

# KARCINOMI PLUĆA U MLADIH I NEPUŠAČA

---

**Nadinić, Anđela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:576027>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-04**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Andela Nadinić

KARCINOMI PLUĆA U MLADIH I NEPUŠAČA

Diplomski rad

Rijeka, 2015.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Andela Nadinić

KARCINOMI PLUĆA U MLADIH I NEPUŠAČA

Diplomski rad

Rijeka, 2015.

Mentor rada: prof. dr. sc. Marija Petković, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad sadrži 37 stranica, 12 slika, 2 tablica, 14 literaturnih navoda.

## Zahvala i posveta

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Mariji Petković koja mi je pomogla u izradi ovog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji mami, sestri i bratu koji su uvijek bili uz mene.

Posebno veliko hvala mojoj mami, mom tihom borcu koja je uvijek bila moja velika podrška i oslonac i zbog koje sam postala ovakva kakva sam danas.

I na kraju hvala mom tati koji nažalost nije više sa mnom, ali uz kojeg sam najviše shvatila kako je voljeti čovjeka, pomoći mu i znati kako to učiniti nešto neopisivo.

*„Ne možemo svi činiti velika djela ali možemo činiti mala djela s velikom ljubavlju.“*

*Majka Tereza*

## Sadržaj

1. Uvod .....	1
1.1. Anatomija pluća .....	2
1.2. Građa pluća.....	4
1.3. Fiziologija pluća .....	8
1.4. Epidemiologija.....	9
2. Tumori pluća .....	11
2.2. Etiologija i patogeneza .....	11
2.3. Patologija tumora pluća.....	12
2.4. Klinička slika.....	16
2.5. Dijagnostički postupak i određivanje stadija bolesti .....	18
2.6. Stupnjevanje karcinoma pluća.....	20
2.7. Terapijski postupak .....	22
3. Svrha rada.....	23
4. Tumori pluća u mladih i nepušača.....	24
4.1. Klinička slika.....	27
4.2. Liječenja karcinoma pluća u mladih i nepušača .....	28
4.3. Sistemska terapija u bolesnika s proširenim karcinomom pluća nemalih stanica (stadij IV) .	28
4.4. EGFR mutacija kao prediktor odgovora na TKI .....	29
4.5. Rezistencija na EGFR TKI.....	29
4.6. ALK inhibitor (Krizotinib).....	30
5. Rasprava .....	31
6. Zaključci.....	32
7. Sažetak.....	33
8. Summary .....	34
9. Literatura .....	35
10. Životopis.....	37

Popis skraćenica

ALK- (anaplastic lymphoma kinase) kinaza anaplastičnog limfoma

EGFR- (epidermal growth factor receptor) receptor epidermalnog faktora rasta

KRAS- Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

ASLC/ATS/ERS- The International Association for the Study of Lung Cancer

TKI- inhibitori tirozin kinaze

CYFRA 21.1- (cytokeratin fragment) citokeratin fragment

NSE – (neuron-specific enolase) neuron specifična enolaza

NSCLC-(non-small cell lung cancer) nesitnostanični karcinom pluća

EML4-ALK- echinoderm microtubule associated protein like 4-anaplastic lymphoma kinase

NPM-ALK – the oncogenic fusion protein nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase

## 1. Uvod

Karcinom bronha i pluća vodeći je uzrok smrti od raka u svijetu uzrokujući oko 1,6 milijuna smrtnih slučajeva godišnje. Nastaje zloćudnom transformacijom stanica respiracijskog epitela (bronha, bronhiola i alveola). Postoji ustaljeno mišljenje da od karcinoma pluća oboljevaju samo pušači i muškarci starije dobi, ali karcinom pluća zahvaća različite skupine ljudi, te je značajan zdravstveni problem među mladima i nepušačima. Čak 25% slučajeva oboljevanja od karcinoma pluća nije povezano s pušenjem, a oboljevaju uglavnom žene mlađe dobi s često prisutnom ALK mutacijom. Prilikom postavljanja dijagnoze u 75 % slučajeva ova vrsta karcinoma se nalazi u već uznapredovaloj fazi.

U posljednjih nekoliko godina, sve više pažnje posvećuje se mladima i nepušačima oboljelima od karcinoma pluća, dijelom zato što je uočeno da dio oboljelih reagira na ciljanu terapiju koja je prvotno bila namijenjena za liječenje drugih vrsta karcinoma.

Potrebne su daljnje studije kako bi se saznalo što više o ovim pacijentima, što im je zajedničko te potencijalni uzrok nastanka karcinoma (1).



## 1.1. Anatomija pluća

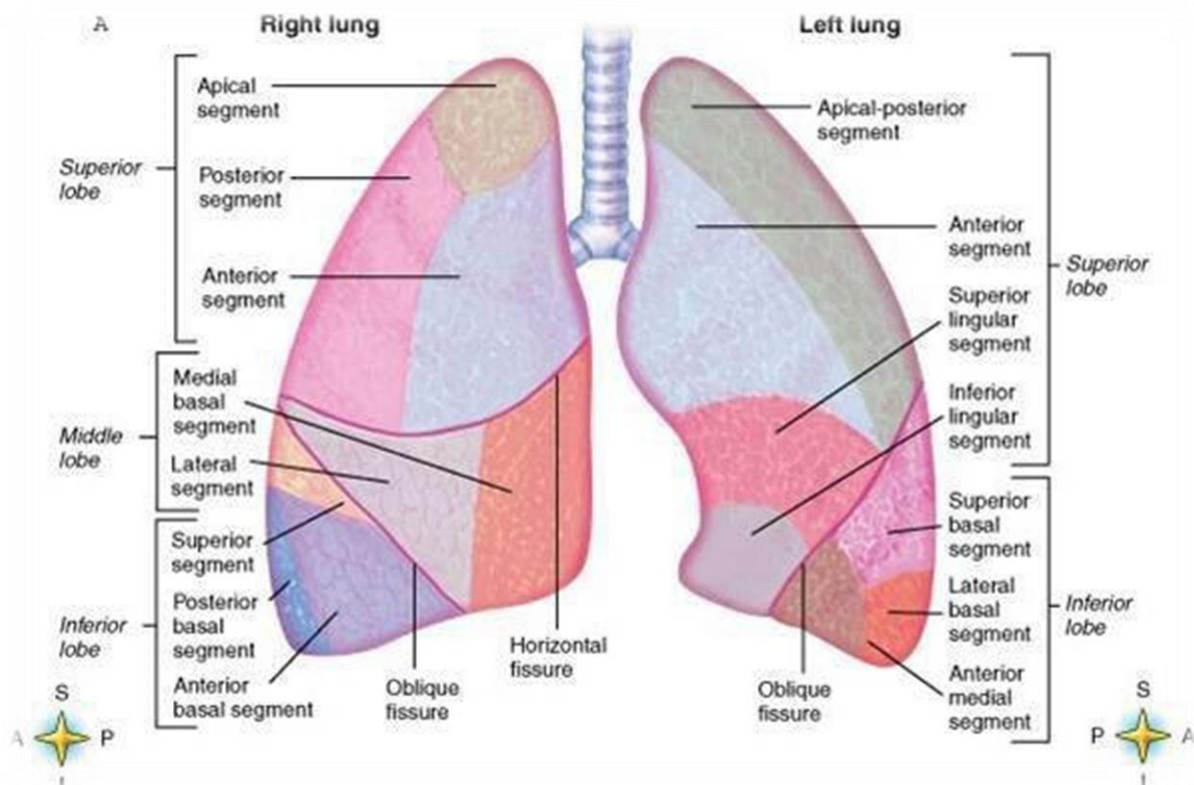
Pluća (lat. *pulmones*) su središnji dio dišnog sustava čovjeka i smještena su u bočnim dijelovima prsne šupljine, na desnoj i lijevoj strani medijastinuma. U plućima se zbiva proces vanjskog disanja, izmjena plinova između krvi i zraka. Pluća su obavijena seroznom opnom pleurom. Pleura visceralis ili poplućnica prirasla je na površinu pluća, oblaže je svugdje osim na hilusu i čini je vlažnom, sjajnom i kliskom. Pleura parietalis ili porebrica „prevlači“ rebra, kralježnicu i stražnju površinu prsne kosti, kao pleura diaphragmatica gornju površinu ošita, kao pleura mediastinalis medijastinum. Pluća imaju oblik stošca na kojem razlikujemo donji, voluminozniji dio kao *basis pulmonis* koji sjedi na ošitu i zaobljeni vrh *apex pulmonis* koji kroz gornju aperturu toraksa strši u područje vrata. Ukupna masa pluća iznosi kod muškaraca 1200 g, a kod žena 1100 g.

Bazalna površina pluća (lat. *facies diaphragmatica*) je polukružnog i konkavnog oblika jer leži na ošitu koji se izbočuje u prsnu šupljinu. Velika konveksna površina pluća (*facies costalis*) prati unutarnju stranu grudne stijenke u kojoj su uložena rebra. Gleda lateralno, prema naprijed i prema natrag. Medijalna površina (*facies medialis*) je svojim većim, prednjim dijelom u odnosu s medijastinumom a manjim stražnjim dijelom s kralježnicom. Na medijalnoj površini, približno u sredini nalazi se *hilus pulmonis*, mjesto gdje plućni korijen, *radix pulmonis* prelazi u samo pluće. Radix pulmonis čine glavni bronh i sve žile i živci što ulaze, odnosno izlaze iz pluća. Hilus je jedino polje na površini pluća koje nije prekriveno pleurom. Oba plućna krila pokazuju ventralno i kaudalno od hilusa pluća *impressio cardiaca*. Pluća imaju dva ruba, *margo anterior* koji se proteže od vrha pluća do baze i *margo inferior* koji se nalazi na granici kostalne i dijafragmatične površine (2).

Pluća su dubokim pukotinama koje prolaze s površine prema središtu pluća podijeljena na režnjeve. Desno plućno krilo sastoji se od tri režnja a lijevo od dva režnja. Oba plućna krila

imaju gornji i donji režanj (*lobus superior et inferior*) koji su odvojeni pomičnim usjecima (*fissura obliqua*) koja prelazi koso. Na desnom plućnom krilu se horizontalnim usjekom (*fissura horizontalis*) od gornjega režnja odvaja još srednji režanj (*lobus medius*).

Lijevo i desno plućno krilo nisu u potpunosti simetrični. Osim u broju režnjeva, na medijalnoj površini zbog nesimetrične građe medijastinuma vidi se niz impresija koje su proizvedene medijastinalnim organima a koje su različite na desnom i lijevom pluću. Također raspored velikih žila i bronha u hilusu desnog pluća je takav da bronh leži gore, a. pulmonalis u sredini a vv. pulmonales dolje. U hilusu lijevog pluća a. pulmonales leži gore, bronh je u sredini a vv. pulmonales dolje. Desno pluće je šire i ima kraći vertikalni promjer od lijevog pluća zbog jetre koja desnu kupolu ošita potiskuje naviše. S druge strane, lijevo pluće je uže zbog premještanja srca na lijevo (2).

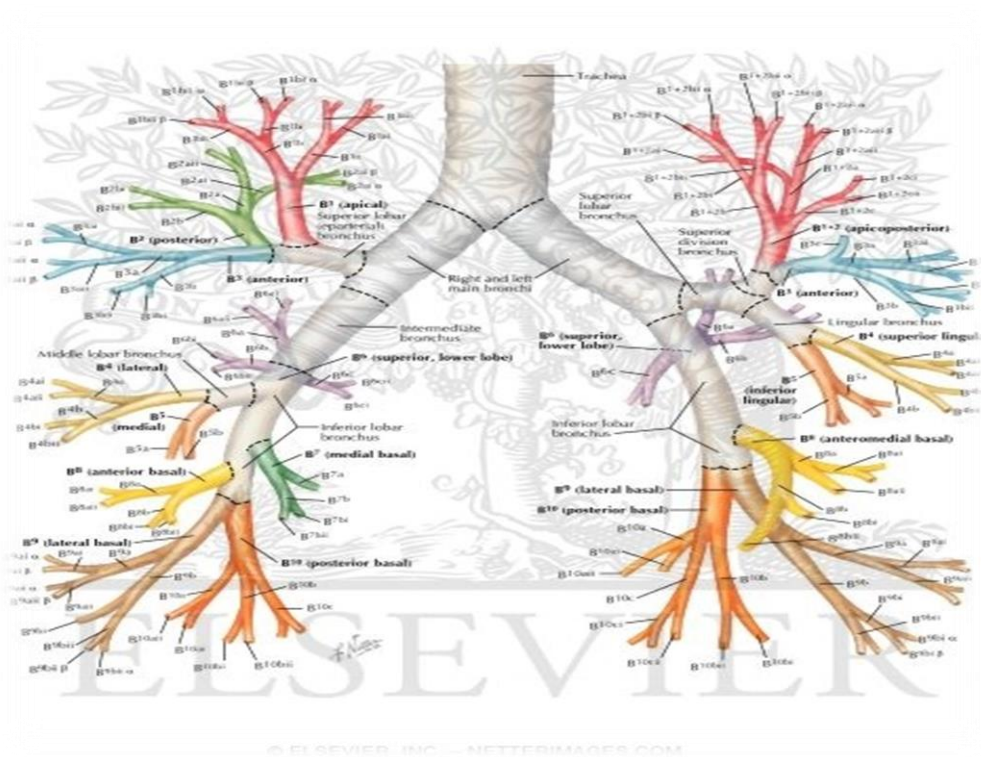


Slika 1. Anatomija pluća (izvor: <https://www.google.hr/search?q=anatomy+of+the+lungs&>)

## 1.2. Građa pluća

Pluća su podijeljena dubokim pomičnim usjecima (*fissurae pulmonis*) u režnjeve (*lobi pulmonis*) koji sežu u blizinu hilusa. Režanj ili lobus je najveća jedinica u sastavu pluća. Dijeli se u segmente, segmenti u lobule, a lobuli se sastoje od acinusa. Svaki segment ima konstantan položaj, oblik i odnose prema okolini. Desno pluće ima deset segmenata. U gornjem režnju su tri koja tvore vrh pluća, u srednjem dva a donji režanj je raščlanjen u pet segmenata. Lijevo pluće ima jedan ili dva segmenta manje. Sljedeća niža jedinica u građi pluća je režnjić, *lobulus* koji se sastoji od izvjesnog broja acinusa.

Bronhi (lat.*bronchus*) su grane bronhalnog stabla koje nastaju podjelom dušnika ispred 4. prsnog kralješka na desni i lijevi glavni bronh (*bronchus principalis dexter et sinister*) koji vodi u desno i lijevo plućno krilo. Tako se desni glavni bronh dijeli u tri lobarna bronha, a lijevi glavni bronh u dva lobarna bronha. Desni glavni bronh je kraći i širi od lijevog te stoji strmo i nastavlja smjer dušnika. Diobom glavnih bronha u sve tanje ogranke oblikuje se bronhalno stablo (*arbor bronchialis*). Oni se dalje granaju u bronhe 2. reda ili lobarne bronhe koji vode zrak u pojedine režnjeve. Unutar režnja lobarni bronh daje za svaki segment po jednu granu. To su bronhi 3.reda ili segmentalni bronhi. Segmentalni bronhi daljnom diobom unutar plućnog segmenta daju manje bronhe 3. reda. Bronhi 3.reda diobom unutar sekundarnih lobula daju bronhiole, *bronchioli*. Bronhioli pak diobom unutar primarnih lobula (plućni acinus) daju završne bronhiole, *bronchioli terminales*. Bronchioli terminales diobom unutar plućnog acinusa daju respiratorne bronhiole, *bronchioli respiratorii seu alveolares*, u stijenci kojih se nalaze pojedine alveole. Bronchioli respiratorii dalje se dijele unutar plućnog acinusa na alveolarne vodove, *ductuli alveolares*, čije su stijenke u cijelosti prekrivene alveolama. Ductuli alveolares završavaju alveolarnim vrećicama, *sacculi alveolares*, stijenke kojih tvore same alveole, *alveolus* (2).



Slika 2. Bronhalno stablo (izvor: <http://www.netterimages.com/images/vpv/>)

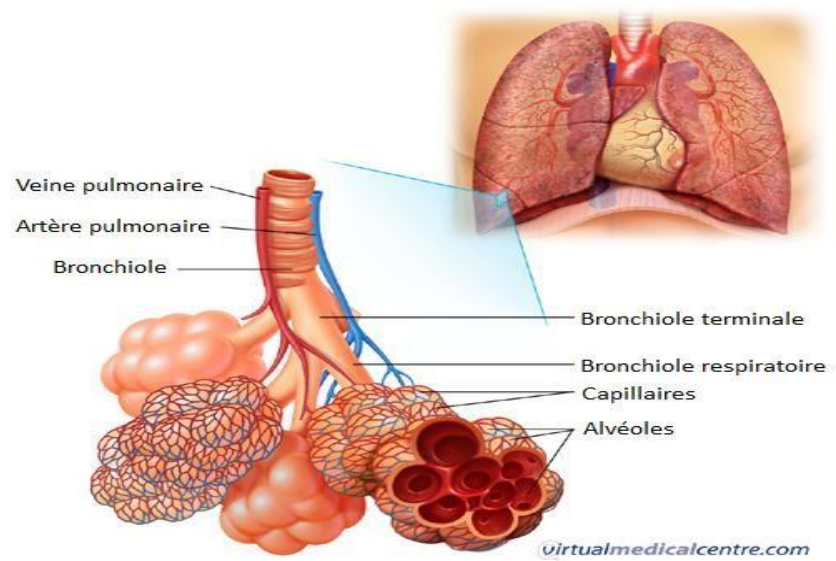
Dušnik (lat. *trachea*) obložen je sluznicom respiracijskog epitela kojeg čine višeredni cilindrični epitel s trepetljikama. U lamini propriji smješteno je 16-20 hijalinih hrskavica u obliku slova C koje održavaju lumen dušnika otvorenim, te mješovite žlijezde koje izlučuju rijedak sekret. Otvoreni dio hrskavica okrenut je prema stražnjoj plohi dušnika. Fibroelastična sveza i snopovi glatkih mišićnih stanica vežu se za perihondrij i premošćuju slobodne krajeve dušnika.

Sluznica bronha je po građi slična sluznici dušnika. Razlikuje se po rasporedu hrskavica i glatkih mišića. Hrkavice bronha su nepravilnijeg oblika i potpuno okružuju lumen poput

prstena. Smanjenjem promjera bronha hrskavični prsteni zamjenjuju se otočićima hijaline hrskavice.

U većim bronhiolima epitel je višeredan cilindričan s trepetljikama, dok u manjim ograncima postaje niži i jednostavniji, sve dok ne postane jednoslojan cilindričan s trepetljikama, a u terminalnim bronhiolima kubičan. Kubični epitel završnih bronhiola sadržava Clarine stanice koje nemaju trepetljika i koje u svom apikalnom dijelu sadržavaju sekretorna zrnca kojim izlučuju proteine, koji vjerojatno zaštićuju epitel bronhiola od onečišćenja i upale. Sluznica respiracijskih bronhiola građena je jednako kao i završnih bronhiola osim što je njihova stijenka isprekidana brojnim vrećastim alveolama u kojima se izmjenjuju plinovi. Respiracijske bronhiole oblaže kubični epitel s trepetljikama i Clarinim stanicama koje se na rubu alveola nastavljaju u pločasti alveolarni epitel. Pri samom kraju respiracijskih bronhiola trepetljika više nema. Prema distalnom kraju respiracijskih bronhiola broj alveola koji se u njih otvaraju se toliko umnožava da nestaju razmaci među njima (3).

Alveole (lat. *alveoli pulmonis*) su vrećaste izbočine respiracijskih bronhiola, alveolarnih hodnika i alveolarnih vrećica. Plućima daju spužvastu strukturu. U njima dolazi do izmjene kisika i ugljičnog dioksida između zraka i krvi. Septe alveole sastavljene su od dva sloja pločastog epitela između kojih su smještene kapilare, elastična i kolagena vlakna, međustanični matriks i stanice. Zrak u alveolama odvojen je od krvi u kapilarama barijerom koju čine surfaktant i citoplazma alveolarnih stanica spojene bazalne lamine blisko smještenih alveolarnih i endotelnih stanica i citoplazma endotelnih stanica. Plućne kapilare unutar alveolarnih pregrada međusobno anastomoziraju i ojačane su mrežom retikulinskih i elastičnih vlakana (3).

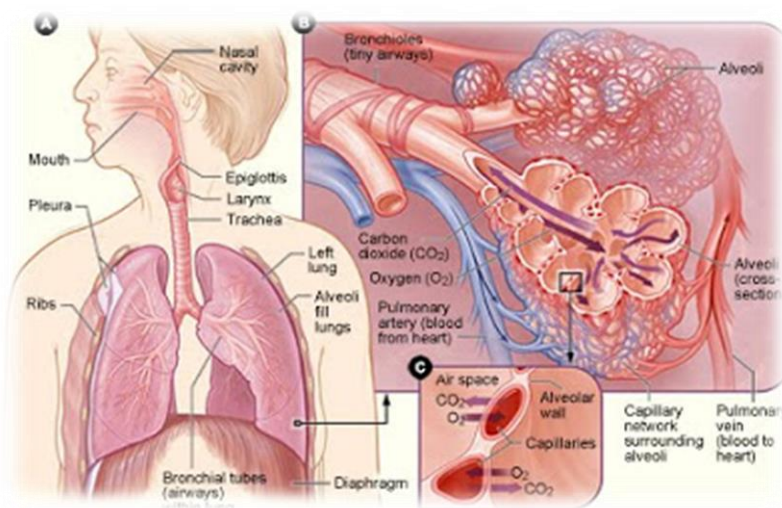


Slika 3. Prikaz građe pluća (izvor: <http://fr.cdn.v5.futura-sciences.com/builds/images/thumbs>)

### 1.3. Fiziologija pluća

Osnovna uloga respiracije je osigurati dopremu kisika u tkiva i otpremu ugljikova dioksida iz tkiva. Svaka stanica u tijelu treba stalnu opskrbu kisikom za proizvodnju energije, rast i održavanje vitalnih funkcija. Normalno, čovjek udahne od 15 do 18 puta u minuti, a bez zraka može živjeti svega par minuta. Proces respiracije možemo podijeliti u četiri glavna funkcijska dijela: plućna ventilacija (strujanje zraka u oba smjera između atmosfere i alveola), difuzija kisika i ugljikova dioksida kroz alveo-kapilarnu membranu, perfuzija krvi kroz alveolarne kapilare te regulacija ventilacije.

Pluća sudjeluju i u drugim važnim funkcijama kao što je regulacija acidobazne ravnoteže u tijelu, pretvorba angiotenzina I u angiotenzin II (pa na taj način sudjeluju i u složenom hormonskom sustavu kontrole krvnog tlak), izlučivanju štetnih tvari iz organizma te fizički štite srce od naglih pokreta (4).



Slika 4. Fiziologija pluća (izvor: <http://4.bp.blogspot.com/> /s400/lung\_anatomy%2B)

#### 1.4. Epidemiologija

Maligne bolesti su značajan javnozdravstveni problem u razvijenim zemljama pa tako i u Hrvatskoj. Predstavljaju drugi najvažniji uzrok smrti odmah nakon kardiovaskularnih bolesti. Učestalost i smrtnost od raka u Hrvatskoj prati i proučava Državni registar za rak osnovan 1959. godine pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo. U svijetu se bilježi stalan porast oboljevanja i smrtnosti od zloćudnih bolesti. Statistički ured Europske unije, Eurostat je u povodu Svjetskog dana borbe protiv raka iznio rezultate prema kojima se od 32 europske države prema stopi mortaliteta od zloćudnih bolesti Hrvatska nalazi na drugom mjestu. Kao glavne razloge visoke stope smrtnosti navodi se starost stanovništva, činjenicu da se u Hrvatskoj rak u prosjeku dijagnosticira kasnije nego u Europi, te lošu distribuciju raka. U Hrvatskoj prednjači rak pluća koji ima veliku smrtnost dok u većini drugih zemalja prednjači rak dojke i prostate.

Rak pluća je u Hrvatskoj najčešći oblik raka u muškaraca. Godine 2012. rak pluća činio je 18% malignih oboljenja (5). Na ljestvici pojedinačnih uzroka smrti zauzima treće mjesto, odmah iza ishemijske bolesti srca i cerebrovaskularnih bolesti. U žena se po učestalosti među malignim oboljenjima nalazi na trećem nakon tumora dojke i debelog crijeva, a na sedmom mjestu pojedinačnih uzroka smrti. Jedan je od najsmrtonosnijih oblika raka, a životni vijek kod uznapredovalog stadija rijetko prelazi godinu dana od postavljanja dijagnoze unatoč liječenju (6).

Prema podacima Državnog zavoda za statistiku ukupan broj umrlih u Republici Hrvatskoj 2013. godini iznosio je 50 386, od toga je od njih 14 012 ( 27,81%) umrlo od novotvorina. Od zloćudnih novotvorina dušnika, dušnice i pluća umrlo je njih 2 802- 5, 56 % (2 090 muškaraca i 712 žena). U istoj godini je na području Primorsko-goranske županije umrlo 3 632 osoba. Od zloćudnih novotvorina je umrlo njih 1 018 (28,03%), a od malignih



novotvorina dušnika, dušnice i pluća umrlo je njih 216-5,95 % ( 164 muškarca i 52 žene). Također je u 2013. godini zabilježen pad broja umrlih od svih skupina bolesti osim od novotvorina (7).

## 2. Tumori pluća

Karcinomi bronha i pluća nastaju zloćudnom transformacijom stanica respiracijskog epitela (bronha, bronhiola i alveola) (8).

### 2.2. Etiologija i patogeneza

Etiologija karcinoma pluća je kao i kod ostalih malignih bolesti nepoznata. Smatra se da je najvažniji čimbenik rizika aktivno pušenje cigareta. Učestalost razvoja raka pluća ovisi o broju popušanih cigareta na dan, dobi u kojoj je osoba počela pušiti i duljini pušenja. Kao ostali rizični čimbenici navode se prijašnje bolesti pluća kao što je KOBP, kod žena hormonska terapija (estrogeni), izloženost brojnim čimbenicima iz okoline kao što je azbest, arsen, klorometilen, nikal, krom, kositar, formaldehid, nafta, viniklorid.

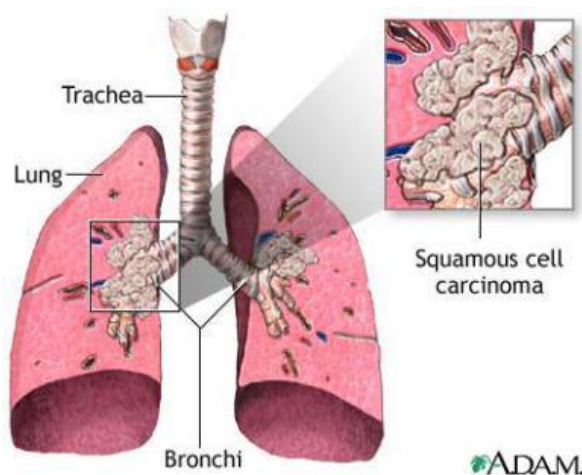
Karcinom pluća nastaje i kao posljedica niza mutacija koje mogu stečene ili pak naslijeđene. Najviše se ističu: EGFR (epidermal growth factor receptor), ALK (anaplastic lymphoma kinase) i KRAS mutacija. Zbog toga, važan čimbenik je i pozitivna obiteljska anamneza. Postoji pet puta veći rizik ako je jedan od roditelja bolovao od karcinoma pluća (8).

### 2.3. Patologija tumora pluća

Karcinomi pluća mogu nastati u bilo kojem dijelu pluća i njihova podjela temelji se prvenstveno na histološkom i citološkom izgledu tumora. Točna histološka dijagnoza od presudne je važnosti za određivanje terapije.

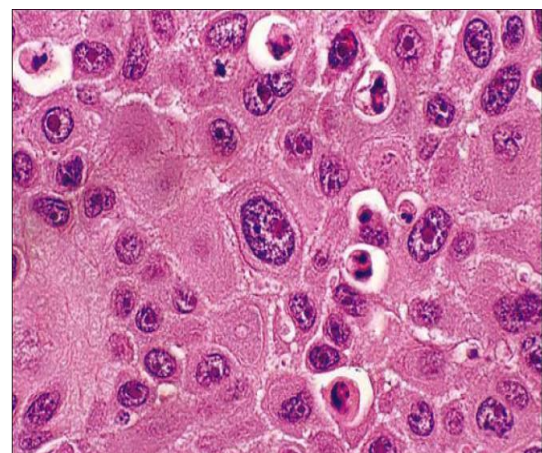
Histološki mogu se svrstati u četiri skupine: rak pločastih stanica (lat. *carcinoma planocellulare*), žljezdani rak (lat. *adenocarcinoma*), karcinom velikih stanica (lat. *carcinoma macrocellulare*) i karcinom malih stanica (lat. *carcinoma microcellulare*).

Planocelularni karcinom (lat. *carcinoma planocellulare*) – obično se javlja u starijih muškaraca i pušača. Najčešće je to centralna hilarna lezija sa širenjem u okolne limfne čvorove. Mikroskopski je karakteristično stvaranje roževine, intracitoplazmatski keratin te prisutnost intercelularnih mostića (9).



Slika 5. Planocelularni karcinom (izvor:

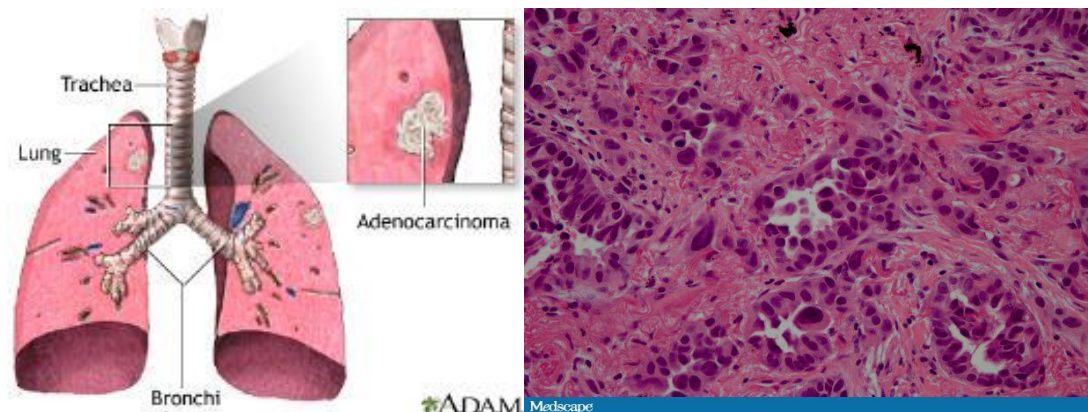
<http://tinyurl.com/6uesfuh>)



Slika 6. Histološki prikaz (izvor:

<http://classconnection.s3.amazonaws.com>)

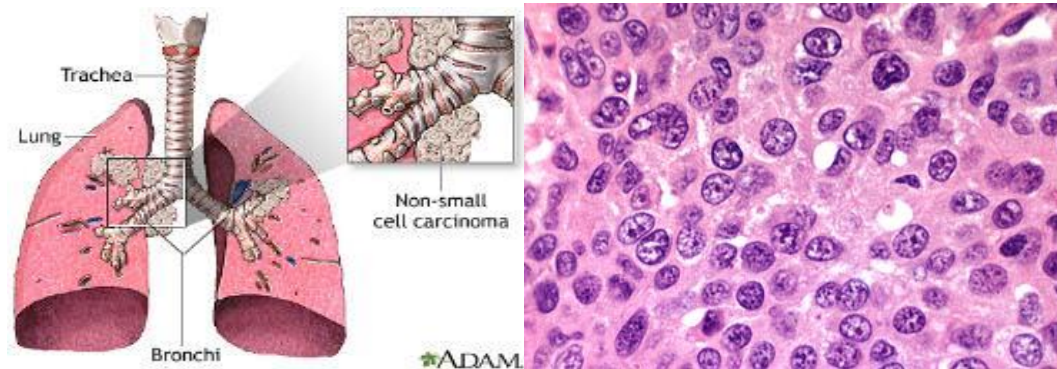
Adenokarcinom (lat. *adenocarcinoma*) - danas najčešći tip karcinoma pluća. Čini oko 40% svih karcinoma pluća. Češći je u žena, mlađih osoba i nepušača (iako više od 75% bolesnika s ovim karcinomom pluća čine pušači). Uglavnom je smješten u perifernim dijelovima pluća, dok manji dio nastaje endobronhalno. Mikroskopski podrazumijeva žarište uglavnom manje od 5 mm gdje su stanice koje oblažu alveole hiperplastične, atipičnog izgleda, ponekad sa dvije jezge ali bez preklapanja jezgara. Prema prijedlogu klasifikacije iz 2011. (IASLC/ATS/ERS) adenokarcinomi se pobliže klasificiraju prema vodećem uzorku unutar tumora koji može biti lepidični, acinarni, papilarni, mikropapilarni i solidni (9).



Slika.7. Smještaj adenokarcinoma (izvor: <http://www.pennmedicine.org/encyclopedia>)

Slika 8. Histološki prikaz: (izvor: <http://img.medscape.com/article>)

Karcinom velikih stanica - slabo diferencirani nesitnostanični karcinom. Nema jasne žljezdane, pločaste ili neuroendokrine diferencijacije.



Slika 9. Karcinom velikih stanica

Slika 10. Histološki prikaz (izvor:

(izvor: <http://www.pennmedicine.org/>)

<http://pathhsw5m54.ucsf.edu/>)

Sarkomatoidni karcinomi (*lat. carcinoma sacromatoides*) obuhvaćaju nekoliko podtipova, a karakteriziraju ih vretenaste i/ili orijaške stanice u postotku većem od 10% unutar resekcijskog materijala, uz moguću prisutnost i nekog drugog ne-sitnostaničnog karcinoma.

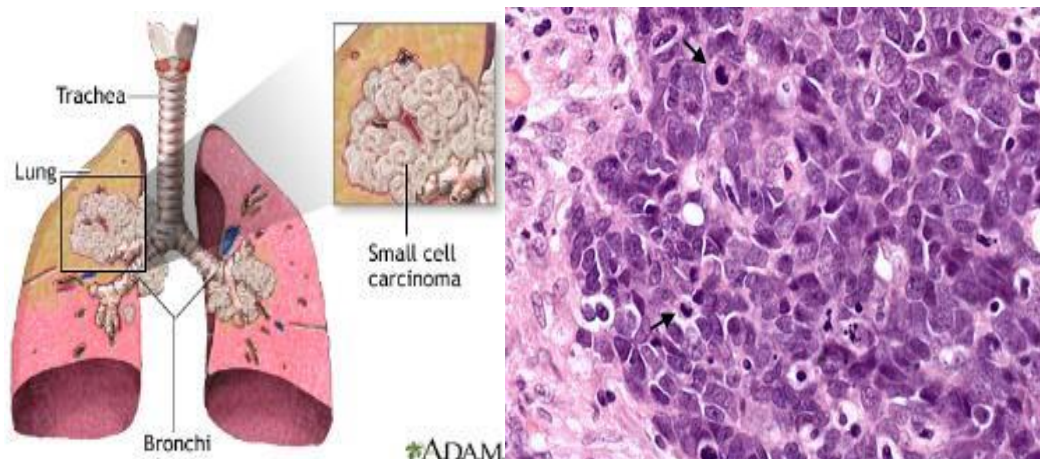
Neuroendokrini tumori pluća obuhvaćaju tipični i atipični karcinoid, krupnostanični neuroendokrini karcinom te sitnostanični karcinom.

Tipični karcinoid (*lat. carcinoides typicum*) obično je biološki benignog ponašanja. Nastaje u stijenci velikih bronha kao gladak čvor koji raste endobronhalno, a rjeđe se javlja na periferiji. Histološki građen je od organoidnih trabekularnih ili solidnih nakupina jednoličnih stanica koje imaju okrugle ili ovalne jezgre i eozinofilnu citoplazmu. Ponekad se nalaze i rozete. Mitoze su rijetke, a nekroze nema.

Atipični karcinoid (lat. *Carcinoides atypicum*) je agresivan, ali rjeđi od tipičnog karcinoida. Obično se pojavljuje periferno i veći je od tipičnog karcinoida. Histološki izgleda kao tipični, ali uz izraženiju atipiju stanica. Nekroza je česta pojava. Imaju lošu prognozu (9).

Krupnostanični neuroendokrini karcinom - izrazito agresivan. Histološki karakteriziran stanicama neuroendokrinog izgleda sa mitozama i izraženom nekrozom. Unutar jezgara nalaze se istaknuti nukleoli.

Sitnostanični karcinom (lat. *carcinoma microcellulare*) čini 10 do 20% karcinoma pluća i ubraja se u neuroendokrini karcinom visokog stupnja malignosti. Gotovo svi bolesnici su pušači. Većina je smještena centralno i izravno prodire u hilarne limfne čvorove. Histološki građen je od stanica srednje veličine, s okruglim ili ovalnim hiperkromatskim jezgrama, bez izraženih nukleola i sa vrlo oskudnim citoplazmama. Mitoze su izrazito brojne, a nekroza je obilna (9).



Slika 11. Sitnostanični karcinom (izvor:

<http://www.pennmedicine.org/>)

Slika 12. Histološki prikaz (izvor:

<http://pathhsw5m54.ucsf.edu/>)

## 2.4. Klinička slika

Tumori pluća odlikuju se sporim i podmuklim rastom zbog čega se samo mali broj bolesnika otkriva u asimptomatskog fazi bolesti. U kasnijoj fazi razvijaju se simptomi koje dijelimo na nespecifične, specifične respiracijske, intratorakalne, metastatske i paraneoplastičke.

Nespecifični simptomi javljaju se u uznapredovalom stadiju bolesti i nisu karakteristični za karcinome pluća. To su umor, gubitak tjelesne težine, slabost, anoreksija i povišena tjelesna temperatura.

Specifični respiracijski simptomi najizraženiji su kod centralno smještenih tumora, a posljedica su lokalne bronhalne iritacije i invazije, opstrukcije bronha te invazije torakalne stijenke i medijastinalnih struktura. Kašalj (javlja se u 75 % bolesnika s karcinomom pluća) koji traje dulje od mjesec dana, pogotovo u pušača, te svaka promjena karaktera ili intenziteta kašlja i iskašljavanja, osobito hemoptize (javljaju se u 57% bolesnika s karcinomom) bude sumnju na karcinom. Isto tako, nepotpuno izlječene i recidivirajuće pneumonije, te zaduha koja se u početku javlja samo u naporu. Periferno smješteni karcinomi zbog zahvaćenosti pleure i stijenke prsnog koša mogu uzrokovati bol, a centralno smješteni tumori izazivaju muklu bol zbog širenja u medijastinum.

Intratorakalni simptomi nastaju rastom i invazijom tumora u strukture unutar prsnog koša. Tumor u plućnome vršku može uzrokovati Pancoastov sindrom (bol u ramenu sa širenjem niz ruku duž distribucije ulnarnog živca) te Hornerov sindrom. Pri opstrukciji gornje šuplje vene, nastaje sindrom gornje šuplje vene, okarakteriziran nabrekliim venama vrata vrata, edemom i cijanozom glave i vrata, zaduhom i kašljem. Uraštanjem tumora u traheju ili vanjskom kompresijom povećanim medijastinalnim limfnim čvorovima nastaje sindrom suženja traheje koji se manifestira izrazitim kašljem, zaduhom i trahealnim stridorom. Kao posljedica zahvaćanja rekurentnog laringealnog živca javlja se promuklost (8). Zahvaćanjem n.frenikusa

dolazi do unilateralne paralize ošita te njegove paradoksalne pomičnosti. Prodrom tumora u pleuru (metastaza u pleuru) nastaju izljevi u pleuralnoj šupljini koji su praćeni zaduhom i suhim kašljem.

U bolesnika s karcinomom pluća česte su metastaze izvan prsnog koša. Karcinomi pluća mogu metastazirati hematogeno i limfogeno. Metastazama je najčešće zahvaćena jetra, a često su zahvaćene i nadbubrežne žlijezde, čija se infiltracija prezentira općom slabošću, hipotenzijom i pojačanom pigmentacijom. Oko 30-40% bolesnika ima koštane metastaze, a 25-40% ih ima metastaze u središnjem živčanom sustavu koje se manifestiraju glavoboljom, mučninom, povraćanjem, vrtoglavicom, epileptičkim napadajima, hemiparezama, suženjem vidnog polja ili oštećenjem kranijalnih živaca.

Paraneoplastički sindrom obuhvaća brojne kliničke sindrome koji se ne mogu izravno povezati s primarnim tumorom ili metastazama. Javlja se u 10-20 % bolesnika s malignom bolesti pluća, a mogu se pojaviti i prije otkrića primarnog tumora. Najčešće manifestacije paraneoplastičnog sindroma su osteoartropatija, osteomalacija, poliomyozitis, anemija, duboka venska tromboza, Trosseauov sindrom, hiperkalcijemija, hiponatrijemija, Cushingov sindrom, promjene na koži, promjene živčanog sustava i ostalo (8).



## 2.5. Dijagnostički postupak i određivanje stadija bolesti

Bolesnici sa simptomima koji upućuju na mogućnost postojanja karcinoma pluća trebaju biti detaljno pregledani. Dijagnoza počinje anamnezom i fizikalnim pregledom. Sljedeći korak su laboratorijske pretrage koje obuhvaćaju : KKS, SE, kolagulacijske testove, kompletnu biokemiju i tumorske biljege (CYFRA 21-1 i NSE). Obvezno je napraviti i rtg-pregled pluća. U slučaju postojanja tumora, ovisno o njegovoj lokalizaciji rtg nalaz će pokazati centralno ili periferno smještenu sjenu, pleuralni izljev, atelektazu, promjene u medijastinumu. Uredan nalaz ne isključuje postojanje karcinoma. Superiorna pretraga u usporedbi s rtg-om je CT toraksa, osobito u procjeni ekstenzije tumora ili u detekciji uvećanih medijastinalnih limfnih čvorova. Potrebno je napraviti i procjenu funkcija respiracijskog i kardiovaskularnog sustava: spiometriju, analizu plinova u arterijskoj krvi i acidobazni status, određivanje difuzijskog kapaciteta pluća za CO, EKG i ultrazvuk srca (10).

Dijagnostika karcinoma pluća, postavlja se na osnovi patohistološke (preferencijalno)/citološke potvrde bolesti. Patohistološka dijagnostika se najčešće postavlja bronhoskopijom, a u bolesnika s periferno smještenim tumorom nerijetko se koristimo i transtorakalnom punkcijom. Poradi napretka u liječenju karcinoma pluća sve važnije postaje i definiranje molekularnih obilježja tumora. Nakon postavljanja citološke/patohistološke dijagnostike i utvrđivanja lokoregionalnog statusa bolesnika dodatnim pretragama treba utvrditi postoji li udaljena diseminacija. Metastaze u jetri i nadbubrežnim žlijezdama otkrivaju se CT-om gornjeg abdomena, a metastaze u mozak MR-om (ili CT-om) mozga. Ako se u ovoj fazi obrade bolesnika s karcinomom malih stanica ne nađe postojanje ekstenzivne bolesti, indicirana je scintigrafija skeleta. S druge strane, u bolesnika s karcinomom nemalih stanica nije indicirana rutinska primjena scintigrafije skeleta za otkrivanje asimptomatske metastaze kosti. U bolesnika koji su kandidati za kirurški zahvat, osobito u slučaju dvojbene nalaza

CT-a indicirana je medijastinoskopija radi određivanja zahvaćenosti medijastinalnih limfnih čvorova. U takvih je bolesnika od koristi i PET (positron emission tomography) i zbog definiranja medicinskog statusa bolesti i zbog otkrivanja ekstratorakalnih metastaza. U bolesnika s karcinoidom korisno je izmjeriti 5-HIAA (5-hidroksi-indoloctena kiselina) u 24-satnom urinu, kromogranin A te napraviti scintigrafiju oktreatidom.

Za određivanje stadija bolesti primjenjuje se TNM-klasifikacija (AJCC-American Joint Committee on Cancer). U bolesnika s mikrocelularnim karcinomom rabi se jednostavnija podjela na dvije skupine: ograničena bolest (unutar ipsilateralnog hemitoraksa), ili proširena bolest (širi se izvan hemitoraksa ili postoji zloćudni pleuralni izljev, odnosno udaljena diseminacija) (10).

## 2.6. Stupnjevanje karcinoma pluća

TNM sustav je sustav koji se koristi u procjeni anatomske proširenosti karcinoma, limfnih čvorova i prisutnosti udaljenih metastaza (8).

Tablica 1. Stadiji bolesti, petogodišnje preživljenje prema TNM klasifikaciji

Stadij I A	T1a,b	N0	M0	70-75%
Stadij I B	T2a	N0	M0	60%
Stadij II A	T1a,b	N1	M0	45%
	T2a	N1	M0	
	T2b	N0	M0	
Stadij II B	T2b	N1	M0	35%
	T3	N0	M0	
Stadij III A	T1, T2	N2	M0	20-25%
	T3	N1, N2	M0	
	T4	N0, N1	M0	
Stadij III B	T4	N2	M0	5-10%
	bilo koji T	N3	M0	
Stadij IV	bilo koji T	bilo koji N	M1a,b	< 5%

(Vrdoljak, Šamija, Kusić, Petković, Gugić, Krajina; Klinička onkologija. Medicinska naklada-Zagreb, 2013.

Tablica 2. TNM klasifikacija karcinoma pluća

Primarni tumor (T)	
TX	primarni se tumor ne može procijeniti ili je tumor dokazan prisutnošću zloćudnih stanica u sputumu ili bronhalnom ispirku, ali se ne može otkriti radiološkim tehnikama ni bronhoskopijom
T0	nema dokaza o postojanju tumora
Tis	karcinom <i>in situ</i>
T1	tumor ≤ 3 cm u najvećem promjeru, okružen plućima ili visceralnom pleurom, bez invazije proksimalnije od lobarnoga bronha
T1a	tumor ≤ 2 cm u najvećem promjeru
T1b	tumor > 2 cm, ali ≤ 3 cm u najvećem promjeru
T2	tumor > 3 cm, ali ≤ 7 cm ili tumor s nekim od sljedećih obilježja: zahvaća glavni bronh, a udaljen je od karine ≥ 2 cm, <i>ili</i> invadira visceralnu pleuru, <i>ili</i> je udružen s atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom koji ne zahvaćaju cijelo pluće
T2a	tumor > 3 cm, ali ≤ 5 cm u najvećem promjeru
T2b	tumor > 5 cm, ali ≤ 7 cm u najvećem promjeru
T3	tumor > 7 cm ili tumor bilo koje veličine koji zahvaća nešto od sljedećeg: torakalnu stijenku, dijafragmu, frenični živac, medijastinalnu pleuru, parijetalni perikard, <i>ili</i> tumor u glavnom bronhu udaljen < 2 cm od karine koji ne zahvaća karinu, <i>ili</i> tumor koji je udružen s atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom koji zahvaća cijelo pluće, <i>ili</i> odvojeni tumorski čvor(ovi) u istom režnju
T4	tumor bilo koje veličine koji zahvaća nešto od sredoprsja: velike krvne žile, dušnik, rekurentni laringealni živac, jednjak, trupove kralježaka ili postojanje tumora u drugim ipsilateralnim režnjevima
Regionalni limfni čvorovi (N)	
Nx	nepoznato
N0	bez presadnica u regionalne limfne čvorove
N1	presadnice u ipsilateralne peribronhalne i/ili ipsilateralne hilarne limfne čvorove i intrapulmonalne čvorove
N2	presadnice u ipsilateralne medijastinalne i/ili subkardinalne limfne čvorove
N3	presadnice u kontralateralne medijastinalne, kontralateralne hilarne, ipsilateralne ili kontralateralne skalenske ili supraklavikularne limfne čvorove
Udaljene presadnice (M)	
Mx	nepoznato
M0	bez udaljenih presadnica
M1	prisutne udaljene presadnice
M1a	postojanje tumora u kontralateralnom režnju <i>ili</i> tumor s čvorovima na pleuri <i>ili</i> zloćudni pleuralni ili perikardijalni izljev
M1b	postojanje drugih udaljenih presadnica

(Vrdoljak, Šamija, Kusić, Petković, Gugić, Krajina; Klinička onkologija. Medicinska naklada-Zagreb, 2013.)

## 2.7. Terapijski postupak

Optimalan način liječenja bolesnika s karcinomom pluća ovisi o stadiju bolesti pri dijagnozi, vrsti karcinoma te bolesnikovu općem stanju.

Karcinom nemalih stanica, ovisno o stadiju, liječi se kirurškim zahvatom, kemoterapijom, radioterapijom te tzv. ciljanom terapijom.

Glavni način liječenja karcinoma malih stanica jest kemoterapija, potom radioterapija.

Osim spomenutih modaliteta liječenja u ovih bolesnika, vrlo je važno na vrijeme započeti sa simptomatsko-potpornom terapijom.

Prognoza je najčešće loša (10).

### 3. Svrha rada

Karcinom pluća je vodeći uzrok smrti od karcinoma u razvijenim zemljama. Najčešće se javlja u dobi od 50-70 godina dok se 3-5% javlja u mlađih od 40 godina. Iako postoji ustaljeno mišljenje da je riječ o dominantno pušačkom tumoru, karcinom pluća postaje sve veći problem među mladima i nepušačima. Glavni razlog tomu još uvijek je nepoznat. Ova vrsta karcinoma brzo metastazira te se simptomi pojave tek u uznapredovaloj fazi bolesti, a rezultati liječenja su skromni.

Ovim radom prikazuju se najnovije spoznaje o karcinomima pluća među mladima i nepušačima, karakteristikama tumora, kliničkim manifestacijama, važnosti dijagnostičko molekularnog testiranja i potrebi ciljane i individualno prilagođene terapije.

#### 4. Tumori pluća u mladih i nepušača

Karcinom pluća je vodeći uzrok smrti od karcinoma u razvijenim zemljama te je u porastu u zemljama u razvoju. Zahvaća različite skupine ljudi i postaje sve važniji zdravstveni problem među mladima i nepušačima. Incidencija karcinoma u žena je u porastu, dok je kod muškaraca zabilježen pad. Trenutno, karcinom pluća uzima 20% svih smrti od karcinoma u žena. Karcinom pluća najčešće se javlja u dobi od 50-75 godina, dok se 3-5 % javlja u osoba mlađih od 40 godina, a izuzetno rijetko ispod 25 godina.

U usporedbi s pacijentima starije dobi, karcinom pluća u mlađoj dobi dominantno pogađa žene, nepušače, i histološki najčešći tip je adenokarcinom. Nekoliko studija opisalo je slično ukupno preživljenje u mlađih i starijih pacijenata s karcinomom pluća, dok su drugi pak izvjestili lošije ili bolje preživljenje mlađih u odnosu na starije. Uzrok takvih razlika u analizama može biti zbog rijetke pojave karcinoma pluća u mladima, razlike u izradi studija koje opisuju samo kirurški liječene slučajeve ili pak neoperabilne slučajeve, razlike u pušačkom statusu, okruženju i etničnosti promatranih studija.

Karakteristike mladih pacijenata s karcinomom pluća su takve da prevladava adenokarcinom, visokog stadija po TNM klasifikaciji, sa visokom stopom udaljenih metastaza i sličnim ukupnim preživljenjem u usporedbi sa starijim pacijentima. Dominantno su zahvaćene žene, nepušači. Pacijenti sa IV stadijem bolesti dominantno su bili u mlađoj dobi. Na prognozu mlađih bolesnika s karcinomom pluća može utjecati agresivnija terapija, manje komorbiditeta i postoperacijskih komplikacija (11).

Bronhoalveolarni karcinom, kao podtip adenokarcinoma nije povezan s pojavom u mlađoj dobi, iako su pacijenti s bronhoalveolarnim karcinomom češće žene i nepušači u usporedbi s bolesnicima s drugim podtipovima adenokarcinoma.

Kod adenokarcinoma pluća u mlađoj dobnoj skupini značajno češće su prisutne stanice prstena pečatnjaka. To je jedinstvena vrsta stanica identificirana u mucinoznih adenokarcinoma. Kao jedinstven podtip karcinoma pluća, pokazuju lošiju prognozu od adenokarcinoma bez stanica prstena pečatnjaka. Karakteristično je da te vrste stanica prevladavaju u adenokarcinomima pluća u mlađoj dobi i kod nepušača. Dodatno je pokazano da primarni adenokarcinomi pluća s više od 5% stanica prstena pečatnjaka imaju značajno lošiju stopu preživljenja od onih s manje od 5%. Međutim, prema Međunarodnoj udruzi za proučavanje karcinoma pluća (IASLC), nova klasifikacija adenokarcinoma uklonila je stanice prstena pečatnjaka kao podtip adenokarcinoma, jer se smatraju citološkom značajkom koja može biti povezana s različitim histološkim uzorcima. Zbog malog broja pacijenata u ovoj dobnoj skupini, nije se uspjela pokazati važnost ovih stanica kao nezavisnog prognostičkog čimbenika. Iako je ukupna incidencija stanica prstena pečatnjaka bila niska i njihova prognostička značajnost nije potvrđena u multivarijantnoj analizi, pretpostavljena je mogućnost da prisutnost stanica prstena pečatnjaka u adenokarcinomu pluća može biti pokazatelj lošeg preživljenja u mlađoj dobi i adenokarcinoma ukupno. Potrebne su daljnje studije na velikim skupinama pacijenata za procjenu prognostičkog značenja histoloških varijanti u mlađim dobnim skupinama (11).

Jedinstvene kliničko-patološke karakteristike mlađih bolesnika s adenokarcinomom pluća, podržava vjerojatnost da je uzrok adenokarcinoma pluća u mlađoj dobi povezan sa izloženosti okolišnim kancerogenima, osim aktivnog pušenja, no glavni uzrok i dalje ostaje nepoznat.

Postoji nekoliko izvješća i o genetskim promjenama u mlađih bolesnika s adenokarcinomom pluća. Visoka razina amplifikacija u dugom kraku kromosoma 20 je češće uočena i mogla bi biti važna u nastanku adenokarcinoma u mlađoj dobnoj skupini. Udio p53 pozitivnih slučajeva je značajno niži, dok je angiogeneza adenokarcinoma pluća pobliže



povezana s ekspresijom p53 u mlađih pacijenata nego kod starijih. U zadnje vrijeme, saznalo se da su EGFR i ALK mutacije usko povezane s boljim odgovorom na specifične kemoterapijske lijekove kao što su EGFR-TKI i ALK inhibitor.

Pacijenti s adenokarcinomom i ALK mutacijom dijele nekoliko kliničkih karakteristika s pacijentima koji imaju adenokarcinom i prisutne stanice prstena pečatnjaka. Veća je vjerojatnost pojave adenokarcinoma s ALK mutacijom u mlađoj dobi i među nepušačima i u uznapredovalom stadiju u usporedbi s divljim tipom adenokarcinoma. Osim toga, solidni tumor i često prisutne stanice prstena pečatnjaka su opisane kao posebna značajka karcinoma nemalih stanica s ALK mutacijom. Postotak ALK pozitivnih NSCLC je 5 do 10% svih adenokarcinoma pluća. ALK pozitivnost je usko povezana s ženama, ali statistički ne i s mlađom dobi. ALK pozitivni adenokarcinomi obično imaju prisutne stanice prstena pečatnjaka ali to je granično statistički značajno. To je donekle proturječno s ranijim studijama, a to bi moglo biti zbog broja bolesnika u mlađoj dobi i vrlo rijetke pojave ALK mutacije.

Stopa EGFR mutacija koja je češća u žena i nepušača nije bila drugačija u usporedbi sa starijim pacijentima. Stoga se pretpostavlja da EGFR mutacija možda nije povezana s razvojem adenokarcinoma pluća u mlađoj dobi (11).

#### 4.1. Klinička slika

Većina mladih pacijenata s karcinomom pluća prezentira se:

Kašljem (48%)

Boli u grudima (32%)

Gubitkom težine (29%)

Dispnejom (13%)

Povišenom temperaturom (12%)

Hemoptizom (6%)

U usporedbi sa starijim pacijentima, bol je značajno češća u mlađoj populaciji, što može korelirati s visokom incidencijom zahvaćanja medijastinuma, pleure, prsnog koša i uznapredovalog stadija bolesti. Normalan rtg nalaz srca i pluća ima 0.4% pacijenata sa karcinomom pluća.

Mlađe žene s NSCLC češće se prezentiraju u uznapredovalom stadiju bolesti (IIIB/IV) nego mlađi muškarci ili stariji pacijenti. Tumori u T4 stadiju invadiraju medijastinalne strukture: srce i velike krvne žile, grkljan i dušnik, jednjak, tijela kralježaka.

Unatoč napretku liječenja stopa petogodišnjeg preživljenja je samo 9-20 % (11).

## 4.2. Liječenje karcinoma pluća u mladih i nepušača

U liječenju karcinoma pluća personalizirani pristup osigurava ciljano i individualno liječenje. Sve bolesnike u uznapredovalom stadiju adenokarcinoma treba testirati za ALK i EGFR mutaciju. Utvrđivanjem genskog ALK i EGFR statusa omogućuje se odabir pacijenata kod kojih će terapija određenim lijekom pridonijeti poboljšanju dijagnoze.

## 4.3. Sistemska terapija u bolesnika s proširenim karcinomom pluća nemalih stanica (stadij IV)

### Prva linija liječenja

Kombinacija dva citostatika u prvoj liniji liječenja primjenjuje se u bolesnika s dobrim općim stanjem. Preporučuje se kombinacija temeljena na cispladini. Lijekovi koji se mogu primjenjivati s platinom uključuje treću generaciju citotoksičnih lijekova kao što su gemcitabin, paklitaksel, docetaksel, pemetreksed, vinorelbin a može i etopozid.

„ U bolesnika s aktivirajućim EGFR mutacijama u prvoj liniji liječenja preporučuje se primjena gefitiniba ili erlotiniba. Ako je status mutacija nepoznat ili nema mutacija preporučuje se prvolinijsko liječenje kemoterapijom. Ne preporučuje se primjena erlotiniba i gefitiniba u kombinaciji s citotoksičnim lijekovima.“

U bolesnika s adenokarcinomom koji nemaju aktivirajuću EGFR mutaciju, preporučuje se kemoterapiji temeljenoj na platini dodati bevacizumab do progresije bolesti. Ukoliko dođe do progresije bolesti preporučuje se druga linija liječenja u kojoj se obično ordinira monoterapija, najčešće docetaksel, pemetreksed, erlotinib ili gefitinib. U slučaju ponovne progresije bolesti, može se primjeniti i treća linija liječenja i to erlotinibom ili gefitinibom do progresije bolesti/neprihvatljive toksičnosti.

## Palijativna radioterapija

Palijativna radioterapija čini komplementarnu metodu važna za smanjenje simptoma bolesti i poboljšanja kvalitete života bolesnika sa proširenom bolesti. Najčešće se provodi poradi metastaza u mozgu, koštanih metastaza i sindroma gornje šuplje vene (12).

### 4.4. EGFR mutacija kao prediktor odgovora na TKI

Uznapredovali NSCLC koji ima mutaciju EGFR su visoko osjetljivi na TKI. TKI (erlotinib, gefitinib, afatinib) značajno produljuje preživljenje bolesnika s uznapredovalim karcinomom nemalih stanica pluća (NSCLC) koji ima mutaciju EGFR u odnosu na kemoterapiju platinom. Međutim ta sredstva imaju mali ili nikakav učinak na ukupno preživljenje u velikim kliničkim ispitivanjima, vjerojatno zato jer se koriste kao druga linija liječenja nakon progresije bolesti na kemoterapiju (13).

### 4.5. Rezistencija na EGFR TKI

Gotovo svi pacijenti koji su u početku reagirali na EGFR TKI kasnije razviju progresiju bolesti. Uzroci stečene rezistencije nisu u potpunosti poznati, ali uključuju sekundarne mutacije EGFR i amplifikaciju MET onkogeni.

Najčešća sekundarna mutacija uključuje ulazak metionina umjesto treonina na položaju 790. Ove strukturne mutacije uključuju oko 50% slučajeva stečene otpornosti na EGFR TKI.

Amplifikacija MET onkogene je povezana sa rezistencijom na EGFR TKI u 5-20% slučajeva sa progresivnom bolesti tijekom liječenja sa elotinibom ili gefitinibom. Također MET amplifikacija se može pojaviti u primarnim tumorima bez postojanja EGFR rezistencije (13).

#### 4.6. ALK inhibitor (Krizotinib)

Selektivni makromolekularni inhibitor ALK-a receptorske tirozin kinaze (KTK) koristi se za liječenje odraslih bolesnika s prethodno uznapredovalim karcinomom pluća ne malih-stanica pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (eng. anaplastic lymphoma kinase, ALK). Pokazuje snažno i selektivno djelovanje na inhibiciju rasta te potiče apoptozu u tumorskim staničnim linijama koje sadržavaju ALK – inačice nastale fuzijom (isključujući EML4-ALK i NPM-ALK) ili amplifikacijom na mjestima gena ALK ili MET (14).

## 5. Rasprava

Karcinom pluća zahvaća različite skupine ljudi, pa tako i mlade i nepušače. Najčešći histološki tip karcinoma je adenokarcinom. Adenokarcinom pluća u mlađih pacijenata pokazuje karakteristične kliničko patološke značajke kao što je prisutnost stanica prstena pečatnjaka i rijetka pojava lepidičnog uzorka. Pacijenti se prezentiraju sa visokim TNM stadijem i visokom stopom udaljenih metastaza. Dominantno su zahvaćene žene i nepušači sa sličnom stopom ukupnog preživljenja u usporedbi sa starijim pacijentima i pušačima. Karcinom pluća u mlađoj dobi pokazuje i neke molekularne specifičnosti. U 5 do 10 % pacijenata s ne-malim stanicama karcinoma pluća prisutna je ALK mutacija. ALK mutacija se ne povezuje s pušenjem i oboljevaju mlađe žene. EGFR mutacija koja je često prisutna kod žena i nepušača ne povezuje se s razvojem adenokarcinoma pluća u mlađoj dobi. Potrebno je istražiti i druge genetske abnormalnosti koje bi mogle pomoći u liječenju ovih pacijenata.

## 6. Zaključci

1. Karcinomi bronha i pluća nastaju zloćudnom transformacijom stanica respiracijskog epitela (bronha, bronhiola i alveola).
2. Karcinom pluća je vodeći uzrok smrti od karcinoma u razvijenim zemljama.
3. Najčešće se javlja u dobi od 50-75 godina dok se 3-5 % javlja u osoba mlađih od 40 godina.
4. Karcinom pluća u mlađoj dobi dominantno pogađa žene i nepušače.
5. Najčešći histološki tip je adenokarcinom.
6. Mlađe žene s NSCLC se češće prezentiraju u uznapredovalom stadiju bolesti (IIIB/IV)
7. Kod adenokarcinoma pluća u mlađoj dobnoj skupini značajno češće se prisutne stanice prstena pečatnjaka.
8. Adenokarcinomi pluća s više od 5% stanica prstena pečatnjaka imaju znatno lošiju stopu preživljenja od onih s manje od 5%.
9. Visoka razina amplifikacije u dugom kraku kromosoma 20 mogla bi biti važna u nastanku adenokarcinoma pluća u mlađoj dobnoj skupini.
10. Postotak ALK pozitivnih NSCLC je 5 do 10% svih adenokarcinoma pluća.
11. Pretpostavlja se da EGFR mutacija možda nije povezana s razvojem adenokarcinoma u mlađoj dobi.
12. ALK i EGFR mutacije su usko povezane s boljim odgovorom na specifične kemoterapijske lijekove kao što su EGFR-TKI i ALK inhibitor.
13. Unatoč napretku liječenja stopa petogodišnjeg preživljenja je samo 9-20 %.

## 7. Sažetak

Karcinom pluća u mlađoj životnoj dobi dominantno pogađa žene, nepušače i azijski etnicitet. Histološki prevladava adenokarcinom. Prilikom postavljanja dijagnoze 75% pacijenata već je u uznapredovaloj fazi bolesti. U usporedbi sa starijim pacijentima, bol je značajno češća u mlađoj populaciji što se može korelirati s visokom incidencijom zahvaćanja medijastinuma, pleure, prsnog koša i uznapredovalog stadija bolesti.

Smatra se kako bi ulogu u nastanku adenokarcinoma pluća u mlađoj dobnoj skupini mogla imati visoka razina amplifikacije u dugom kraku kromosoma 20, postojanje ALK i EGFR mutacija. Postotak ALK pozitivnih NSCLC je 5 do 10% svih adenokarcinoma pluća, dok stopa EGFR mutacija nije drugačija u usporedbi sa starijim pacijentima.

Sve važniju ulogu ima dijagnostičko molekularno testiranje kojim se utvrđuje status ALK i EGFR mutacija i tako omogućuje ciljana terapija koja će imati željeni učinak i pridonijeti poboljšanju dijagnoze. ALK i EGFR mutacije su usko povezane s boljim odgovorom na specifične kemoterapijske lijekove kao što su EGFR-TKI i ALK inhibitor. Unatoč napretku liječenja stopa petogodišnjeg preživljenja je 9-20 %.

Ključne riječi: mladi, nepušači, adenokarcinom, ALK mutacija, inhibitori tirozin-kinaze



## 8. Summary

Lung cancer at younger age predominantly affects women, non-smoking and Asian ethnicity. Adenocarcinoma is the most common histological type. At the time of diagnosis 75% of the patients are already at an advanced stage of disease. Compared with older patients the pain is significantly more common in the younger population, and it can be correlated with a high incidence of grasping the mediastinum, pleura, chest and advanced stage of the disease.

High levels of amplification in the long arm of chromosome 20, the existence of ALK and EGFR mutations are considered to be involved in the causation of lung adenocarcinoma in young age groups. The percentage of ALK positive NSCLC is 5 to 10% of all lung adenocarcinoma, while EGFR mutation rate is not different in comparison with older patients.

Increasingly important role has diagnostic molecular test that determines the status of ALK and EGFR mutations and thus enables targeted therapy that will have desired effect and contribute to improved diagnosis. ALK and EGFR mutations are correlated with better response to specific chemotherapeutic drugs such as EGFR-TKI and ALK inhibitor. Despite the progress of treatment the five-year survival rate is 9-20%.

Key words: young, non-smokers, adenocarcinoma, ALK mutation, tyrosine kinase-inhibitors

## 9. Literatura

1. Novosti i iskorak u liječenju raka pluća) Dostupno na: [www.vasezdravlje.com/obavijesti/opsirnije/660/](http://www.vasezdravlje.com/obavijesti/opsirnije/660/)
2. Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka III. dio. Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke. Školska knjiga –Zagreb 1997.
3. Junqueira L. C. , Carneiro J. Osnove histologije, udžbenik i atlas prema 10. američkom izdanju
4. Guyton, Arthur C & Hall, John E. Medicinska fiziologija. Medicinska naklada – Zagreb, 2006.
5. Incidencija raka u Hrvatskoj 2012. Bilten br.37. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb 2014.
6. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2013. godini, srpanj 2014.
7. Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis za 2013. godinu. – Croatian Health Service Yearbook 2013.
8. Vrhovac B. I suradnici. Interna medicina. Naklada Ljevak – Zagreb, 2008.
9. Damjanov I., Seiwerth S., Jukić S., Nola M.: Patologija. Medicinska naklada – Zagreb, 2014.
10. Vrdoljak E. i suradnici: Klinička onkologija. Medicinska naklada – Zagreb 2013.
11. Lucia Kim, Kyu Ho Kim, Yong Han Yoon, Jeong Seon Ryu, Suk Jin Choi, In Suh Park, Jee Young Han, Joon Mee Kim and Young Chae Chu Clinicopathologic and Molecular Characteristics of Lung Adenocarcinoma Arising in Young Patients
12. Samaržija M., Gugić D., Radić J., Vrdoljak E., Jakopović M., Boban M., Belac Lovasić I., Chalfé N., Pleština S., Slobodnjak Z., Smojver Jetek S., Jonjić N., Kukuljan M. Kliničke upute za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od karcinoma pluća nemalih stanica

13. UpToDate: Rogerio C. Lilenbaum –Systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer with an activating mutation in the epidermal growth factor receptor Dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer-with-an-activating-mutation-in-the-epidermal-growth-factor-> Pristupljeno 8. svibnja 2015.
14. Kentaro Inamura, Kengo Takeuchi, Yuki Togoshi, Satoko Hatano, Hironori Ninomiya, Noriko Motoi, Ming-yon Mun, Yukinon Sakao, Sakae Okomura Ken Nakagawa, Manabu Sosda, Young Lim Choi, Hiroyoki Mano, Yuichi Ishikawa EML4- ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology and young onset

## 10. Životopis

Andela Nadinić rođena je 18. travnja 1990. godine u Zadru. Osnovnoškolsko obrazovanje stekla je u OŠ „Sukošan“ u Sukošanu koju je završila 2004./2005. godine. Za vrijeme osnovne škole sudjelovala je 2002. i 2005. godine na županijskim natjecanjima u atletici. Školovanje nastavlja u Srednoj medicinskoj školi „Ante Kuzmanić“ u Zadru. Tijekom srednje škole sudjeluje na raznim natjecanjima te 2008. godine osvaja 2. mjesto na županijskom natjecanju iz vjeronauka, te 2009. godine 4. mjesto na državnom natjecanju iz zdravstvene njege. Po završetku srednje škole 2009. godine upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Za vrijeme studija sudjelovala je u studentskom kongresu kao član organizacijskog odbora (NeuRI-studentski kongres neuroznanosti 2014. godine).