

# KARCINOM PLUĆA-SAVREMENI IZAZOVI U ISPITIVANJU I LEČENJU

## LUNG CANCER - MODERN CHALLENGES IN EXAMINATION AND TREATMENT

Maja Ercegovic<sup>1,2</sup> Slaviša Baščarević<sup>1,2</sup>, Dragana Marić<sup>1,3</sup>, Marko Popović<sup>1,2</sup>

1 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

2 Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za grudnu hirurgiju, Beograd, Srbija

3 Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za pulmologiju, Beograd, Srbija

### SAŽETAK

Karcinom pluća je najčešći karcinom u odnosu na incidencu i vodeći uzrok smrtnosti od malignih bolesti. Visoka incidenca i mortalitet su stalni motiv za istraživanja na polju poboljšanja ranog otkrivanja potencijalnog karcinoma, unapređenja složenih metoda dijagnostike i lečenja bolesnika sa karcinomom pluća.

Rano otkrivanje karcinoma primenom niskodozne kompjuterizovane tomografije grudnog koša je prema rezultatima nekih studija ( National Lung Screening Trial) smanjilo mortalitet za 20%. Implementacija programa skrininga zahteva poznavanje osnovnih principa i protokola rada, tumačenja rezultata i postupaka na osnovu dobijenih nalaza.

Otkrivanje tumora u ranoj fazi omogućava i veći procenat bolesnika kod kojih je moguće hirurško lečenje kao i primena minimalno invazivne hirurgije (VATS-video-asistirana torakoskopska hirurgija) i ograničenih sublobarnih resekcija.

Lokalna kontrola bolesti se može postići i primenom stereotaksične radioterapije tela (SBRT), ciljano usmerene na tumor sa minimalnim efektima na okolni plućni parenhim. SBRT je posebno značajna kao metoda lokalne terapije karcinoma kod bolesnika koji nisu kandidati ili ne prihvataju hirurško lečenje.

Značajne promene na planu sistemskog lečenja nastale suvođenjem u kliničku praksu molekularne (ciljane) terapije i imunoterapije.

Savremene metode otkrivanja, ispitivanja, hirurškog lečenja, radioterapije i sistemskog lečenja zahtevaju multidisciplinarni timski pristup lečenju bolesnika sa karcinomom pluća.

KLjučne reči: karcinom pluća, skrining, radioterapija, ciljana terapija

### ABSTRACT

Lung cancer has the highest incidence and is leading cause of cancer deaths. High incidence and mortality present the motivation for extensive investigations concerning early discovery, improved diagnostic and treatment of lung cancer

Early diagnosis by low dose computed tomography lead to 20% reduction in mortality, according to results reported by National Lung Screening Trial in USA. Several aspects should be taken into consideration during the implementation of the screening such as protocols of radiology screening, evaluation of the results and principles regarding further diagnosis and treatment.

Detection of lung cancer in early stages increases resection rate and enables minimally invasive approach and limited, sub lobar resections.

Good local control of the tumor can be achieved with stereotactic body radiation therapy (SBRT), which targets the tumor cells with minimal effect on adjacent lung parenchyma. SBRT may be the local treatment for patients with high risk for surgery or those who do not accept surgical treatment. Significant improvements in systemic treatment of lung cancer include development of molecular (targeted) therapy and immunotherapy.

Successful implementation of current procedures in detection, diagnostic, surgery, radiology and systemic treatment of lung cancer is possible only with multidisciplinary team approach.

Key words: lung cancer, screening, radiotherapy, targeted therapy

### UVOD

Karcinom pluća je najčešći karcinom u odnosu na incidencu i vodeći uzrok smrtnosti od malignih bolesti, mortalitet je veći nego od karcinoma dojke, prostate, kolorektalnog, mokraćne bešike i melanoma zajedno. Više od polovine karcinoma pluća se na globalnom nivou dijagnostikuje u zemljama u razvoju a ukupno 5-godišnje preživljavanje je i dalje u opsegu do 20%.

Visoka incidenca i mortalitet su stalni motiv za istraživanja na polju poboljšanja ranog otkrivanja potencijalnog karcinoma, sa ciljem da se dijagnoza postavi u fazi kada su rezultati hirurškog lečenja najbolji. Pored trenda unapređenja hirurških metoda ( minimalno invazivna hirurgija, primena robotske hirurgije, ograničene resekcije) razvijale su se i ciljane metode sistemskog lečenja ( imunoterapija, molekularna, ciljana terapija). Radioterapija se primenjuje kao indukciona ili postoperativna prema definisanim indikacijama a ciljana, stereotaksična radioterapija je još jedna metoda lokoregionalne kontrole bolesti za odabrane pacijente sa karcinomom pluća.

Rana dijagnostika-mogućnosti i izazovi skrining programa

Rano otkrivanje karcinoma primenom niskodozne kompjuterizovane tomografije grudnog koša je prema rezultatima nekih studija ( National Lung Screening Trial) smanjilo mortalitet za 20%. Implementacija skrining programa pluća u zdravstvenom sistemu zahteva analize nekih osnovnih aspekata sa ciljem definisanja protokola rada. Osnovni cilj je rano otkrivanje karcinoma pluća i adekvatno lečenje pacijenata sa očekivanim smanjenjem mortaliteta ali sa druge strane i izbegavanje štetnih efekata CT skrininga, nepotrebnih invazivnih dijagnostičkih procedura i neopravdanih hirurških intervencija.

Radna grupa Evropskog udruženja grudnih hirurga (ESTS) je definisala 10 preporuka koje se odnose na osnovne aspekte programa CT skrininga pluća. Vrlo je bitno da program bude jednako dostupan svim osobama kod kojih postoji razlog za skrining, odnosno faktori rizika, da se smanji broj lažno pozitivnih nalaza i postigne dobar odnos između koristi i troškova. U uspostavljanju programa ranog otkrivanja uvek treba uzeti u obzir lokalne mogućnosti zdravstvenog sistema, pre svega radiološke službe. Svršishodno je da se projekat počne u jednom ili dva centra da bi se stekla iskustva, pa potom proširi na potreban broj centara u zdravstvenom sistemu. Centri koji uspostavljaju skrining program bi trebalo da imaju početnu predviđenu populaciju od 2000 osoba, multidisciplinarni tim ( torakalni radiolog, patolog, pulmolog, grudni hirurg, medikalni i radijacioni onkolog, sa iskustvom u lečenju karcinoma pluća) za evaluaciju rezultata i formiranu bazu podataka za registrovanje nalaza a sa ciljem što efikasnijeg sticanja znanja i iskustava za dalju uspešnu implementaciju programa. Tokom primene programa, lekari tima treba da steknu i posebna znanja i iskustva koja se odnose na ispitivanje, lečenje i praćenje plućnih nodusa otkrivenih skriningom. Dijagnostički algoritam za detektovanje plućnih nodusa je bitno osnovno pitanje. Pre svega je neophodno definisati ciljnu populaciju koja ima poviše rizik za razvoj karcinoma pluća. Prema preprukama National Lung Screening Trial (NLST), to je starost 55-74 godine, izloženost duvanu preko 30 paklo/godina i ne više od 15 godina od prestanka pušenja. Prošireni kriterijumi uključuju i osobe starije od 50 godina uz druge faktore rizika.

Veličina i karakteristike otkrivenih nodusa su bitni za donošenje odluke u odnosu na dalje praćenje ili upućivanje na neinvazivna i invazivna ispitivanja da bi se procenila indikacija za hiruršku intervenciju. NLSI je inicijalno definisao kao pozitivan nalaz svaki nodus veličine 4 mm bez kalcifikata, ali je zbog visokog procenta lažno pozitivnih rezultata granica veličine pomena na 6-7mm.

Određeni klinički i radiološki parametri se smatraju prediktivnim za karcinom-starija životna dob, ženski pol, porodična anamneza, emfizem, veći nodusi sa spikulacijama, lokalizacija u gornjim lobusima. U smernice za donošenje odluke o dijagnostičkom postupku i indikaciji za hirurško lečenje, treba uvrstiti i radiološke kriterijume koji se odnose na solidne i subsolidne lezije (GGO-opaciteti tipa mlečnog stakla - čisti ili sa delimično solidnom komponentom). Tačnost dijagnoze se može povećati primenom PET-CT skena.

Ispitivanje otkrivenog nodusa usklpu procene hirurškog lečenja obuhvata bronhoskopske metode (transbronhijalna biopsija, navigaciona bronhoskopija, endobronhijalni ultrazvuk-EBUS), CT-om vođenu iglenu biopsiju i klinastu resekcije nodusa minimalno invazivnim pristupom, pre anatomske resekcije.

Uloga grudnoghirurga u skrining programu podrazumeva znanje i iskustvo u tumačenju radioloških i nalaza PET-CT skena ali i svest o potencijalnim efektima nepotrebnih invazivnih dijagnostičkih procedura i hirurških intervencija. Više studija je razmatralo ulogusublobarnih resekcija (anatomska segmentektomija i široka klinasta resekcija) naročito u grupi otkrivenih GGO i semi-solidnih nodusa, koji posle ovih resekcija imaju dobru prognozu. Neke studije navode da u uslovima skrining protokola, praćenje nodusa u tačno definisanim uslovima može biti korisnije za pacijenta od reprobne hirurške intervencije.

Minimalno invazivni pristup i ograničene resekcije

Najznačajniji doprinos skrining programaje zapravo otkrivanje karcinoma pluća u I i II stadijuma (80% karcinoma otkrivenih skriningom prema 16% u ostaloj populaciji), što povećava i procenat resekcija i petogodišnje preživljavanje.

Dijagnoza ili visoka sumnja na karcinom u ranoj fazi omogućavaju da se u hirurškom lečenju primeni minimalno invazivni pristup (videoasistirana torakoskopska hirurgija-VATS ili robotski asistirana torakalna hirurgija-RATS). Definicija torakoskopske procedure podrazumeva pristup kroz incizije kraće od 8 cm, bez retrakcije ili resekcije rebara, uz upotrebu kamere i monitora. Procedura može biti manualna ili robotska.

Radikalno hirurško lečenje je i dalje terapija izbora za karcinom pluća u ranom stadijumu, a otkrivanje promena manjih dimenzija, bilo da se radi o solidnim ili subsolidnim lezijama odnosno opacitetima mlečnog stakla (ground glassopaciteti, GGO) je ponovo podstaklo razmatranje obima hirurške resekcije koja ispunjava onkološke principe radikalnosti osnovni cilj u odnosu na preživljavanje bolesnika. Lobektomija sa hilusnom i medijastinalnom limfadenektomijom se smatra optimalnom procedurom u hirurškom lečenju, dok sublobarne resekcije mogu da imaju svoje mesto kod odabranih grupa bolesnika, u odnosu na stadijum bolesti, veličinu tumora, nodalni status i udružene bolesti, pre svega oštećenu plućnu funkciju, koje mogu da organičavaju obim hirurške resekcije.

Sublobarne resekcije obuhvataju anatomsku segmentektomiju i klinastu, wedge, resekciju. Anatomska segmentektomija podrazumeva preparisanje vaskularnih elemenata i bronha, što je uz činjenicu da svaki segment poseduje sopstvenu limfnu drenažu čini sa onkologog aspekta potrebe uklanjanja tumora i njegove limfne drenaže prihvatljivom intervencijom. Klinasta resekcija je neanatomska resekcija tumora sa maksimalno mogućom marginom.

Više studija navodi rezultate sublobarnih resekcija sa rezultatima komparabilnim sa lobektomijom. Segmentektomija može da bude prihvatljiva opcija kod bolesnika sa malim perifernim tumorom, T1N0M0, nesitotoksičkim karcinomom pluća. Disekcija hilusnih i medijastinalnih limfnih nodusa je obavezni deo segmentektomije. Ograničene resekcije omogućavaju bolju rezervaciju plućne funkcije i time sposobnost bolesnika za eventualne dodatne plućne resekcije u slučaju metastatskih ili sekundarnog primarnog tumora.

U cilju postizanja što boljih rezultata, neophodna je pravilna preoperativna i intraoperativna procena stadijuma karcinoma kod svih bolesnika kod kojih se planira sublobarna resekcija- MSCT, PET-CT sken, bronhoskopija, evaluacija eventualnih udaljenih metastaza, intraoperativna ex-tempore biopsija limfnih nodusa i po potrebi linije resekcije bronha, krvnih sudova i ivice resekcije plućnog parenhima.

Zahvaljujući razvoju minimalno invazivne hirurgije, video-asistirane odnosno robotske sublobarne resekcije su često metoda izbora u hirurškoj dijagnostici i lečenju promena otkrivenih tokom skrininga pluća.

Zračna terapija-lokoregionalna terapija kao alternativa hirurškim lečenju

Stereotaksična radijaciona terapija ili stereotaksična ablacija tumora (SBR, stereotactic body radiotherapy) se smatra onkološkim ekvivalentom klinaste resekcije i može da bude terapijska opcija za lečenje ranog stadijuma karcinoma pluća, kod tumora manjih od 5 cm u slučajevima inoperabilnih pacijenata zbog oštećene plućne funkcije ili komorbiditeta sa visokim rizikom za hiruršku resekciju, kao i kod pacijenata koji nisu motivisani i ne prihvataju hirurško lečenje. Metoda se zasniva na ciljanom isporučivanju intenzivne doze zračenja zoni tumora uz zaštitu okolnog plućnog tkiva, zahvaljujući preciznoj trodimenzionalnoj slici i lokaciji tumora. Neke od prednosti metode su kraće trajanje i mogućnost ambulantnog sprovođenja lečenja, bez postoperativnog morbiditeta i mortaliteta. Odluku o modalitetu donosi radijacioni onkolog, pre svega na osnovu veličine tumora, zračenje se sprovodi tokom 3-5 seansi u periodu od nekoliko nedelja.

Međutim prilikom razmatranja ove terapijske opcije treba imati u vidu da hirurško lečenje ranog karcinoma pluća kod pacijenata sa dobrom preoperativnom procenom i pripremom u specijalizovanim torakohirurškim ustanovama i dalje ima prednostu i u odnosu na dužinu preživljavanja i period remisije bolesti. Pored toga, procena stadijuma bolesti je preciznija posle hirurškog lečenja koje uključuje i sistematsku limfadenektomiju i patohistološku evaluaciju kompletnog operativnog uzorka. Skrivene N1 i N2 metastaze se mogu javiti kod 10-15 % pacijenata i u ranim stadijumima karcinoma, pravovremena dijagnoza kod ovih pacijenata omogućava i primenu adekvatne adjuvante hemioterapije. Kod nekih pacijenata se indikacija za SBRT postavi na osnovu kliničkog, radiografskog i nalaza PET-CT skena, bez biopsije, te se ne postavi patohistološka dijagnoza niti postoji mogućnost detaljnog testiranja tumorskog tkiva. Posebno pitanje je zaostajanje peritumorske fibroze posle terapije sa radiografskim odnosno MSCT prezentacijama kod kojih je otežano razlikovanje fibroze od relapsa tumora a samim tim i donošenje odluke o dalje dijagnostičkom i terapijskom postupku.

SBRT može da bude metoda izbora, pored pacijenata sa primarnim karcinomom i visokim rizikom za hirurško lečenje, i kod drugog primarnog tumora ili metastatskog tumora posle hirurškog lečenja primarnog tumora. Odluku o lečenju pacijenata u svakom slučaju treba da donosi multidisciplinarni tim, minimalno grudni hirurg i radijacioni onkolog. Hirurško lečenje je metoda izbora ali pacijent treba da bude upoznat sa drugim opcijama, indikacijama, pratećim efektima i potencijalnim rezultatima u odnosu na kontrolnu bolest i preživljavanje.

Nove terapije u karcinomu pluća

U okviru opšte podele lečenja koje se primenjuje u terapiji malignih bolesti (time i u karcinomu pluća), a koja obuhvata podelu na lokoregionalno i sistemsko lečenje, potrebno je podvući značajne promene koje su se na planu sistemskog lečenja odigrale u poslednjih 15-20 godina.

Sistemsko lečenje je do početka 2000-ih obuhvatalo samo primenu hemioterapije tj. citotoksičnih lekova koju je osim osobine da ubija maligne ćelije odlikovala i značajna toksičnost odnosno sposobnost da ubija i ćelije brzoproliferativnih zdravih tkiva organizma poput kostne srži i epitela gastrointestinalnog trakta izazivajući neželjene efekte hemioterapije poput leukopenije, trombocitopenije, anemije, mučnine i povraćanja, dijareja, bubrežne slabosti. Ovi neželjeni efekti značajno mogu da kompromituju primenu a time i antitumorsku efikasnost hemioterapije iziskujući redukciju doze lekova, produženje intervala između ciklusa a nekada čak i obustavu dalje primene.

Otkriće tzv. pokretačkih mutacija koje imaju ključnu ulogu u procesu kancerogeneze i osmišljavanjem lekova koji su u stanju da delovanjem na ključnu mutaciju preokrenu tok kancerogeneze unapredilo je lečenje brojnih tumora a među njima i lečenje karcinoma pluća. Znanje o mutacijama i genetskim alteracijama koje diktiraju tok kancerogeneze kao i broj dostupnih novih lekova koje na njih deluju se povećava iz godine u godinu značajno menjajući prognozu pojedinih podrupa pacijenata sa karcinomom pluća. Lekovi koji deluju specifično na pojedine genetske alteracije.

pripadaju grupi tzv. molekularne (ciljane) terapije. Molekularna terapija takođe pripada sistemskom lečenju i za razliku od hemioterapije koja se primenjuje intravenski primenjuje se u vidu oralne formulacije. Ne odlikuje ih isti profil toksičnosti kao hemioterapiju već posebna toksičnost zavisna od vrste mutacije na koju se deluje. Iako prisustvo genetske alteracije za koju postoji lek implicira i znatno bolju prognozu bolesti, one nisu česte u populaciji pacijenata sa nemikročelijskim karcinomom pluća. Tako je najčešća pokretačka mutacija, mutacija u genu koji kodira receptor za epidermalni faktor rasta (EGFR) prisutna u oko 15-18% pacijenata sa NSCLC-om u Evropi dok je učestalost te mutacije u zemljama Azije znatno veća. Druga najčešća genetska alteracija je ALK translokacija i prisutna je u oko 2-4% bolesnika sa NSCLC-om. Za ove dve najčešće genetske alteracije postoji ciljana terapija koja pripada klasi TKI (tirozinkinazni inhibitori: EGFR TKI-gefitinib, erlotinib, afatinib; ALK inhibitori - alektinib, brigatinib) i u Srbiji se primenjuje na teret RFZO-a kod bolesnika u prvoj terapijskoj liniji u 4. stadijumu bolesti. Postoji i više drugih još ređih genetskih alteracija za koje postoje lekovi poput ROS1, BRAF, NTRK1,2,3, MET amplifikacije itd. ali koje još nije moguće primeniti u trošku RFZO-a u našoj zemlji.

Osim pomenute ciljane terapije važna inovativna terapijska strategija koja pripada sistemskom lečenju karcinoma pluća je imunoterapija koja je prvi put za karcinom pluća registrovana 2015.g. (nivolumab) a od tada je doživela pravu ekspanziju i značajno promenila tok bolesti bolesnika čije se tumorske ćelije boje na PD-L1 (ligand programirane ćelijske smrti). Intenzitet bojenja tzv TPS odnosno udeo tumorskih ćelija u odnosu na ukupno pregledane ćelije iz biopsije, koje se imunohistochemijski boje na PD-L1 smatra se važnim prediktivnim faktorom za procenu potencijalne efikasnosti primenjene imunoterapije. Imunoterapijski lekovi spadaju u grupu tzv. immune checkpoint inhibitors (ICI) koji vezujući se ili za PD-1 ili PD-L1 na površini tumorske ćelije odnosno T-limfocita blokiraju inhibicioni signal koji se šalje vezivanjem PD-1 na tumorskoj ćeliji i PD-L1 na T-limfocitu i omogućavaju ponovno uspostavljanje delotvornosti imunog sistema odnosno prepoznavanje tumorskih ćelija od strane imunih ćelija. Ovu kategoriju lekova odlikuje specifična toksičnost - mogućnost nastanka imunološki posredovanih neželjenih efekata koji su ređi u odnosu na neželjene efekte hemioterapije ali u manjem broju slučajeva mogu biti i veoma ozbiljni. U Srbiji su trenutno na raspolaganju dva imunoterapijska leka koja se mogu primeniti od strane RFZO-a, pembrolizumab i atezolizumab.

Pomenute nove kategorije lekova, ciljana terapija efikasna u odnosu na određene genetske alteracije, a zatim i imunoterapija prvobitno su odobrene i registrovane za primenu u metastatskom nemikročelijskom karcinomu pluća. Međutim, nakon što je demonstrirana značajna efikasnost i poboljšanje u stopi petogodišnjeg preživljavanja - od 5-godišnjeg preživljavanja manjeg od 5% za pacijente lečene hemioterapijom pa do onog koje iznosi 15-50% zavisno od vrste prisutnog prediktivnog biomarkera, istraživanja su pokazala i značajan benefit od primene ovih novih kategorija lekova u ranim stadijumima nemikročelijskog karcinoma pluća.

Oslanjajući se na ideju da će efikasno sistemsko lečenje najbolji efekt pokazati kada je tumorsko opterećenje najmanje, dakle nakon efikasnog lokoregionalnog lečenja pokazano je da primena molekularne terapije u adjuvantnom režimu kod operisanih pacijenata sa prisutnom EGFR mutacijom ili ALK translokacijom značajno produžava preživljavanje ovih bolesnika dok imunoterapija takođe produžava preživljavanje kada se primeni adjuvantno kod operisanih bolesnika koji nemaju pomenute pokretačke mutacije.

Kod pacijenta sa lokoregionalno uznapredovalom bolešću koji ne mogu da budu lečeni operativno nakon primene radikalne hemioradioterapije konsolidacijska primena imunoterapije takođe poboljšava perspektivu.

Istraživanja se sve više šire i na tzv. perioperativnu primenu ciljane i imunoterapije odnosno primenu ovih vidova sistemskog lečenja pre i posle operativnog lečenja sa za sada ohrabrujućim rezultatima.

#### ZAKLJUČAK

Poboljšanje rezultata lečenja karcinoma pluća pre svega u odnosu na preživljavanje zahteva stalan posvećen rad na istraživanju i poboljšanju metoda otkrivanja i ispitivanja, ali i multidisciplinarni timski pristup hirurškom lečenju, radioterapiji i sistemskoj terapiji.

#### NESTO SE

1. Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, Galen B et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* 2011;258:243-53.
2. American Lung Association. Providing Guidance on Lung Cancer Screening to Patients and Physicians. <http://www.lung.org/lung-health-and-disease/lung-disease-lookup/lung-cancer/diagnosing-and-treatment/lung-cancer-screening>.
3. Tammemagi MC. Application of risk prediction models to lung cancer screening. A review. *J Thorac Imaging* 2015;30:88-100.
4. Pedersen JH, Rzyman W, Veronesi G, D'Amico TA, Van Schil P, Molins L, Massard G, Rocco G. Recommendations from the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) regarding computed tomography screening for lung cancer in Europe. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;51:411-420.
5. Rocco G, Allen M, Altorki NK, Asamura H, Blum MG, Detterbeck F et al. Clinical statement on the role of the surgeon and surgical issues relating to computed tomography screening programs for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2013;96:357-60.
6. Gossot D. Lobar or sublobar resections for early-stage lung cancer: at the crossroads. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021;60:1295-6.
7. Kamel M, Lee B, Harrison S, Port J, Pua B, Altorki N et al. Do the surgical results in the National Lung Screening Trial reflect modern thoracic surgical practice? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;157:2038-46.
8. Xiao F, Yu Q, Zhang Z, Liu D, Guo Y, Liang C et al. Novel perspective to evaluate the safety of segmentectomy: clinical significance of lobar and segmental lymph node metastasis in cT1N0M0 lung adenocarcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:228-34.
9. Weder W, Moghanaki D, Stiles B, Siva S, Rocco G. The great debate flashes: surgery versus stereotactic body radiotherapy as the primary treatment of early-stage lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:295-305.
10. De Ruiter JS, van Diessen JN, Smit EF, van der Noort V, Damhuis RA, Hartemink KJ; on behalf of the ESLUNG group. Minimally invasive lobectomy versus stereotactic ablative radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2022;62(3), ezac118.
11. Sanmamed MF, Eugen-Santamarial, Schalper KA. Overview of Lung Cancer Immunotherapy. *Cancer J* 2020;26(6):473-484.
12. Araghi M, Mannami R, Maleki AH, Hamidi A, Rostami S, Safar SH, Faramarzi F, Khorasani S, Alimohammadi M, Tahmasebi S, Akhavan-Sigari R. Recent advances in non-small cell lung cancer targeted therapy; an update overview. *Cancer Cell International* 2023;23:162.