedino kao slučajan nalaz na CT-u ili u sklopu probira niskodoznim CT-om. Karcinom pluća u 40 % slučajeva prvo se prezentira dugotrajnim kašljanjem (dulje od 3 tjedna). Iskašljavanje krvi (hemoptiza) specifičniji je znak karcinoma pluća. Tumori smješteni centralno u velikim dišnim putevima prezentiraju se respiratornim simptomima (kašalj, zvižduci, hemoptiza), a periferno smješteni tumori znakovima invazije torakalne stijenke. Tumori koji se nalaze u apikalnom dijelu pluća svojim rastom mogu uzrokovati Pancoastov sindrom i Hornerov sindrom, a širenjem u medijastinum sindrom gornje šuplje vene, promuklost u slučaju zahvaćanja povratnog živca i opstrukciju jednjaka s posljedičnom disfagijom.

Paraneoplastični sindrom javlja se u 10 % pacijenata oboljelih od karcinoma pluća. Sindrom čini skupina kliničkih promećaja koji nisu izravno povezani s tumorom ni s fizikalnim učincima mase tumora ili njegovih metastaza. Paraneoplastični sindrom nastaje križnom imunološkom reakcijom na tumorske stanice, ali i kada tumor luči funkcionalne peptide ili hormone. U karcinomu pluća paraneoplastični sindrom najčešće se manifestira u dva oblika, kao humoralna hiperkalcemija u planocelularnom karcinom i kao sindrom neprimjerenog lučenja ADH (antidiuretskog hormona) u sitnostaničnom karcinomu. Uz ova dva oblika paraneoplastični sindrom se može manifestirati kao Cushingov sindrom, hipoglikemija, karcinoidni sindrom, mononeuritis multipleks, encefalomijelitis, nefrotski sindrom, hipertrofična osteoartropatija, glomerulonefritis, anemija, vaskulitis itd. (44).

1.7. Dijagnostički postupci

Zbog duge asimptomatske faze i vrlo nespecifične kliničke slike, dijagnoza karcinoma pluća rijetko se postavlja u ranim stadijima bolesti. Pacijenti oboljeli od sitnostaničnog karcinoma u 61 % do 82 % slučajeva u trenutku dijagnoze već imaju metastatsku bolest dok pacijenti s nesitnostaničnim karcinomom u trenutuku dijagnoze metastasku bolest imaju u 50 % slučajeva (45). Detaljna anamneza i fizikalni pregled još uvijek su temelj dobre dijagnostičke obrade. U osobnoj anamnezi važno se osvrnuti na navike kao što su pušenje ili profesionalnu izloženost karcinogenima, a iz obiteljske anamneze važan podatak nam čine drugi oboljeli članovi obitelji. Palpacija limfnih čvorova vrata pomaže u postavljanju sumnje na metastasku bolest. Ako nakon završenog pregleda postoji sumnja da pacijent boluje od karcinoma pluća treba obavezno napraviti sumacijsku snimku torakalnih organa u antero – posteriornoj i latero – lateralnoj projekciji. Na rendgenskim snimkama tumor će se prikazati kao periferno zasjenjenje, centralna opstrukcija ili izljev. Negativni nalaz rendgena ne isključuje dijagnozu jer u 80 % slučajeva ne prikazuje postojeći tumor. Zbog toga gotovo uvijek treba napraviti CT torakalne regije ali i abdomena zbog isključenja trbušnih presadnica (nadbubrežne žlijezde, jetra kao česta sijela) (46).

Temelj postavljanja kliničke dijagnoze je CT pluća, ali nije pouzdan za procjenu stadija “N” čak ni u slučajevima limfnih čvorova većih od 1 cm koji često patohistološki budu dokazani kao benigni. Pacijentima koji su kandidati za operacijsko liječenje, agresivnu lokalnu terapiju, kao što je konkomitantna kemoradioterapija ili onima u kojih konvencionalnom obradom postoji sumnja na oligometastatsku bolest prije konačne odluke o liječenju treba napraviti FDG-PET CT (fluorodeoxyglucose positron emission tomography) kako bi im se precizno odredio i “N” ali i “M “stadij (47). Konačna dijagnoza postavlja se tek patohistološkom ili citološkom obradom.

Najčešća metoda dobivanja patohistološkog uzorka je transbronhalna biopsija za vrijeme bronoskopije. Bronhoskopija se može raditi sa sedacijom ili bez, vrlo je sigurna i u kombinaciji s endoskopskim bronhalnim ultrazvukom može potvrditi prisutnost tumorskog tkiva u medijastinalnim limfnim čvorovima i tako smanjiti potrebu za medijastinoskopijom/torakoskopijom (48). U slučajevima kada nemamo bronhoskopski vidljivu tumorsku leziju lavažom bronha možemo citološki dokazati prisutnost tumorskih stanica. Citološka obrada sputuma je brza, jednostavna i vrlo jeftina metoda dokazivanja prisutnosti malignih stanica. Uzorak sputuma se uzima spontano ili inducira hipertoničnim otopinama i smatramo ga reprezentativnim ako u njemu nalazimo alveolarne makrofage i

epitelne stanice bronha. Osjetljivost metode je 65 %, a povećava se s brojem uzetih uzoraka, te ukoliko se radi o centralno smještenom tumoru, planocelularnog histološkog podtipa.

Perkutana biopsija iglom vođena CT-om je vrlo precizna metoda uzimanja uzorka čija uspješnost i za tvorbe manje od 1 cm prelazi 95 %. Osim za uzimanje patohistološkog uzorka perkutana biopsija koristiti se za isključenje ili potvrdu suspektnih metastatskih lezija na nabubrežnim žljezdama ili jetri. U slučajevima s pleuralnim izljevom u dijagnostičke svrhe koristi se perkutana torakocenteza i citološka analiza izljeva.

Pacijenatima u kojih prethodno navedenim metodama nismo uspjeli doći do adekvatnog tkiva za patohistološku ili citološku dijagnostiku, povremeno uzorak tumora uzimamo i kirurški, idealno minimalno invazivnim zahvatom kao što je potpomognuta torakoskopska operacija, skraćeno VATS (video-assisted thoracoscopic surgery). Manje od 5 % pacijenata oboljelih od karcinoma pluća treba za potvrdu dijagnoze otvorenu biopsiju eksplorativnom torakotomijom. Većinom su to slučajevi u kojima je tumor malih dimenzija, ne nalazi se endoluminalno i prekriven je velikim upalnim infiltratom što onemogućava torakoskopiju (46).

1.8. Određivanje stupnja proširenosti bolesti

Određivanje točnog stupnja proširenosti bolest odnosno "staging" u nesitnostaničnom karcinomu pluća temeljni je korak u odabiru terapije i predviđanju prognoze. Stupanj proširenosti bolesti određuje se pomoću modernih slikovnih metoda - kompjuterizirane tomografije, CT-a i pozitronske emisijske tomografije u kombinaciji s CT-om, kojima naravno prethodi opći fizikalni pregled, laboratorijska obrada krvi i bronhoskopija. Ukoliko je pacijent kandidat za operativni zahvat nužno je napraviti procjenu zahvaćenosti medijastinalnih limfnih čvorova punkcijom pod kontrolom endoskopskog ultrazvuka ili medijastinoskopijom. Također, u procjeni udaljene diseminacije bolesti često se radi potvrda citološkom punkcijom ili biopsijom zahvaćenih sijela. Američka komisija za rak, AJCC (engl. *American Joint Committiee on Cancer*) prihvatila je TNM klasifikaciju kao temelj za stupnjevanje proširenosti nesitnostaničnog karcinoma pluća. Slovo "T" u akronimu predstavlja veličinu tumora (tablica 2), "N" opisuje zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova, a "M" prisutnost ili odsutnost udaljenih i kontralateralnih metastaza (tablica 3). Tablica 4 prikazuje raspodjelu stadija, I - IV, raka pluća temeljenu na T, N i M kategorijama (49, 50).

Tablica 2. Definicija "T" u TNM klasifikaciji

T	Primarni tumor
TX	Primarni tumor ne može se odrediti, tumorske stanice dokazane citologijom ali se ne mogu prikazati slikovnim metodama
T0	Nema dokaza primarnog tumora
Tis	Karcinom in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm koji ne zahvaća glavne bronhe
T2	Tumor > 3 cm ≤ 7 cm ili tumor koji zahvaća glavni bronh ali ne i karinu ili tumor koji zahvaća visceralnu pleuru ili je povezan s atelektazom
T2a	Tumor > 3 cm ali ≤ 5 cm
T2b	Tumor > 5 cm ali ≤ 7 cm
T3	Tumor > 7 cm ili tumor koji zahvaća bilo što od navedenog: parijetalnu pleuru, zid prsnog koša, dijafragmu, frenični živac, pleuru medijastinuma, parijetalni list perikarda, tumor unutar 2 cm od karine
T4	Tumor bilo koje veličine koji zahvaća medijastinum i/ili srce i/ili velike krvne žile i/ili povratnu granu freničnog živca i/ili jednjak i/ili traheju, tumor uz koji postoji još odvojenih tumorskih čvorova u ipsilatelarnom plućnom krilu

Tablica 3. Definicija "N" i "M" u TNM klasifikaciji

N	**Regionalni limfni čvorovi**
Nx	Regionalni limfni čvorovi ne mogu se procijeniti
N0	Tumor ne zahvaća limfne čvorova
N1	Metastaze u ipsilateralne peribronhalne i/ili ipsilateralne hilarne i intrapulmonalne limfne čvorove
N2	Metastaze u ipsilateralne medijastinalne limfne čvorova
N3	Metastaze u kontralateralne limfne čvorova
M	**Udaljene metastaze**
MX	Udaljene metastaze ne mogu se odrediti
M0	Nema udaljenih metastaza
M1	Udaljene metastaze prisutne
M1a	Posebni čvorovi u kontralateralnom režnju ili nalaz pleuralnih ili perikardijalnih čvorova ili perikardijalni maligni izljev ili pleuralni maligni izljev
M1b	Jedna ekstratorakalna metastaza
M1c	Multiple ekstratorakalne metastaze

Tablica 4. AJCC stadiji nesitnostaničnog karcinoma prema TNM klasifikaciji

Stadij	**T**	**N**	**M**
0	Tis	N0	M0
IA1	T1mi	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Bilo koji T	Bilo koji N	M1a
	Bilo koji T	Bilo koji N	M1b
IVB	Bilo koji T	Bilo koji N	M1c

1.9. Liječenje nesitnostaničnog karcinoma

Incijalno liječenje ovisi o karakteristikama samog tumora, kao što su stadij bolesti, histološki tip tumora, molekularni biljezi, i osobitostima pacijenata kao što su opće stanje, prateće bolesti, i ne manje važno želje pacijenata. Odluka o liječenju donosi se na multidisciplinarnom timu, kojeg bi trebali činiti barem specijalist torakalne kirurgije, onkologije i radioterapije, pulmologije, patologije i radiologije, svi s užim područjem interesa torakalne onkologije (50).

1.9.1. Liječenje pacijenata sa stadijem I, II i IIIA

Pacijenti stadija I i II bolesti, tj. onom koja nije lokalno uznapredovala (T1 i T2) sa ili bez lokalno zahvaćenih limfnih čvorova (N1) kandidati su za kirušku resekciju tumora s disekcijom medijastinalnih limfnih čvorova, ukoliko njihovo opće stanje i komorbiditeti to dopuštaju. U slučaju pronalaska pozitivnih medijastinalnih limfnih čvorova tijekom medijastinoskopije odustaje se od daljnjeg operativnog zahvata, te se ta skupina pacijenata liječi primarnom konkomitantnom kemoradioterapijom ukoliko je isključena udaljena diseminacija bolesti. Pacijenti koji su neoperabilni zbog komorbiditeta ili ne prihvaćaju operaciju, a imaju rani stadij bolesti, liječe se primarnom radioterapijom (51).

Pacijenti s kliničkim stadijem IIB (T3N0) i IIIA liječe se operacijom, radioterapijom ili kemoterapijom temeljem odluke multdisciplinarnog tima. Za podskupinu pacijenata stadija IIB (T3N0) i stadija IIIA (T4N0 i T4N1) opcije liječenju ovise o lokaciji tumora i procjeni torakalnog kirurga o resektabilnosti tumora. Kiruška resekcija je terapija izbora za tumore stadija IIIA (T3-4, N0-1) koji zahvaćaju torakalnu stijenku, proksimalne dišne puteve ili medijastinu, ukoliko su resektabilni prema mišljenju torakalnog kirurga. Operacija se nije pokazala kao uspješna terapijska opcija osim u slučaju T4N0 tumora sa satelitskim čvorovima unutar istog lobusa ili tumora koji zahvaćaju karinu. Liječenje metastatske bolesti ovisi o stupnju diseminacije. Pacijenti s plućnom presadnicama bez ekstratorakalne diseminacije mogu biti kandidati za operacija u slučaju resektabilne bolesti (N0 i N1) kao i pacijenti s ekstratorakalnom solitarnom presadnicom. Ostali pacijenti s presadnicama liječe se sistemskom terapijom. Kod potvrđenog zahvaćanja kontralateralnih medijastinalnih limfnih čvorova (N3), kirurški zahvat nije terapijska opcija. Adjuvantna kemoterapija primjenjuje se u slučaju potpune resekcije tumora (T2N0, T3N0 - 1, T4N0 - 1), a u slučajevima s pozitivnim resekcijskim rubom primjenjuje se adjuvantna konkomitantna kemoradioterapija. Prije

operacije može se primjeniti neoadjuvantna kemoterapija ili konkomitantna kemoradioterapija. Neresektabilni tumori (T4N0 i T4N1) liječe se primarnom konkomitantom kemoradioterapijom. Od 2018. standard je i primjena konsolidacijske imunoterapije anti PD-L1 protutijelom, durvalumabom, u pacijenata sa stabilnom bolešću ili odgovorom na primijenjenu konkomitantnu kemoradioterapiju. U Sjedinjenim Američkim Državama durvalumab je indiciran neovisno o tumorskoj ekpresiji PD-L1, a u Europi je lijek registriran samo za primjenu u pacijenata čiji tumori izražavaju PD-L1 u > 1% tumorskih stanica (50). Konsolidacijska kemoterapija (dva ciklusa) je opcija za pacijente koji nemaju dostupnu konsolidacijsku imunoterapiju, iako nije dokazana jasna dobit ovakvog pristupa na ukupno preživljenje (52). Pancoast tumor (T3N0 i T3N1) liječi se neoadjuvantnom konkomitantnom kemoradioterapijom nakon koje slijedi operativni zahvat, ukoliko je moguć, i adjuvantna kemoterapija. Neresekatabilni Pancoastov tumor (T4N0 i T4N1) liječi se primarnom konkomitantom kemoradioterapijom, sa ili bez konsolidacijske terapije. Neresektabilni tumori stadija III liječe se primarnom konkomitantom kemoradioterapijom s konsolidacijskom imunoterapijom durvalumabom (53).

1.9.2. Liječenje pacijenata sa stadijem IIIB

Stadij IIIB obuhvaća pacijente s T1 - T2, N3 tumorima, te pacijente s T3 - T4, N2 tumorima. Liječenje nesitnostaničnog karcinoma koji zahvaća ipsilateralne limfne čvorova (N2) temelji se na konkomitantnoj kemoradioterapiji. Kemoterapija se bazira na derivatima platine u kombinaciji s etopozidom ili paklitakselom.

Za pacijente sa zahvaćenim kontralateralnim limfnim čvorovima (N3) terapija izbora je kemoradioterapija. Za nesitnostaničnie karcinome koji izražavaju > 50 % PD-L1, primarna terapija može biti imunoterapija pembrolizumabom (54, 55). Kemoradioterapija ovisno o općem stanju pacijenta i njegovim komorbiditetima može biti sekvencijska ili konkomitantna. Konkomitantna kemoradioterapija ima statistički značajno veće petogodišnje preživljenjene u odnosu na sekvencijsku kemoradioterapiju (56). Petogodišnje preživljenje i nakon multimodalnog liječenja neresektabilnih nesitnostaničnih karcinoma stadija III iznosi samo 15 %. Preživljenje se poboljšava napretkom imunoterapije i primjenom durvalumaba u konsolidacijskoj terapiji (53).

1.9.3. Konkomitantna kemoradioterapija u liječenju raka pluća

Konkomitantna kemoradioterapija je izbor liječenja pacijenata sa stadijem bolesti IIIB, IIIC i dijela pacijenata sa stadijem IIIA, kao i selekcioniranih pacijenata s ranijim stadijima bolesti koji su medicinski inoperabilni. Sekevencijska kemoterapija i radioterapija ili sama radioterapija prihvatljive su opcije za pacijente koji nisu kandidati za konkomitantno liječenje (zbog općeg stanja, dobi, komorbiditeta, itd.). Tijekom zračenja ne savjetuju se prekidi u liječenju ili smanjenja doze uslijed akutne toksičnosti, već se za prevenciju istih od početka liječenja primjenjuje simptomatsko suportivna terapija. Akceleriranim frakcioniranjem mogu se postići bolji učinci, posebno u pacijenata koji nisu kandidiati za konkomitantnu kemoterapiju. Najčešće propisane konvencionalne doze za 3D konformalnu konkomitantnu radioterapiju su od 60 do 70 Gy (Grey) raspoređene u dnevne frakcije po 2 Gy. Minimalna preporučena doza je 60 Gy (51). Standardno frakcioniranje podrazumijeva zračenja tijekom radnih dana u tjednu (5 puta tjedno) s pauzom za vikend. Više doze zračenja (eskalacija doze) pokazale su produljenje preživljenja u usporednim nerandomiziranim studijama primarne radioterapije, sekvencijske i konkomitantne kemoradioterapije. Randomizirana studija Bradleya i suradnika iz 2015. godine je pokazala da 74 Gy zračenja aplicirano u frakcijama od 2 Gy zajedno s kemoterapijom nije bilo bolje od 60 Gy zajedno s kemoterapijom za pacijente s nesitnostaničnim rakom pluća stadija 3, a potencijalno može biti i štetno (57). Preporuča se zračenje samo zahvaćenih limfnih čvorova (engl. *involved field* zračenje), temeljem rezultata randomiziranih studija koje su pokazale poboljšanje preživljenja navedenom tehnikom naspram do tada korištenog elektivnog zračenja limfnih čvorova medijastinuma. Zračenje samo zahvaćenih limfnih čvorova podrazumijeva mogućnost isporuke većih doza zračenja (manje zahvaćeno polje zračenja), a povezuje se i s nižim rizikom izoliranog povrata bolesti u limfnim čvorovima u regijama koje nisu obuhvaćene zračenjem. Cilj zračenja je postići maksimalnu kontrolu bolesti uz ograničenje apsorbirane doze za okolno zdravo tkivo, što se pokušava postići modernim radioterapijskim simulacijskim tehnikama poput 4D konformalne simulacije, kao i modernijim načinima isporuke zračenja kao što su radioterapija snopom modulirajućeg intenziteta ili modulirajućeg volumena, slikovnim metodama vođenom radioterapijom, tehnikama kontroliranih pokreta (pri respiraciji) i protonskom terapijom zračenja. Navedene moderne radioterapijske tehnike liječenja, prema rezultatima nerandomiziranih studiji pokazale su produljenje ukupnog preživljenja uz nižu toksičnost, zbog čega se u svakodnevnoj kliničkoj praksi inzistira minimalno na korištenju 3D konformalnih tehnika zračenja u radioterapijske svrhe (51).

Kombinacije lijekova, cisplatin s etopozidom, cisplatin s vinblastinom i karboplatin s paklitakselom koristi se konkomitantno sa zračenjem neovisno o histološkom tipu tumora. Za sve tipove tumora osim planocelularnog karcinoma, mogu se koristiti i karboplatin ili cisplatin u kombinaciji s pemetreksedom. Za pacijente koji nisu sposobni tolerirati cisplatin zbog komorbiditeta mogu se koristiti protokoli bazirani na karboplatini u kombinaciji s drugim lijekovima (58, 59). Još uvijek ne postoji jedinstveni idealni kemoterapijski protokol čija se primjena savjetuje konkomitantno s radioterapijom. Protokoli s gemcitabinom su povezani s većom plućnom toksičnosti (60).

U Sjedinjenim Američkim Državama dva najčešće korištena protokola su kombinacija cisplatina s etopozidom i tjedni karboplatin s paklitakselom. Ova dva protokoli primjenjena zajedno s radioterapijom u dozama od 60 do 66 Gy uspoređena su u randomiziranoj kliničkoj studiji, a nakon 73 mjeseca praćenja ispitanici koji su primali cisplatin i etopozid imali su bolje trogodišnje preživljenje ali i veću stopu radijacijskog pneumonitisa. Ukupno preživljenje za cisplatin s etopozidom iznosilo je 23,3 mjeseca, a ukupno preživljenjem karboplatina s paklitakselom 20,7 mjeseci. Zbog male razlike u preživljenju, a većih nuspojava cisplatina s etopozidom oba kemoterapijska protokola se koristite ravnopravno, ali potrebne su daljnje studije (61).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Primarni cilj istraživanja je ispitati učinkovitost i sigurnost promjene konkomitantne kemoradioterapije kao primarne terapije u pacijenata s karcinomom pluća nemalih stanica stadija I – III liječenih u Klinici za onkologiju i radioterapiju u razdoblju od 2011. do 2018. godine. Učinkovitost liječenja će se izraziti kroz procjenu najboljeg radiološkog odgovora na liječenje prema RECIST (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) kriterijima, ukupnog preživljenja i preživljenja bez progresije bolesti, a sigurnost kroz analizu opažene akutne toksičnosti liječenja.

Sekundarni ciljevi istraživanja su usporedba različitih demografskih karakteristika bolesnika (spol), karakteristika same bolesti (histološki podtip, stadij bolesti) i parametara liječenja (ukupno trajanje liječenja, broj ordiniranih ciklusa kemoterapije, doza radioterapije) s ishodima liječenja kao što su ukupno preživljenje i preživljenje do progresije bolesti.

Hipoteza istraživanja je: ishodi liječenja bolesnika oboljelih od raka pluća nemalih stanica liječenih konkomitantnom kemoradioterapijom u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split, kao i akutna toksičnost navedenog liječenja, odgovaraju podacima iz svjetske literature.

3. PACIJENTI I METODE

3.1. Pacijenti

Ova retrospektivna studija je provedena na Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split, uz dopuštenje Etičkog povjerenstva navedene ustanove. Podatci su prikupljeni iz povijesti bolesti pacijenata oboljelih od nesitnostaničnog karcinoma pluća, liječenih trodimenzionalnom konformalnom radioterapijom (3DKRT) konkomitantno s kemoterapijom od početka primjene navedene tehnike zračenja u 2011. godini do kraja 2018. godine. Od ukupno 127 pacijenata liječenih konkomitantnom kemoradioterapijom iz studije su isključeni pacijenti koji su navedenu terapiju primili adjuvantno. Također su iz studije isključeni pacijenti koji su primili konsolidacijsku imunoterapiju durvalumabom ili su poslije terapije operirani (neoadjuvantno liječeni). Pacijenti uključeni u studiju primili su najmanje jedan ciklus kemoterapije konkomitantno s radioterapijom.

Svi pacijenti prezentirani su na multidisciplinarnom timu prije odluke o liječenju. Pacijenti su bili simulirani na CT simulatoru, a zračeni 3D tehnikom na linearnom akceleratoru (Linac, Elekta, Sweden) fotonima visokih energija (6 i 18 MV), 5 dana u tjednu izuzev vikenda i blagdana s dnevnom frakcijom od 2 Gy na dan do ukupne terapijske doze po izboru liječnika. Cilj su bile doze od 60 do 66 Gy koje su modificirane u odnosu na postignute doze tolerancije za organe od rizika, odnosno u tijeku liječenja prema toksičnosti terapije. Doze tolerancije za organe od rizika određene su prema smjernicama QUANTEC-a (62). Konkomitantno sa zračenjem aplicirala su se dva ciklusa kemoterapija po PE protokolu. PE protokol podrazumijeva davanje dva lijeka, cisplatina i etopozida intravenski paralelno uz premedikaciju i simptomatsku terapiju. Etopozid se uz intravensku primjenu može aplicirati i oralno. Postoje dva načina primjene PE protokola, trodnevni i petodnevni. Trodnevni protokol uključuje primjenu cisplatina u dozi od 60 – 80 mg/m^2 prvi dan ciklusa, te etopozida od 100 mg/m^2 prva tri dana ciklusa. Drugi ciklus se planira 21. dan od početak prvog ciklusa, ovisno o toksičnosti i podnošljivosti terapije. Petodnevni protokol uključuje primjenu cisplatina u dozi od 50 mg/m^2 prvi i 8. dan ciklusa, te etopozida od 50 mg/m^2 prvih 5 dana ciklusa. Drugi ciklus se planira 28. dan od početak prvog ciklusa, ovisno o toksičnosti i podnošljivosti liječenja. Konsolidacijska kemoterapija se ordinirala prema izboru istraživača, najčešće kao PE protokol, ili drugi prvolinijski protokol temeljen na platini

3.2. Prikupljeni podatci

Podatci o pacijentima koji su prikupljeni su uključivali osnovne informacije o pacijentima, mjesto i datum rođenja, ECOG (*engl. Eastern Cooperative Oncology Group*) status, datum dijagnosticiranja bolesti i dob u vrijeme dijagnoze (63). Prikupljeni su podatci o stadiju, gradusu, molekularnim biljezima i histološkom tipu tumora. Karakteristike liječenja koje su proučavane uključile su: broj ciklusa i vrstu primjenjene kemoterapije, trajanje radioterapije i ukupnu apliciranu dozu radioterapije, toksičnost terapije. Odgovor bolesti na liječenje je praćen RECIST (*engl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) sustavom koji definira odgovor na liječenje kroz veličinu ostatne bolesti vidljivu dijagnostičkim slikovnim metodama . Odgovor na terapiju je definiran kao kompletan odgovor (CR) odnosno potpuni nestanak tumora, parcijalni odgovor (PR), stabilna bolest (SD) ili progresija bolesti (PD) (64). Ukupno preživljenje (OS) se definiralo kao vrijeme od dijagnoze nesitnostaničnog karcinoma do smrti od tumora ili od nekog drugog uzroka. Preživljenje bez progresije (PFS) je vrijeme od dijagnoze nesitnostaničnog karcinoma do progresije bolesti, povratka bolesti i/ili smrti bolesnika. Analizirana je toksičnost liječenja zabilježena tijekom i do 2 mjeseca nakon kraja primarnog liječenju, tzv. akutna toksičnost, jer smo za taj period praćenja bolesnika imali potpunu medicinsku dokimentaciju. Stupnjevanje proširenosti bolesti određeno je prema TNM klasifikaciji 7. izdanja Američke radne skupine za rak (engl. *The American Joint Committee on Cancer*) (49). Stupanj toksičnosti liječenja procjenjivan je prema CTCAE kriterijima, v4.0 (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (65).

3.3. Statistički postupci

Podatci su obrađeni računalnim programom Excel 365 ProPlus (Microsoft Corp., Redmond, WA, SAD), a Kaplan – Meierova analiza ukupnog preživljenja (*engl. OS – overall survival*) i preživljenja bez progresije (*engl. PFS - progresion free survival*) obrađena je pomoću računalnog programa R (Foundation for Statistical Computing, Beč, Austrija). Statistička značajnost smatrana je pri P vrijednosti manjoj od 0,05. Glavne karakteristike pacijenata su opisane pomoću deskriptivne statistike, a međuovisnost inicijalnih karakteristika bolesnika (dob, spol, patohistološki tip tumora, gradus tumora, stadij bolesti) i ishoda istraživanja testirana je uporabom modela multivarijante Coxove regresije. Kaplan – Meierovom krivuljom su prikazani ukupno preživljenje (OS) i preživljenje bez progresije (PFS).

4. REZULTATI

U vremenu od 2011. do 2018. godine u Klinici za onkologiju i radioterapiju ukupno je konkomitantnom kemoradioterapijom liječeno 127 pacijenata s rakom pluća. Od toga je njih 8 liječeno neoadjuvantnom kemoradioterapijom s ciljem kasnijeg operacijskog zahvata, 83 primarnom konkomitantnom kemoradioterapijom kao vidom definitivnog onkološkog liječenja, a ostalih 43 su liječeni adjuvantno. Jedan pacijent nije imao operabilnu bolest nakon provedene neaodjuvantne terapije, te se nastavio liječiti radioterapijom do pune terapijske doze. U ovom radu ću prikazati rezultate primarnog liječenja (n=84). Svim pacijentima u dijagnostičkoj obradi napravljen je CT torakalne regije, a dvije trećine pacijenata imali su i CT abdominalne regije. Svi pacijenti (n=84) prezentirani su na multidisciplinarnom timu. Karakteristike predterapijske obrade pacijenata prikazane su u tablici 5. U tablici 6. prikazane su osnovne karakteristike pacijenata. Medijan dobi iznosio je 61 godinu. Većinu bolesnika činili su muškarci (75 %). Najčešći histološki tip tumora, zabilježen u 56 % pacijenata, bio je planocelularni karcinom. Vrijeme do početak liječenja kretalo se u rasponu od 7 do 138 dana, a medijan je iznosio 33 dana. U tablici 7 sumirani su podaci o primjenjenoj kemoterapiji, a u tablici 8 o primijenjenoj radioterapiji.

Tablica 5. Predterapijska obrada pacijenata

Postupak	**Napravljen (n, %)**
Prezentacija na timu	84 (100 %)
CT pluća	84 (100 %)
CT trbuha	65 (77 %)
MR glave	3 (3,6 %)
PET CT	39 (46,4 %)
Scintigrafija skeleta	7 (8,3 %)

CT – kompjutorizirana tomografija; MR – magnetska rezonanca;
PET – pozitronska emisijska tomografija

Tablica 6. Osnovne karakteristike pacijenata

Medijan i raspon dobi	61 (38-76) godina
Broj pacijenata	84
muškarci	63 (75 %)
žene	21 (25 %)
ECOG status	
0	31 (36,9 %)
1	36 (42,9 %)
2	3 (3,6 %)
nepoznat	14 (16,7 %)
Gradus	
1	6 (7,1 %)
2	4 (4,7 %)
3	5 (6 %)
nepoznat	69 (82,2 %)
Histologija	
Adenokarcinom	27 (32 %)
NSCLC pretežno adenokarcinom	1 (1,2 %)
Planocelularni karcinom	47 (56 %)
NSCLC NOS	7 (8,3 %)
Adenoskvamozni karcinom	1 (1,2 %)
Velikostanični karcinom	1 (1,2 %)
Stadij	
IA	1 (1,2 %)
IB	1 (1,2 %)
IIA	2 (2,4 %)
IIB	6 (7,1 %)
IIIA	35 (41, 7 %)
IIIB	33 (39,3 %)
IIIC	4 (4,7 %)
nepoznat	2 (2,4 %)

NSCLC – nesitnostanični karcinom; NOS – neodređene vrste

Tablica 7. Karakteristike primjenjene kemoterapije

Broj bolesnika liječenih KTRT⸸	84 (100 %)
Konkomitantni kemoterapijski protokol	
Petodnevni PE protokol	28 (33,3 %)
Trodnevni PE protokol	56 (66,6 %)
Ordinirana oba ciklusa	58 (69 %)
Broj bolesnika liječenih indukcijskom kemoterapijom	9 (10,7 %)
Indukcijski kemoterapijski protokoli	
PE protokol	8 (88,9 %)
CG protokol	1 (11,1 %)
Broj bolesnika liječenih konsolidacijskom kemoterapijom	44 (52,4 %)
Ukupan broj konsolidacijskih ciklusa	
nepoznat	2 (4,5 %)
1 ciklus	9 (20,4 %)
2 ciklusa	23 (52,3 %)
3 ciklusa	5 (11,4 %)
4 ciklusa	3 (6,8 %)
5 ciklusa	1 (2,3 %)
6 ciklusa	1 (2,3 %)
Medijan broja konsolidacijskih ciklusa	2
Protokoli primjenjene konsolidacijske terapije	
PE protokol	34
CG protokol	8
nepoznat†	2

⸸ - konkomitantna kemoradioterapija
† - liječeni u drugoj ustanovi

Tablica 8. Karakteristike primjenjene radioterapije

Raspon trajanja radioterapije	11 dana – 65 dana
Medijan trajanja radioterapije	42 dana
Raspon doze radioterapije	2000 cGy – 6600 cGy
Medijan doze radioterapije	5500 cGy
Udio bolesnika s primljenih ≥ 60 Gy	30 %

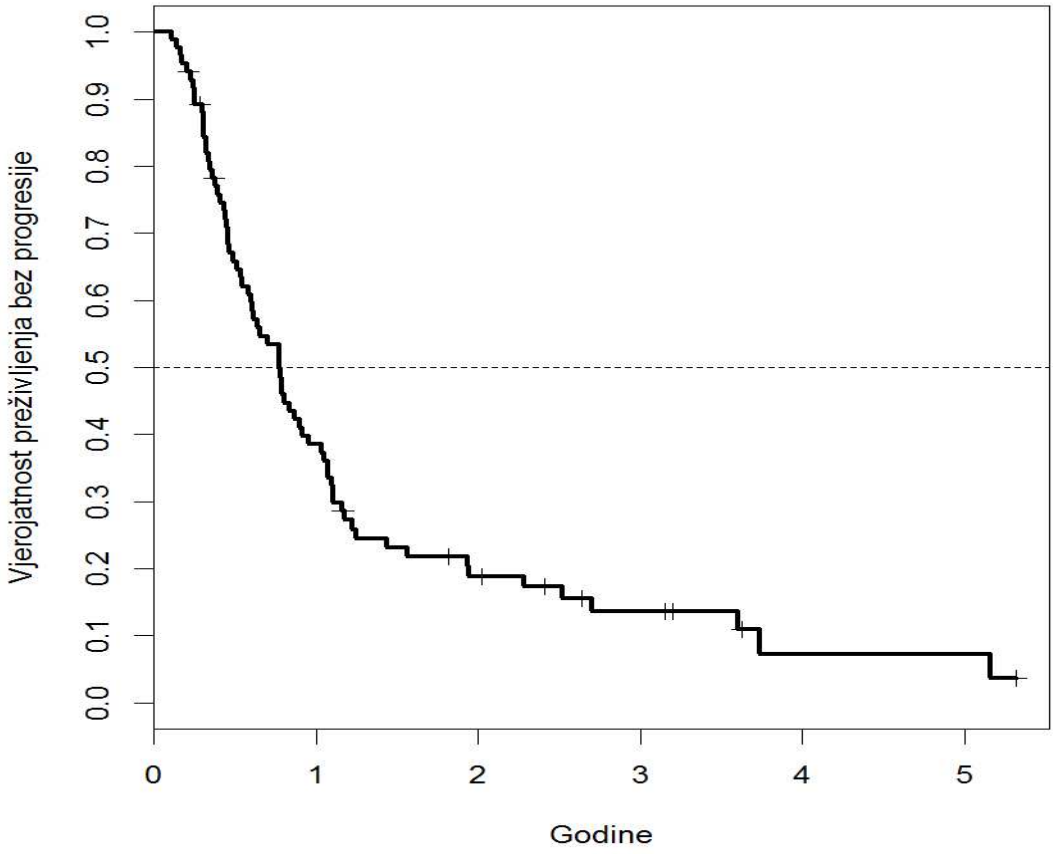
4.1. Učinkovitost liječenja

Medijan praćenja bolesnika iznosio je 15 mjeseci. U 69% pacijenata (n=58) postignuta je regresija bolesti nakon završetka konkomitantne kemoradioterapije (tablica 9). Medijan preživljenja bez progresije bolesti iznosio je 283 dana tj. 9 mjeseci, a procjena preživljenja bez progresije prikazana je na slici 1. Stope preživljenja bez progresije bolesti i ukupnog preživljenja prikazane su u tablici 10. Slika 2 prikazuje Kalpan- Mayerovu procjenu ukupnog preživljenja. Medijan ukupnog preživljenja iznosio je 17 mjeseci. Najčešće zabilježeno prvo sijelo progresije bolesti je bila lokalna (engl. *in field*) progresija, a ostala sijela navedena su u tablici 11. U tablicama 12 i 13 analizirali smo vrijeme do progresije bolesti i ukupno preživljenje ovisno o utjecaju slijedećih karakteristika pacijenata, tumora i primijenjenog liječenja: spolu (muškarci vs. žene), histološkom tipu (planocelularni vs. adenokarcinomi), stadiju bolesti (IIIA vs. IIIB), dozi radioterapije i broju primijenjenih ciklusa konkomitantne kemoterapije (1 vs. 2). Multivarijantna analiza je pokazala statistički značajnu povezanost doze radioterapije i s PFS-om i OS-om (viša doza duže preživljenje), a broj ciklusa konkomitantne kemoterapije s PFS-om (2 vs. 1 ciklus kemoterapije produljuju preživljenje).

Tablica 9. Odgovor na primarno liječenje

Odgovor na terapiju	**Broj pacijenata (n=84)**
Regresija‡	58 (69 %)
Stabilna bolest	2 (2,4 %)
Progresija	8 (9,5 %)
Smrt zbog toksičnosti liječenja	2 (2,4 %)
Smrt uzrokovana tumorom	2 (2,4 %)
Nije poznat odgovor na terapiju	6 (7,1 %)

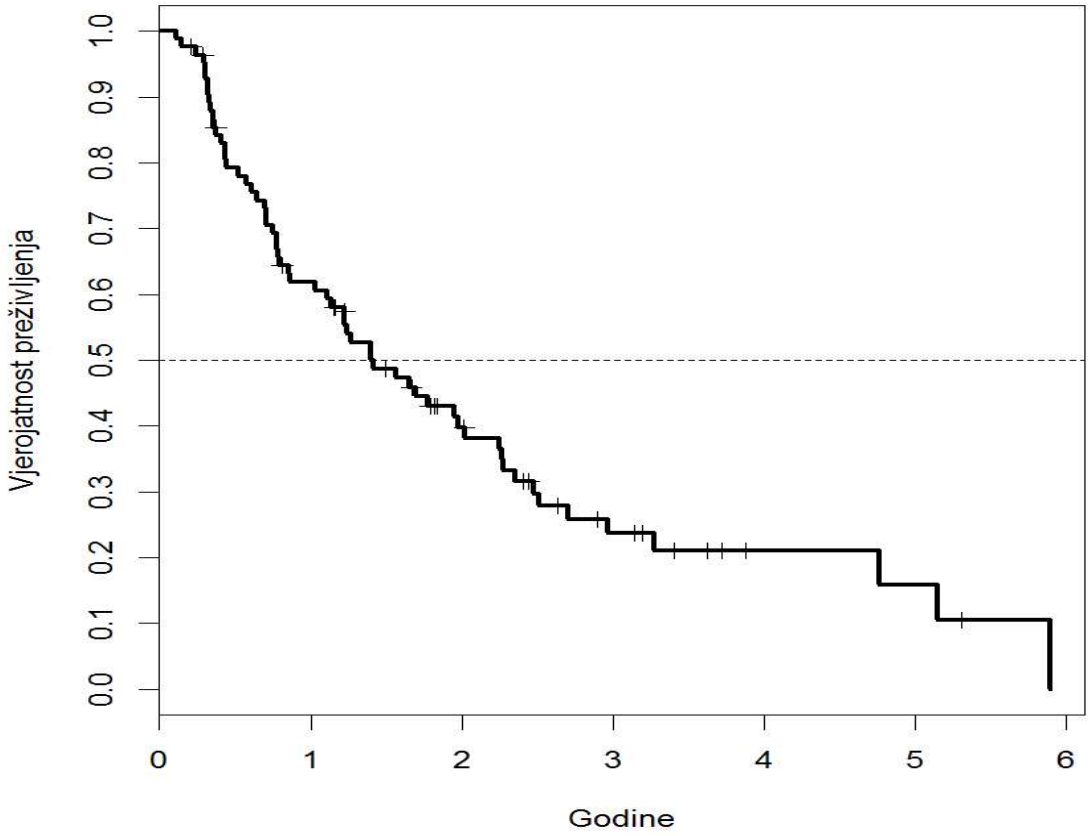
‡ - Zbroj parcijalnih i kompletnih regresija



Slika 1. Kaplan – Mayer krivulja preživljenja bez progresije bolesti

Tablica 10. Stope godišnjeg ukupnog preživljenja i preživljenja bez progresije

	Ukupno preživljenje (%)	**Preživljenje bez progresije (%)**
1-godišnja stopa	62%	38%
2-godišnja stopa	40%	19%
3-godišnja stopa	24%	14%



Slika 2. Kaplan – Mayer krivulja ukupnog preživljenja.

Tablica 11. Prvo mjesto progresije bolesti

Tip progresije bolesti	**Broj pacijenata (n=84)**
Lokalna⸸	28 (33,3 %)
Regionalna†	0
Udaljena‡	15 (17,9 %)
Lokalna i regionalna†	3 (3,6 %)
Lokalna i udaljena ⸸	3 (3,6 %)
Nije poznato mjesto progresije	24 (28,6 %)
Bez progresije	10 (12 %)

⸸ – progresija na mjestu tumora; † – progresija u regionalnim limfnim čvorovaima;
‡ – ektratorakalna progresija; †– progesija na mjestu tumora s progresijom u regionalnim limfnim čvorovima; ⸸ – progresija na mjestu tumora s ekstratorakalnom progresijom

Tablica 12. Rezultati multivarijantne analize za OS

	HR	**95% CI**	**P**
Doza radioterapije u Gy	0,9991	0,9988-0,9995	**<0,001**
Broj ciklusa konkomitantne kemoterapije (1 vs 2)	1,48	0,76-2,87	0,249
Spol (M vs Ž)	1,15	0,54-2,44	0,723
PHD (Adenokarcinom vs planocelularni)	1,18	0,63-2,24	0,601
Stadij (IIIA vs IIIB)	0,72	0,39-1,34	0,305

HR – omjer rizika (engl. *hazard ratio*); CI – interval pouzdanosti (engl. *confindence interval); P* – statistička značajnost izračunata Coxovom regresijskom analizom

Tablica 13. Rezultati multivarijatne analize za PFS

	HR	**95% CI**	**P**
Doza radioterapije u Gy	0,9994	0,999-0,9997	**0,001**
Broj ciklusa konkomitantne kemoterapije (1 vs 2)	2,49	1,35-4,6	**0,004**
Spol (M vs Ž)	0,62	0,32-1,19	0,149
PHD (Adenokarcinom vs planocelularni)	1,21	0,68-2,15	0,523
Stadij (IIIA vs IIIB)	0,75	0,43-1,31	0,314

HR – omjer rizika (engl. *hazard ratio*); CI – interval pouzdanosti (engl. *confindence interval); P* – statistička značajnost izračunata Coxovom regresijskom analizom

4.2. Podnošljivost liječenja

Liječenje je bilo relativno dobro podnošljivo. Najčešća akutna toksičnost je bila leukopenija koja je opisana u 65 % pacijenata. Radijacijski ezofagitis s pojavnošću od 39 % je najčešća zabilježena akutna toksičnost stupnja 1 i 2 prema CTCAE kriterijima, dok je najčešća toksičnost stupnja 3 i 4 neutropenija (38 % pacijenata). Od ukupnog broja ispitanika samo 4,8 % nije imalo zabilježen niti jedan oblik akutne toksičnosti. Tablica 14 prikazuje sve oblike akutne toksičnosti uzrokovane liječenjem. Dva pacijenta su preminula usljed toksičnosti uzrokovane terapijom. U prvom slučaju fatalna nuspojava je bila febrilna neutropenija s trombocitopenijom, a u drugom hemoptiza. Tijekom terapije od nepoznatih uzroka su preminula dva pacijenta, a unutar perioda od 30 dana od terapije također od nepoznatih uzroka preminula su još dva pacijenta.

Tablica 14. Vrsta i težina primjećene toksičnosti

Toksičnost	Svi stupnjevi	Stupanj 1 ili 2	Stupanj 3 ili 4
Leukopenija	55 (65,5 %)	24 (28,6 %)	31 (36,9%)
Neutropenija	39 (46,4 %)	7 (8,3 %)	32 (38%)
Anemija	10 (11,9 %)	9 (10,7 %)	1 (1,2%)
Trombocitopenija	16 (19 %)	12 (14,3 %)	4 (4,8%)
Radijacijski ezofagitis	36 (42,9 %)	33 (39,3 %)	3 (3,6%)
Stomatitis	3 (3,6 %)	2 (2,4 %)	1 (1,2%)
Mučnina	10 (11,9 %)	9 (10,7 %)	1 (1,2%)
Opstipacija	3 (3,6 %)	3 (3,6 %)	0
Proljev	4 (4,8 %)	4 (4,8 %)	0
Povraćanje	6 (7,1 %)	5 (6 %)	1 (1,2%)
Umor	7 (8,3 %)	6 (7,1 %)	1 (1,2%)
Radijacijski dermatitis	15 (17,9 %)	14 (16,7 %)	1 (1,2%)
Pneumonitis	2 (2,4 %)	2 (2,4 %)	0
Febrilitet	9 (10,7 %)	9 (10,7 %)	0
Pruritus	1 (1,2%)	1 (1,2 %)	0
Sinkopa	1 (1,2%)	1 (1,2 %)	0
Moždani udar	1 (1%)	0	1 (1,2%)
Alopecija	5 (6%)	5 (6 %)	0
Radijacijski medijastinitis	1 (1,2%)	0	1 (1,2%)
Hemoptiza	1 (1,2%)	1 (1,2 %)	0
Akutno bubrežno zatajenje	1 (1,2%)	1 (1,2 %)	0

5. RASPRAVA

Usporedbom incidencije i mortaliteta oboljelih od raka pluća u Republici Hrvatskoj sa zemljama u regiji, vidljivo je da Hrvatska pripada u zemlje s visokom učestalosti, pojavnosti i smrtnosti od ove bolesti (3). Incidencija se može povezati sa socijalno medicinskim pokazateljima, a mortalitet s parametrima poput dostupnosti dijagnostičkih pretraga, stadija bolesti pri dijagnozi, dostupnosti diferentnih metoda onkološkog liječenja od kirurško - onkoloških operativnih zahvata, sustavnog specifičnog onkološkog liječenja do radioterapijskog liječenja, te kvalitetne simptomatsko suportivne terapije. Na ishode liječenja može utjecati i količina sredstava izdvojenih iz državnog proračuna za zdravstveni sustava. Isto tako, poznato je da kvalitetno vođeni registri za rak i uvođenje multidisciplinarnih timova mogu povoljno utjecati na poboljšanje rezultata liječenja (66). Vodeći se navedenim, svi ispitanici u našem istraživanju bili su prezentirani na multidisciplinarnom timu prije odluke o liječenju. Na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split proveli smo retrospektivno istraživanje na 84 pacijenta oboljela od nesitnostaničnog raka pluća, liječena primarnom konkomitantnom kemoradioterapijom. U onkologiji se pri odabiru načina liječenja i evaluiranju ishoda oslanjamo na rezultate medicine temeljene na dokazima. Provođenje prospektivnih randomiziranih kliničkih studija faze III predstavlja standardan način dokazivanja koristi i potencijalne toksičnosti od primjene pojedinog modaliteta liječenja. One se provode na probranoj populaciji s određenom bolesti, bolesnicima dobrog općeg stanja, idealno bez ili uz manji dobro kontrolirani komorbiditet te bez bilo kakvih drugih parametara koji bi mogli potencijalo otežati interpretaciju rezultata promatrane intervencije. Kontrolna se skupina liječi i prati prema najboljem postojećem standardu tako da su rezultati i u kontrolnoj skupini optimalni za navedeno liječenje. U ispitivanoj skupini u kojoj se uz navedeni zlatni standard liječenja primjeni studijsko liječenje mogu se postići gori ili bolji rezultati u odnosu na kontrolnu granu, koji se opet mogu povezati s učinkom ispitivanog lijeka i/ili toksičnosti. U gore spomenute kliničke studije ne uključuju se ili su relativno malo zastupljene starije dobne skupine te realni bolesnici koji su potencijalno lošijeg općeg stanja, s više komorbiditeta ili manje suradljivi u odnosu na one koji su uključivi u kliničku studiju, a ipak sposobni za provođenje onkološkog liječenja. Dakle, rezultati kliničkih studija koji su uglavnom dobiveni na uskoj studijskoj populaciji primjenjuju se u mnogo heterogenijoj populaciji u redovitoj kliničkoj praksi te u različitim onkološkim institucijama s različitom razinom kvalitete rada sa aspekta liječenja, zbrinjavanja neželjenih posljedica i dostupnosti dijagnostičke obrade potrebne za evaluaciju liječenja. Svjedoci smo da se rezultati kliničkih studija nažalost često ne preslikavaju u redovitu kliničku praksu. Tako je primjerice Tannock sa suradnicima usporedio vlastite rezultate liječenja bolesnika s metastatskim kastracijski rezistentnim rakom

prostate kemoterapijom docetakselom uz prednizolon s rezultatima iz kliničke studije u kojoj je sudjelovala i institucija u kojoj radi i u kojoj je on prvi autor. Pokazao je da je ukupno preživljenje značajno kraće, a toksičnost značajno viša u kliničkoj praksi u odnosu na kliničke studije (67). Takva nas ispitivanja navode na preispitivanje rezultata kliničkih studija i potrebu da se novi lijekovi i načini liječenja ispitaju u kliničkoj praksi u različitim populacijama i različitim zdravstvenim sustavima. Vjerojatni razlozi za neuspjeh translacije rezultata kliničkih istraživanja u svakodnevnu kliničku praksu proizlaze iz različitog odabira bolesnika u kliničkim studijama i svakodnevnoj praksi, organizacijskih problema, zakonskih okvira, dostupnosti lijekova, korištenja multidisciplinarnog rada, kao i razine onkološke skrbi općenito. Stoga je jedini način spoznavanja prave vrijednosti pojedinog modaliteta liječenja, njegovo ispitivanje u svakodnevnim uvjetima, kroz istraživanja faze IV, nacionalne onkološke baze podataka i retrospektivne analize. Važna je komponenta ovakvih ispitivanja i procjena troškova, posebno u tranzicijskim zemljama s ograničenim sredstvima za zdravstvo.

Uvažavajući sve gore navedeno te činjenicu da je nesitnostanični rak pluća izuzetno važan medicinski i socio-ekonomski problem, te činjenicu o relativno nedostupnoj radioterapiji (medijan dana do početka radioterapije u našem istraživanju iznosio je 35 dana), u ovom radu odlučili smo prikazati rezultate liječenja konkomitantnom kemoradioterapijom raka pluća u realnom vremenu i uvjetima. Za razliku od do sada provedenih istraživanja i istraživačke prakse, u našu studiju uključili smo i one bolesnike koji nisu primili punu planiranu dozu radioterapije, te oba ciklusa konkomitantne kemoterapije kao i pacijente svih dobnih skupina, neovisno o komorbiditetima. U našem istraživanju udio ispitanika s histološkom slikom planocelularnog karcinoma izosi 56 %, što je gotovo dvostruko više od broja pacijenata s adenokarcinomom (32 %). Taj podatak ne slaže se s rezultatima studije Lortet-Tieulent J. i suradnika, koji su još 2014. godine u svom istraživanja o incidenciji histoloških tipova karcinoma pluća pronašli da adenokarcinom ima najveću pojavnost u svim razvijenim zemljama osim Francuske, Španjolske i Nizozemske u kojima je broj pušača (posebne žena) tada još rastao (32). Udio planocelularnih karcinoma u našoj studiji usporediv je sa strukturom bolesnika studije Crvenkove S. iz 2018. godine provedene u Skopju, iz čega zaključujemo da Republika Hrvatska, kao i Makedonija, još ne spadaju u zemlje koje su dosegnule plato broja pušača, već je njihov broj i dalje u porastu (68). Najveći udio bolesnika (75 %) činili su muškarci u rasponu od 38 do 76 godina, a medijan dobi iznosio je 61 godinu. Navedene karakteristike pacijenata odgovaraju karakteristikama ispitanika RTOG studije iz 1998. godine, no ne i RTOG studije iz 2015. godine u kojoj je razlika u postotku oboljelih muškaraca i žena manje izražena (udio žena iznosio je 41%) (56, 69).

Većina uključenih pacijenata (42,9 %) bila je ECOG statusa 1, a uključeno je i 5 pacijenata (3,6 %) s ECOG statusom 2, u usporedbi s rezlutatima RTOG studije 0617 iz 2015. godine u kojoj je više od polovice pacijenata bilo ECOG statusa 0 (54.8 - 59.8 %), a niti jedan pacijent ECOG statusa 2 ili više (57). U našem istraživanju udio pacijenata s nepoznatim ECOG statusom iznosio je 16,7 %, a s ECOG-om 0 36,9 %. Našim istraživanjem obuhvaćen je gotovo podjednak broj pacijenata sa stadijem III A i III B (41,7 i 39,3 %), dok ostatak čine pacijenti nižih (neoprabilnih) i viših (nemetastatskih) stadija, što i odgovara indikacijskom području primjene konkomitantne kemoradioterapije.

Udio pacijenata koji su primili punu dozu radioterapije od 60 Gy ili više iznosio je 30 %, dok je u RTOG 0617 studiji 94,7 % pacijenata primilo navedene doze (57). Uzrok navedenoj razlici može biti što su u RTOG studiji uključeni samo pacijenti bez komorbiditeta s ECOG stastusom 0 i 1 koji lakše mogu podnjeti navedenog liječenje. Multivarijantnom analizom dokazali smo da je viša doza zračenja povezana sa statistički značajnim produljenjem ukupnog preživljenja (HR=0,9991; 95 % CI 0,9988 – 0,9995; p <0.001).

Oba ciklusa konkomitantne kemoterapije (PE protokol) primilo je 58 pacijenata (69 %) što odgovara i rezultatima RTOG 0617 studije u kojoj je 70 % pacijenata primilo punu planiranu dozu konkomitantne kemoterapije (57). Polovica pacijenata primila je konsolidacijsku kemoterapiju, a od njih je 52,4 % bolesnika primilo dva ciklusa. U RTOG 0617 studiji 85 % pacijenata liječenih standardnom konkomitantnom kemoradioterapijom primilo je konsolidacijsku kemoterapiju. Navedena studija uspoređivala je 4 pristupa konkomitantnog kemoradioterapijskog liječenja nesitnostaničnog karcinoma pluća stadija III A i III B. Prva skupina pacijenata primila je standardnu dozu od 60 Gy zračenja, druga skupina višu dozu od 74 Gy, treća skupina je uz standardnu dozu radioterapije i konkomitantne kemoterapije primala cetuksimab, a posljednja skupina je primala cetuksimab uz visoko doznu radioterapiju od 74 Gy konkomitantno s kemoterapijom. Unatoč pozitivnim rezultatima studija faze I i II koje su prethodile RTOG 0617 studiji, rezultati ove randomiziriane studije faze III nisu dokazali prednost korištenja visokih doza radioterapije od 74 Gy, niti primjene cetuksimaba. Dapače, rezultati ove studije pokazali su lošije ukupno preživljenje s višom dozom zračenja, 20,3 naspram 28,7 mjeseci (p=0.004), što se smatralo posljedicom kombinacije više čimbenika (veći broj smrti povezanih s terapijom, veća toksičnost te nemogućnost dovršetka liječenja, slabija suradljivost pacijenata, i lošija pokrivenost ciljanog volumena 95 %-tnom izodozom, viša doza zračenja na srce) (57). U našem istraživanju, očekivano, s višom dozom radioterapije produljen je i PFS i OS, jer su se i maksimalne primijenjene doze kretale upravo u rasponu preporučenih, od 60 do 66 Gy. Oko 30 % naših pacijenta primilo je ukupnu dozu zračenja ≥ 60 Gy, što otvara

prostor za daljnji napredak ali i govori o realnim ograničenjima primjene visokih doza zračenja u svakodnevnih bolesnika.

U 2017. i 2018. godini samo 5 pacijenata u našem istraživanju primilo je konsolidacijsku kemoterapiju. Navedeno se poklapa s objavom studije Changa i suradnika publicirane sredinom 2016. godine koja nije dokazala statistički značajnu veću učinkovitost konsolidacijske kemoterapije. Nije bilo statistički značajnog povećanja ukupnog preživljenja, niti povećanja vremena bez progresije bolesti u pacijenata koji su primili konsolidacijsku kemoterapiju nakon konkomitantne kemoradioterapije i skupine koja je nije primila, a primjena konsolidacijske kemoterapije povezana je s većom stopom toksičnosti (70).

U našoj studiji 69 % bolesnika na terapiju je odgovorilo regresijom, dok su u RTOG 9410 studiji iz 2011.godine Curran i suradnici zabilježili regresiju kao odgovor na terapiju u 70 % ispitanika. U RTOG 9410 studiji proučavana je učinkovitost različitih terapijskih pristupa liječenja lokalno uznapredovalog nesitnostaničnog karcinoma. Navedena studija je pokazala statistički značajno poboljšanje ukupnog preživljena i vremena do progresije bolesti za pacijente liječene konkomitantnom kemoradioterapijom (standardni ili hiperfrakcionirani protokol zračenja) naspram pacijenata liječenih sekvencijskom kemoterapijom i radioterapijom (56). U našoj studiji medijan ukupnog preživljenja iznosio je 17 mjeseci, jednako kao i u RTOG 9410 studiji. U studiji Crvenkove S. medijan ukupnog preživljenja iznosio je 19 mjeseci (95 % CI 13,4 – 24,3), a dvogodišnje preživljenje iznosilo je 36 % (68). U našem istraživanju jednogodišnje, dvogodišnje i torgodišnje preživljenje iznosilo je 62 %, 40 % i 24 %. PACIFIC studija ispitivala je primjenu konsolidacijske imunoterapije durvalumabom naspram placeba nakon provedene primarne kemoradioterapije. Nakon medijana praćenja od 25,2 mjeseca medijan ukupnog preživljenja u kontrolnoj skupini (placebo u konsolidaciji) iznosio je 28,7 mjeseci, a medijan vremena do progresije bolesti 5,6 mjeseci, što je statistički značajno manje nego u ispitivanoj grani (71). U našoj studiji medijan vremena do progresije bolesti iznosio je 9 mjeseci na što je moguće utjecala primjena konsolidacijske kemoterapije.

Najčešća akutna toksičnost u našem istraživanju bila je leukopenija uzrokovana kemoterapijom koja je opisana u 65 % pacijenata. U RTOG 9410 studiji također je najčešća nuspojava bila leukopenija, a stupanj 3 ili 4 zabilježen je u 82 % pacijenata, dok je u našem istraživanju iznosio 36,9 % (56). Neutropenija stupnja 3 ili 4 zabilježena je u RTOG 9410 studiji u 80 % pacijenata, što je više nego u našem istraživanju gdje smo u 38 % pacijenata pronašli navedenu toksičnost stupnja ≥3. Razlika u zamijećenoj toksičnosti vjerojatno se može pripisati razlikama u prospektivnom i retrospektivnom prikupljanju podataka, kao i višim dozama kemoterapije aplicirane po strogim kriterijima prospektivnog kliničkog istraživanja

faze III u odnosu na liječenje po izboru ordinirajućeg liječnika u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Kemoterapija aplicirana usporedno s radioterapijom ima sinergistički toksični učinak na stanice epitela jednjaka, zbog čega konkomitantna primjena navedene terapije ima veću toksičnost u odnosu na sekvencijski oblik (72). Radijacijski ezofagitis zabilježili smo u 42,9 % pacijenata. Radijacijski ezofagitis stupnja 3 ili više zabilježen je u samo 3,6 % slučajeva, dok u RTOG 9410 studiji zabilježen u 22 % ispitanika (56). Mogući uzrok niže toksičnosti u našem ispitivanju u odnosu na RTOG 9410 studiju je u činjenici što su svi pacijenti u navedenoj studiji zračeni u minimalnoj dozi od 63 Gy, dok je u našem ispitivanju svega 30 % pacijenata primilo dozu 60 ili više Gy. Radijacijski pneumonitis rijetko se pojavljuje tijekom liječenja, a češće unutar prvih 6 mjeseci nakon terapije. Akutni radijacijski pneumonitis u našem istraživanju zabilježen je u 2,4 % slučajeva, a u RTOG 9410 studiji u 4 % ispitanika. U navedenoj studiji od izravne toksičnosti terapije tijekom liječenja preminulo je 2 % pacijenata, slično kao i u našem istraživanja (2,4 %). Unatoč napretku u tehnikama primjene radioterapije, konkomitantna kemoradioterapija dokazano je povezana s visokom stopom toksičnosti liječenja koja je uzrok prekidima u liječenju. Deek i suradnici povezali su učestale pauze u terapiji s povećanim mortalitetom. Medijan ukupnog preživljenja (OS) za pacijente koji su primili terapiju prema protokolu iznosio je 23,3 mjeseca naspram pacijenata koji su zbog toksičnosti imali pauze u liječenju i čiji je medijan ukupnog preživljenja iznosio 9,6 mjeseci. Ispitanici koji nisu primili terapiju prema protokolu imali su gotovo 2 puta veći rizik za progresiju bolesti (HR=1,96; p=0,09) i smrt (HR=1,97; p=0,01) (73). U našem istraživanju također smo dokazala da pacijenti koji su primili samo jedan ciklus konkomitantne kemoterapije imaju 2,5 puta veći rizik za progresiju bolesti od onih koji su primili dva ciklusa (HR=2,49; 1,35 – 4,6; p= 0,0035), ali bez statistički značajne razlike u ukupnom preživljenju.

Potencijalni su nedostaci ove studije retrospektivna analiza podataka i relativno malen broj bolesnika uključen u studiju. Isto tako, analiza nije obuhvatila kroničnu toksičnost liječenja, prije svega zbog relativno lošije kvalitete vođenja podataka o učestalosti i evaluaciji toksičnosti u povijestima bolesti bolesnika. Ipak, unatoč navedenim nedostatcima, studija ima i određene vrijednosti. Provedena je u jednoj ustanovi u kojoj se liječi gotovo četvrtina oboljelih od raka pluća u Republici Hrvatskoj te su pokazani rezultati na realnoj populaciji pacijenata, liječenih u redovitim kliničkim uvjetima u našoj zemlji, prema smjernicama koje su u promatranom vremenskom razdoblju bile na snazi.

6. ZAKLJUČAK

- Medijan praćenja bolesnika iznosio je 15 mjeseci. U 69 % pacijenata (n=58) postignuta je regresija bolesti nakon završetka konkomitantne kemoradioterapije.
- Medijan preživljenja bez progresije bolesti iznosio je 283 dana tj. 9 mjeseci, a medijan ukupnog preživljenja iznosio je 17 mjeseci.
- Najčešće zabilježeno prvo sijelo progresije bolesti je bila lokalna (engl. *in field)* progresija.
- Multivarijantna analiza pokazala je statistički značajnu povezanost doze radioterapije s PFS-om i OS-om (viša doza duže preživljenje), a broj ciklusa konkomitantne kemoterapije samo s PFS-om (2 vs. 1 ciklus kemoterapije produljuju preživljenje).
- Najčešća akutna toksičnost je bila leukopenija koja je opisana u 65 % pacijenata. Radijacijski ezofagitis s pojavnošću od 39 % je najčešća zabilježena akutna toksičnost stupnja 1 i 2, dok je najčešća toksičnost stupnja 3 i 4 neutropenija (38 % pacijenata).
- Naši rezultati pokazuju realnu sliku očekivanog preživljenja pacijenata s lokalno uznapredovalim nesitnostaničnim karcinomom stadija III i komparabilni su s rezultatima kliničkih ispitivanja učinkovitosti konkomitantne kemoradioterapije.
- Zabilježena akutna toksičnost liječenja također je usporediva s analizom toksičnosti novijih randomiziranih studija uz nešto nižu učestalost ezofagitisa težeg stupnja.
- U zaključku, rezultati liječenja konkomitantnom kemoradioterapijom bolesnika s lokalno uznapredovalim nesitnostaničnim rakom pluća u Klinici za onkologiju i radioterapiju u vremenu od 2011. do 2018., usporedivi su s rezultatima takvog liječenja zabilježenim u suvremenoj svjetskoj literaturi.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Cancer today [Internet]. [citirano 30. ožujka 2019.].
   Dostupno na: http://gco.iarc.fr/today/home
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(1):7–34.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015., Bilten 40, Zagreb, 2018.
4. Siroglavić K-J, Polić Vižintin M, Tripković I, Šekerija M, Kukulj S. Trends in incidence of lung cancer in Croatia from 2001 to 2013: gender and regional differences. Croat Med J. 2017;58(5):358–63.
5. Globocan 2012 [Internet]. [citirano 30. ožujka 2019].
   Dostupno na: http://globocan.iarc.fr/Default.aspx
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2012., Bilten 37, Zagreb, 2014.
7. Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer. Mayo Clin Proc. 2008;83(3):355–67.
8. Navada S, Lai P, Schwartz AG, Kalemkerian GP. Temporal trends in small cell lung cancer: analysis of the national Surveillance Epidemiology and End-Results (SEER) database. J Clin Oncol. 2006;24(18):384.
9. Zhang H, Cai B. The impact of tobacco on lung health in China. Respirology. 2003;8(1):17–21.
10. Yang P, Allen MS, Aubry MC, Wampfler JA, Marks RS, Edell ES, i sur. Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. Chest. 2005;128(1):452–62.
11. Swanton C, Govindan R. Clinical Implications of Genomic Discoveries in Lung Cancer. N Engl J Med. 2016;374(19):1864–73.
12. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. Nature. 2014;511(7511):543–50.
13. Yousheng Mao, Ding Yang, Jie He, Mark J. Krasna. Epidemiology of Lung Cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2016;25(3):439–45.
14. Hruby A, Sweany H. Primary carcinoma of the lung. Arch Intern Med. 1933;52:497.
15. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69–90.
16. Pear R. Tobacco smoking and longevity. Science. 1938;87(2253):216–7.

17. Robert PN. Angel H Roffo: The forgotten father of experimental tobacco carcinogenesis. Bulletin of the World Health Organization. 2006;84(6):494–6.
18. Smith CJ, Perfetti TA, Rumple MA, Doolittle DJ, Rodgman A. "IARC group 2A Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. Food Chem Toxicol. 2000;38(4):371–83.
19. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950–1995. J Toxicol Environ Health. 1997;50(4):307–64.
20. Gu J, Hua F, Zhong D, Chen J, Liu H, Zhou Q. Systematic review of the relationship between family history of lung cancer and lung cancer risk. Zhongguo Fei Ai Za Zhi 2010;13(3): 224–9.
21. Yokota J, Shiraishi K, Kohno T. Genetic basis for susceptibility to lung cancer: recent progress and future directions. Adv Cancer Res. 2010;109:51–72.
22. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, Boffetta P, Hashibe M, Zaridze D, i sur. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. Nature. 2008;452(7187):633–7.
23. Amos CI, Wu X, Broderick P, Gorlov IP, Gu J, Eisen T, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. Nat Genet. 2008;40(5):616–22.
24. Samet JM, Eradze GR. Radon and lung cancer risk: taking stock at the millenium. Environ Health Perspect. 2000;108(4):635–41.
25. Grosche B, Kreuzer M, Kreisheimer M, Schnelzer M, Tschense A. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946–1998. Br J Cancer. 2006;95(9):1280–7.
26. Samet JM, Stolwijk J, Rose SL. Summary: International workshop on residential Rn epidemiology. Health Phys. 1991;60(2):223–7.
27. Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW, i sur. A combined analysis of North American case-control studies of residential radon and lung cancer. J Toxicol Environ Health Part A. 2006;69(7):533–97.
28. Raaschou-Nielsen O, Bak H, Sørensen M, Jensen SS, Ketzel M, Hvidberg M, i sur. Air pollution from traffic and risk for lung cancer in three Danish cohorts. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19(5):1284–91.

29. Beeson WL, Abbey DE, Knutsen SF. Long-term concentrations of ambient air pollutants and incident lung cancer in California adults: results from the AHSMOG study.Adventist Health Study on Smog. Environ Health Perspect 1998;106(12):813–23.
30. Alberg AJ, Yung R, Strickland PT, Nelson J. Respiratory cancer and exposure to arsenic, chromium, nickel and polycyclic aromatic hydrocarbons. Clin Occup Environ Med. 2002;2(4):779–801.
31. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, Leigh J, Concha-Barrientos M, Fingerhut M, i sur. The global burden of disease due to occupational carcinogens. Am J Ind Med. 2005;48(6):419–31.
32. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. Lung Cancer. 2014;84(1):13–22.
33. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2017. CA Cancer J Clin. 2017;67(1):7–30
34. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, i sur. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol. 2015;10(9):1243–60.
35. Rossi A, Maione P, Bareschino MA, Schettino C, Sacco PC, Ferrara ML, i sur. The emerging role of histology in the choice of first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: implication in the clinical decision-making. Curr Med Chem. 2010;17(11):1030–8.
36. Coons AH. The development of immunohistochemistry. Ann N Y Acad Sci. 1971;177(1):5–9.
37. Mukhopadhyay S, Katzenstein ALA. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. Am J Surg Pathol. 2011;35(1):15–25.
38. Ordonez NG. Thyroid transcription factor-1 is a marker of lung and thyroid carcinomas. Adv Anat Pathol. 2000;7:123–7.

39. Terry J, Leung S, Laskin J, Leslie KO, Gown AM, Ionescu DN. Optimal immunohistochemical markers for distinguishing lung adenocarcinomas from squamous cell carcinomas in small tumor samples. Am J Surg Pathol. 2010;34(12):1805–11.
40. Shim HS, Choi Y-L, Kim L, Chang S, Kim W-S, Roh MS, i sur. Molecular Testing of Lung Cancers. J Pathol Transl Med. 2017;51(3):242–54.
41. Shaw AT, Hsu PP, Awad MM, Engelman JA. Tyrosine kinase gene rearrangements in epithelial malignancies. Nat Rev Cancer. 2013;13(11):772–87.
42. Wang R, Wang L, Li Y, Hu H, Shen L, Shen X, i sur. FGFR1/3 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2014;20(15):4107–14.
43. Osmani L, Askin F, Gabrielson E, Li QK. Current WHO Guidelines and the Critical Role of Immunohistochemical Markers in the Subclassification of Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC). Moving from Targeted Therapy to Immunotherapy. Semin Cancer Biol. 2018;52(1):103–9.
44. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition) Chest. 2007;132:149–60.
45. Walters S, Maringe C, Coleman MP, Peake MD, Butler J, Young N, i sur. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004-2007. Thorax. 2013;68(6):551–64.
46. Schrump SD, Carter D, Kelsey CR, Marks LB, Giaccone G. Non–small cell lung cancer. U: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, urednici. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2011. str. 799–847.
47. Ventura E, Islam T, Gee MS, Mahmood U, Braschi M, Harisinghani MG. Detection of nodal metastatic disease in patients with non-small cell lung cancer: comparison of positron emission tomography (PET), contrast-enhanced computed tomography (CT), and combined PET-CT. Clin Imaging. 2010;34(1):20–8.
48. Szlubowski A, Kużdżał J, Kołodziej M, Soja J, Pankowski J, Obrochta A, i sur. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in the non-small cell lung cancer staging. Eur J Cardiothorac Surg. 2009;35(2):332–6.

49. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. 2010;17(6):1471–4.
50. National Comprehensive Cancer Network®. Non-Small Cell Lung Cancer Version 4. 2019 [Internet] [Citirano 20. lipnja 2019] Dostupno na: https://www.nccn.org/
51. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5):278–313.
52. Ahn JS, Ahn YC, Kim J-H, Lee CG, Cho EK, Lee KC, i sur. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04. J Clin Oncol. 2015;33(24):2660–6.
53. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, i sur. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;377(20):1919–29.
54. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, i sur. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;378(22):2078–92.
55. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, i sur. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2019;393(10183):1819–30.
56. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, i sur. Sequential vs Concurrent Chemoradiation for Stage III Non–Small Cell Lung Cancer: Randomized Phase III Trial RTOG 9410. J Natl Cancer Inst. 2011;103(19):1452–60.

57. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, i sur. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16(2):187–99.
58. Ezer N, Smith CB, Galsky MD, Mhango G, Gu F, Gomez J, i sur. Cisplatin vs. carboplatin-based chemoradiotherapy in patients >65 years of age with stage III non-small cell lung cancer. Radiother Oncol. 2014;112(2):272–8.
59. Socinski MA, Rosenman JG, Halle J, Lin Y, Russo S, Rivera MP, i sur. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B nonsmall cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. Cancer 2001;92(5):1213–23.
60. Arrieta O, Gallardo-Rincón D, Villarreal-Garza C, Michel RM, Astorga-Ramos AM, Martínez-Barrera L, i sur. High frequency of radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent radiotherapy and gemcitabine after induction with gemcitabine and carboplatin. J Thorac Oncol. 2009;4(7):845–52.
61. Liang J, Bi N, Wu S, Chen M, Lv C, Zhao L, i sur. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. Ann Oncol. 2017;28(4):777–83.
62. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, i sur. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(3):3–9.
63. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, i sur. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649–55.
64. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, i sur. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228–47.
65. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. [citirano 1. srpnja 2019]. Dostupno na: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40

66. Vrdoljak E, Wojtukiewicz MZ, Pienkowski T, Bodoky G, Berzinec P, Finek J, i sur. Cancer epidemiology in Central and South Eastern European countries. Croat Med J. 2011;52(4):478–87.
67. Templeton AJ, Vera-Badillo FE, Wang L, Attalla M, De Gouveia P, Leibowitz-Amit R, i sur. Translating clinical trials to clinical practice: outcomes of men with metastatic castration resistant prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials. Ann Oncol. 2013;24(12):2972–7.
68. Crvenkova S. Survival and Side Effects in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Combination of Chemotherapy and Conformal Radiotherapy. Open Access Maced J Med Sci. 2018;6(12):2323–7.
69. Byhardt RW, Scott C, Sause WT, Emami B, Komaki R, Fisher B, et al. Response, toxicity, failure patterns, and survival in five Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non-small-cell carcinoma of the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998;42(3):469–78.
70. Chang X-J, Wang Z-T, Yang L. Consolidation chwemotherapy after concurrent chemoradiotherapy vs. chemoradiotherapy alone for locally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. Mol Clin Oncol. 2016;5(2):271–8.
71. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, i sur. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018 13;379(24):2342–50.
72. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, i sur. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010;28(13):2181–90.
73. Deek MP, Kim S, Ahmed I, Fang BS, Zou W, Malhotra J, i sur. Prognostic Impact of Missed Chemotherapy Doses During Chemoradiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. Am J Clin Oncol. 2018;41(4):362–6.

8. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Ispitati učinkovitost i sigurnost primjene konkomitantne kemoradioterapije kao primarne terapije u pacijenata s karcinomom pluća nemalih stanica stadija I – III liječenih u Klinici za onkologiju i radioterapiju u razdoblju od 2011. do 2018. godine, te dobivene rezultate usporediti s podatcima iz dostupne svjetske literature.

PACIJENTI I METODE: Retrospektivno su prikupljeni podatci iz povijesti bolesti 84 pacijenta oboljela od nesitnostaničnog karcinoma pluća, liječena primarno konkomitantnom kemoradioterapijom od početka 2011. do kraja 2018. godine. Uključeni su pacijenti koji su primili minimalno 1 ciklusa konkomitantne kemoterapije. Podatci koji su prikupljeni uključivali su mjesto i datum rođenja, ECOG status, datum dijagnosticiranja bolesti i dob u vrijeme dijagnoze, stadij, gradus, molekularne biljege, histološki tip tumora, broj ciklusa i vrstu primjenjene kemoterapije, trajanje i ukupnu apliciranu dozu radioterapije te akutnu toksičnost terapije.

REZULTATI: Medijan praćenja bolesnika iznosio je 15 mjeseci. U 69 % pacijenata (n=58) postignuta je regresija bolesti nakon završetka konkomitantne kemoradioterapije. Medijan preživljenja bez progresije bolesti iznosio je 283 dana tj. 9 mjeseci, a medijan ukupnog preživljenja iznosio je 17 mjeseci. Najčešće zabilježeno prvo sijelo progresije bolesti je bila lokalna (engl. *in field)* progresija. Multivarijantna analiza pokazala je statistički značajnu povezanost doze radioterapije s PFS-om i OS-om (viša doza duže preživljenje), a broj ciklusa konkomitantne kemoterapije samo s PFS-om (2 vs. 1 ciklus kemoterapije produljuju preživljenje). Liječenje je bilo relativno dobro podnošljivo. Najčešća akutna toksičnost je bila leukopenija koja je opisana u 65 % pacijenata. Radijacijski ezofagitis s pojavnošću od 39 % je najčešća zabilježena akutna toksičnost stupnja 1 i 2, dok je najčešća toksičnost stupnja 3 i 4 neutropenija (38 % pacijenata). Tijekom terapije i unutar 30 dana od završetka iste preminulo je 6 pacijenata.

ZAKLJUČAK: Ova retrospektivna analiza liječenja bolesnika s nesitnostaničnim lokalno uznapredovalim rakom pokazala je usporedive rezultate učinkovitosti i toksičnosti s rezultatima kliničkih istraživanja konkomitantne kemoradioterapije iz dostupne svjetske literature.

9. SUMMARY

OBJECTIVES: Our goal was to examine the efficacy and safety of concurrent chemoradiotherapy as primary therapy in patients with non-small cell lung cancer stage I-III, treated at the Department of Oncology, Universitiy Hospital of Split in 2011-2018 period, and to compare our results with available up to date literature.

PATIENTS AND METHODS: In a retrospective study conducted at Department of Oncology, Universitiy Hospital of Split, the data was collected on a total of 84 patients, treated with concurrent chemoradiotherapy as a primary type of therapy in a period between 2011 and 2018. Patients that received at least 1 cycle of concurrent chemotherapy have been included. We colected general data on patients and the disease (age at diagnosis, ECOG status), details about cancer grade, histology and molecular markers, data about the specific modalities and dosage of concurrent treatment (chemotherapy, radiotherapy), types of chemotherapy regimens, response to treatment and side effects of the therapy.

RESULTS: The median follow-up time was 15 months. In 69% of patients (n=58) regression has been observed after treatment with concurrent chemoradiotherapy treatment. The median overall survival survival was 17 months, and median progression free survival was 9 months. Most common site of progression was in field progression (progression of tumor within the full dose radiation region). Multivariable analysis showed statistically significant association of radiotherapy dose and PFS and OS (higher dose meant longer survival), but number of administrated concurrent chemotherapy cycles was associated only with improved PFS (2 vs 1 cycle of chemotherapy). The treatment was relatively well tolerated. The most common acute toxicity was leukopenia, described in 65% of patients. Radiation esophagitis, with a 39% occurrence, was the most common acute toxicity of grade 1 and 2, while the most common grade 3 and 4 toxicity was neutropenia (38% of patients). During and 30 days after the therapy 6 patients died.

CONCLUSION: This retrospective analysis on treatment outcomes of patients with locally advanced lung cancer treated with concomitant chemoradiotherapy showed comparable results in clinical efficacy and toxicity with up to date clinical trials that studied effectiveness of concurrent chemoradiotherapy.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime: Ivan Viculin

Kućna adresa: Majurina 1, Kaštel Lukšić

Telefon/Fax: +385 21 227 874

E-mail: iviculin.viculin@gmail.com

Vrijeme i mjesto rođenja: 3. srpnja 1994., Split, Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

Obrazovanje :

- 2001. – 2009. Osnovna škola "Ostrog" Kaštel Lukšić
- 2003. – 2009. Osnovna glazbena škola "fra Bernardina Sokola" Kaštela
- 2009. – 2013. V. Gimnazija "Vladimir Nazor" Split
- 2013. – 2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu – doktor medicine
- Demonstrator na katedri kliničkih vještina
- Aktivni član sportske sekcije
- Aktivni član Hrvatskog glazbenog društva "Biranj"

Strani jezici :

- C1 razina engleskog jezika
- A2 razina talijanskog jezika