

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dejan V. Stojiljković

**UTICAJ PREOPERATIVNIH FAKTORA
I PRIMENJENE OPERATIVNE
PROCEDURE NA INCIDENCU I
MOGUĆNOSTI LEČENJA
RECIDIVA NESITNOĆELIJSKOG
KARCINOMA PLUĆA**

- Doktorska disertacija -

Beograd, 2014. godine

**UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY**

Dejan V. Stojiljković

**IMPACT OF PREOPERATIVE FACTORS
AND SURGICAL TREATMENT ON
INCIDENCE AND TREATMENT OPTIONS
IN NON-SMALL CELL LUNG
CARCINOMA LOCAL RECURRENCE**

- Doctoral Dissertation -

Belgrade, 2014

MENTOR: dr Dragan Mandarić, redovni profesor u penziji,
Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

KOMENTOR: dr Radan Džodić, redovni profesor,
Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

KOMISIJA U SASTAVU:

1. dr Vlada Đukić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
2. dr Dragan Subotić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
3. dr Ivana Golubičić, redovni profesor u penziji, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

*Mojoj porodici
i onima koji više nisu sa nama.*

**UTICAJ PREOPERATIVNIH FAKTORA I PRIMENJENE OPERATIVNE
PROCEDURE NA INCIDENCU I MOGUĆNOSTI LEČENJA
RECIDIVA NESITNOĆELIJSKOG KARCINOMA PLUĆA**

REZIME

UVOD: Cilj ovog rada bio je, pre svega, praćenje učestalosti i vremena do pojave recidiva nesitnoćelijskog karcinoma pluća tokom 5 godina po završenoj kompletnoj onkološkoj terapiji, a kod posebno definisanih grupa bolesnika. U toku istraživanja ispitivani su prognostički parametri značajni za razvoj lokalnog recidiva i njegovu operabilnost, sa namerom definisanja kriterijuma za selekciju bolesnika podobnih za naknadni operativni zahvat.

MATERIJAL I METODE: Ovom retrospektivno – prospektivnom studijom obuhvaćeno je 114 bolesnika sa recidivom nesitnoćelijskog karcinoma pluća kliničkog stadijuma od Ia do IV, operisanih u periodu od 2002. do 2010. godine. Korišćene su baze podataka Instituta za plućne bolesti Kliničkog centra Srbije i Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu. Bolesnici su tokom pet godina praćeni imaging procedurama i bronholoski. Recidivi su verifikovani patohistološki nekom od invazivnih dijagnostičkih metoda ili radikalnom hirurškom intervencijom. Za određivanje stadijuma bolesti korišćena je klinička i patohistološka TNM klasifikacija iz 2004.g. Statistička analiza je obuhvatila metode deskriptivne i analitičke statistike, sa nivoom statističke značajnosti od $\alpha=0.05$.

REZULTATI: U našem istraživanju, bolesnici sa recidivom bili su uglavnom muškog pola, starosti oko 58 godina. Svi lokalni recidivi javili su se unutar 4 godine od operacije primarnog tumora, sa medijanom od 13 meseci. Najčešća lokalizacija recidiva bio je zid grudnog koša. Patohistološki, najzastupljeniji su bili skvamocelularni karcinomi umereno diferentovanog gradusa. Značajno duže vreme do pojave recidiva zabeleženo je u grupi pacijenata kod kojih su učinjene lobektomije ili bilobektomije u odnosu na ostale operacije. Pokazana je statistički značajna razlika u vremenu do pojave i učestalosti recidiva tokom prve dve godine od operacije primarnog tumora u odnosu na njegov stadijum i veličinu

tumora kao nezavisnog prognostičkog faktora. Duže vreme do pojave lokalnog recidiva zabeleženo je u ranijim stadijumima bolesti (I vs. II vs. III stadijum) u grupi pacijenata sa skvamocelularnim karcinomom. Iako je 80% bolesnika različitih stadijuma bolesti nakon operacije primarnog tumora imalo hemio- i/ili radioterapiju, nije bilo razlike u učestalosti i vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na grupu bez onkološke terapije. Hirurško lečenje recidiva bilo je moguće kod 36.84% pacijenata. Recidivi sa najvećom frekvencom hirurškog lečenja bili su skvamocelularnog tipa (44.44%), lokalizovani na zidu grudnog koša (60.61%). Primarni tumori kod ovih recidiva bili su najčešće manji od 3cm, sa nezahvaćenim medijastinalnim limfnim nodusima, hirurški tretirani u I stadijumu bolesti (62.50%) lobektomijom ili bilobektomijom sa ili bez resekcije zida grudnog koša. Najmanja mogućnost operativnog lečenja recidiva bila je u slučaju njegove lokalizacije u medijastinalnim limfnim nodusima (7.41%) i patrljku bronha (14.29%).

ZAKLJUČAK: Učestalost recidiva nakon operativnog lečenja nesitnoćelijskog karcinoma pluća pre svega zavisi od veličine primarnog tumora i stadijuma bolesti, ali i od kvaliteta hirurškog rada. Vreme do pojave recidiva bolesti direktno zavisi od stadijuma bolesti i od patohistološkog tipa primarnog tumora. Adjuvantna hemio- i/ili radioterapija nema uticaja na učestalost i vreme do pojave recidiva bolesti. Zid grudnog koša je lokalizacija koja pruža najveću mogućnost hirurškog lečenja lokalnog recidiva. Česte kontrole, uz evaluaciju savremenim imaging metodama, omogućavaju raniju detekciju lokalnih recidiva i u određenim slučajevima pružaju mogućnost naknadnog lečenja.

Ključne reči: Nesitnoćelijski karcinom pluća, lokalni recidiv, mogućnost lečenja

Naučna oblast: Grudna hirurgija

Uža naučna oblast: Onkologija

**IMPACT OF PREOPERATIVE FACTORS AND SURGICAL TREATMENT
ON INCIDENCE AND TREATMENT OPTIONS IN
NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA LOCAL RECURRENCE**

SUMMARY

PURPOSE: The primary aim of this study was 5-years follow-up of incidence and time to relapse after complete oncological treatment of non-small cell lung carcinoma, in precisely defined groups of patients. In addition, prognostic parameters significant for local disease recurrence and its operability were analyzed, with intent to define criteria for selection of patients eligible for additional surgery.

METHODS: This retrospective - prospective study included 114 patients with recurrent non-small cell lung carcinoma in clinical stages Ia to IV, operated from year 2002 to 2010. Database of Institute for Lung Diseases, Clinical Center of Serbia and Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade were used. Patients were followed up for five years using imaging procedures and bronchoscopy. Recurrences were verified pathologically with one of the invasive diagnostic methods or radical surgical intervention. Clinical and pathological TNM 2004 classification was used in determination of disease stage. Statistical analysis included descriptive and analytical methods, with the significance level of $\alpha = 0.05$.

RESULTS: In our research, patients with recurrences were mainly male, aged approximately 58 years. All local recurrences were reported within four years after primary tumor surgery, with a median of 13 months. The most frequent localization of local recurrences was the chest wall. Pathologically, the most common tumors were moderately differentiated squamous cell carcinomas. Significantly longer time to relapse was observed in the group of patients who underwent a lobectomy or bilobectomy, in comparison to other surgical procedures. There was statistically significant difference in time to recurrence and frequency of relapses during the first two postoperative years in relation to primary tumor

stage and size as an independent prognostic factor. Longer time to local recurrence was observed in the earlier stages of the disease (I vs. II vs. stage III) in the group of patients with squamous cell carcinoma. Although 80% of patients in different disease stages postoperatively had chemotherapy and/or radiation therapy, there was no difference in the frequency and time to local recurrence compared to the group without adjuvant oncology treatment. Surgical treatment of the recurrences was possible in 36.84% of the patients. Recurrences with the highest frequency of surgical management were squamous cell type (44.44%), localized in the chest wall (60.61%). Primary tumors in these recurrences were usually less than 3cm size, with clear mediastinal lymph nodes, surgically treated in stage I disease (62.50%) by lobectomy or bilobectomy with or without resection of the chest wall. The least possible surgical treatment of local recurrences was in case of its localization in mediastinal lymph nodes (7.41%) and bronchial stump (14.29%).

CONCLUSION: The incidence of non-small cell lung carcinoma recurrence after surgical treatment primarily depends on the primary tumor size and the disease stage, but on the quality of surgery as well. Time to local recurrence is directly related to the disease stage and pathological type of the primary tumor. Adjuvant chemotherapy and/or radiation therapy has no effect on the incidence and time to disease recurrence. Chest wall localization provides the highest possibility of surgical treatment of local disease relapse. Frequent check-ups, with modern imaging methods evaluation, allow earlier detection of local recurrence and, in some cases, provide an opportunity of further treatment.

Key words: Non-small cell lung carcinoma, local recurrence, treatment options

Scientific field: Thoracic surgery, Oncology

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Embriologija pluća	1
1.2.1. Razvoj hrskavice	1
1.2.2. Razvoj glatkih mišića	1
1.2.3. Razvoj glandularnih struktura	1
1.2.4. Razvoj vaskularnih elemenata	2
1.2.5. Razvoj inervacije pluća	2
1.2. Anatomija zida grudnog koša, pluća i medijastinuma	2
1.2.1. Zid grudnog koša	2
1.2.2. Pluća	3
1.2.2.1. Plućni režnjevi i bronhopulmonalni segmenti	3
1.2.2.2. Bronhijalno stablo	4
1.2.2.2.1. Desno bronhijalno stablo	4
1.2.2.2.2. Levo bronhijalno stablo	4
1.2.2.3. Plućne arterije i vene	5
1.2.2.3.1. Desna plućna arterija	5
1.2.2.3.2. Leva plućna arterija	5
1.2.2.3.3. Desne plućne vene	5
1.2.2.3.4. Leve plućne vene	6
1.2.2.3.5. Bronhijalne arterije	6
1.2.2.4. Plućni hilus	6
1.2.2.5. Limfna drenaža pluća i medijastinuma	8
1.2.2.5.1. Plućni limfni čvorovi	9
1.2.2.5.2. Medijastinalni limfni čvorovi	9
1.2.2.5.3. Limfna drenaža pluća u medijastinum	9
1.2.2.6. Inervacija pluća	12
1.3. Patomorfološki aspekt karcinoma pluća	13
1.3.1. Makroskopske karakteristike karcinoma pluća	13
1.3.2. Histopatološka klasifikacija tumora pluća (2004-WHO)	13
1.3.3. TNM klasifikacija i stadijumi karcinoma pluća	15
1.3.3.1. Primarni tumor (T)	15

1.3.3.2. Limfni čvorovi (N)	16
1.3.3.3. Udaljene metastaze (M)	16
1.4. Epidemiologija karcinoma pluća	18
1.4.1. Karcinom pluća	18
1.4.2. Etiologija karcinoma bronha	19
1.4.2.1. Pušenje	19
1.4.2.2. Aerozagađenje	19
1.4.2.3. Profesionalna ekspozicija	20
1.4.2.4. Porodična predispozicija prema karcinomu pluća	20
1.4.2.5. Prethodne bronhopulmonalne bolesti	21
1.5. Dijagnostika karcinoma pluća	22
1.5.1. Neinvazivne metode	22
1.5.2. Invazivne metode	22
1.5.3. Dijagnostičko-terapijske metode	23
1.6. Operativni pristup u lečenju karcinoma pluća	24
1.6.1. Preoperativna procena disajne funkcije i operativnog rizika	24
1.6.1.1. Standardna procena respiratorne funkcije	24
1.6.1.2. Dopunska procena respiratorne funkcije	25
1.6.2. Obim resekcije pluća	26
1.6.2.1. Anatomska segmentna resekcija i klinasta atipična resekcija	26
1.6.2.2. Lobektomija sa varijacijama	26
1.6.2.3. Bilobektomija	28
1.6.2.4. Pneumonektomija	28
1.6.3. Komplikacije resekcije pluća	29
1.6.4. Indikacije za reoperaciju kod lokalnog recidiva	30
1.6.5. Operativni zahvati kod lokalnog recidiva	31
2. CILJEVI RADA	33
2.1. Ciljevi istraživanja	33
2.2. Radna hipoteza	33
3. MATERIJAL I METODOLOGIJA	34
3.1. Metode istraživanja	34

3.2. Statistička metodologija	35
4. REZULTATI	36
4.1. Opšte karakteristike bolesnika, oboljenja i lečenja	36
4.1.1. Karakteristike bolesnika	36
4.1.1.1. Demografske karakteristike bolesnika	36
4.1.1.2. Faktori rizika.....	37
4.1.2. Karakteristike primarnog tumora i njegovog lečenja	38
4.1.2.1. Kliničke karakteristike primarnog tumora	38
4.1.2.2. Patohistološke karakteristike primarnog tumora	40
4.1.2.3. Karakteristike lečenja primarnog tumora	43
4.1.3. Karakteristike lokalnog recidiva	44
4.1.3.1. Vreme do pojave lokalnog recidiva	44
4.1.3.2. Lokalizacija lokalnog recidiva	45
4.1.3.3. Patohistološke karakteristike lokalnog recidiva	46
4.1.3.4. Karakteristike dijagnostike lokalnog recidiva	46
4.1.3.5. Karakteristike lečenja lokalnog recidiva	48
4.2. Prognostički parametri u vezi sa pojavom lokalnog recidiva	49
4.2.1. Vreme pojave lokalnog recidiva i patohistološke karakteristike primarnog tumora	49
4.2.1.1. Lokalni recidiv i patohistološki tip tumora	49
4.2.1.2. Lokalni recidiv i patohistološki gradus tumora	51
4.2.1.3. Lokalni recidiv i stadijum tumora	54
4.2.1.4. Lokalni recidiv i veličina tumora	60
4.2.1.5. Lokalni recidiv i limfonodalni status	64
4.2.2. Utvrđivanje razlike u broju recidiva kod bolesnika različitog patohistološkog tipa tumora, a istog stadijuma bolesti	66
4.2.3. Povezanost lokalnog recidiva sa tipom operacije	78
4.2.4. Povezanost lokalnog recidiva sa tipom hirurške resekcije (R0, R1 i R2)	81
4.2.5. Javljanje lokalnog recidiva u medijastinalnim limfnim nodusima u zavisnosti od patohistološkog N statusa primarnog tumora	82

4.2.6. Lokalni recidiv u odnosu na postoperativnu terapiju po stadijumima bolesti i godinama	87
4.3. Mogućnosti operativnog lečenja lokalnog recidiva	90
4.3.1. Mogućnost operativnog lečenja lokalnog recidiva u zavisnosti od njegove lokalizacije, patohistološkog tipa primarnog tumora, stadijuma primarnog tumora i vrste primarne operacije.	90
4.3.1.1. Lokalizacija lokalnog recidiva	91
4.3.1.2. Patohistološki tip primarnog tumora	92
4.3.1.3. Stadijum primarnog tumora	92
4.3.1.4. Vrste operacija primarnog tumora	93
4.3.2. Najmanja mogućnost operativnog lečenja lokalnog recidiva po lokalizacijama	95
4.3.3. Vrste operativnih zahvata kod lokalnog recidiva	96
4.3.4. Postoperativne komplikacije nakon operacije lokalnog recidiva	96
4.3.5. Terapija nakon operativnog zahvata kod lokalnog recidiva	97
5. DISKUSIJA	98
6. ZAKLJUČAK	108
7. LITERATURA	110
8. SKRAĆENICE KORIŠĆENE U TEKSTU	126
9. BIOGRAFIJA	128

1. UVOD

1.1. EMBRIOLOGIJA PLUĆA

U toku fetalnog života ne odvija se plućno disanje, već se placenta i fetalni krvotok intrauterinim razvojem osposobljavaju za preuzimanje transporta gasova. Formiranje organa sposobnog za razmenu gasova u spoljašnjoj sredini predstavlja embrionalni razvoj pluća.

Tokom vremena, sa napretkom embriologije menjale su se različite podele faza intrauterinog razvoja pluća. Najznačajnija je modifikacija po Thurlbecku,¹ koja daje sledećih pet perioda:

- 1) embrionalni²⁻⁴
- 2) pseudoglandularni⁵⁻⁹
- 3) kanalikularni¹⁰
- 4) terminalni-sakularni¹¹⁻¹²
- 5) alveolarni.¹³⁻¹⁵

1.1.1. RAZVOJ HRSKAVICE

Poreklo vezivnog tkiva, glatke muskulature i hrskavičavih prstenova je iz mezenhimnog omotača. Hrskavičava osnova se formira centralno, a zatim napreduje ka periferiji. Hrskavičavi prstenovi, to jest njihovi začeci, mogu se uočiti već oko sedme nedelje intrauterinog života. Hrskavice se formiraju mnogo sporije od novih bronha, a širenje njene osnove se završava oko dvadeset pete nedelje.

1.1.2. RAZVOJ GLATKIH MIŠIĆA

Glatke mišićne ćelije se prvo javljaju u traheji, zatim u glavnim bronhima, lobarnim bronhima i dalje, prema periferiji, u segmentnim bronhima, terminalnim i respiratornim bronhiolama i alveolarnim hodnicima.¹⁶

1.1.3. RAZVOJ GLANDULARNIH STRUKTURA

Glandularna komponenta traheje i bronha nastaje od endodermalnih invaginacija.¹⁷⁻¹⁹ Lučenje mukusa žlezda počinje pre formiranja lumena bronha, a diferencijacija žlezdanih ćelija traje i u neonatalnom periodu.

1.1.4. RAZVOJ VASKULARNIH ELEMENATA

Arterije i vene se formiraju sinhrono, a stepen njihovog razvoja sličan je stepenu razvoja bronhijalnog stabla neposredno pre rođenja. Neonatalni razvoj ovih elemenata je veoma brz i usklađen je sa multiplikacijom alveola.²⁰

1.1.5. RAZVOJ INERVACIJE PLUĆA

Razvitak simpatičke i parasimpatičke inervacije pluća počinje u šestoj nedelji intrauterinog razvoja.

1.2. ANATOMIJA ZIDA GRUDNOG KOŠA, PLUĆA I MEDIJASTINUMA

1.2.1. ZID GRUDNOG KOŠA

Koštani deo zida grudnog koša je sastavljen od međusobno povezanih grudnih pršljenova, rebara i grudne kosti, koji daju oblik grudnom košu i nepotpuno zatvaraju grudnu duplju.

Međurebarni prostori razdvajaju po visini dva susedna rebra. Jedanaest pari ovih prostora je zatvoreno međurebarnim mišićima. Svaki međurebarni prostor segmentalno sprovodi v, a. i n. intercostalis.

Grudna duplja sa vratom komunicira preko gornjeg otvora grudnog koša (*apertura thoracis superior*). Kroz njega prolaze: vrh pluća, dušnik, jednjak, veliki krvni sudovi i nervi. Donji otvor grudnog koša (*apertura thoracis inferior*) prati donju ivicu rebarnog luka. Dijafragma zatvara donji otvor grudnog koša i ograničava komunikaciju grudne duplje sa trbušnom.

Koštani deo zida grudnog koša učestvuje u disanju i zaštiti organa grudne duplje i služi kao široka osnova za pripajanje mišića okolnih predela.

Mišići ramenog pojasa, duboka i površinska fascija sa površinskim neurovaskularnim elementima, kao i koža, prekrivaju zid grudnog koša sa prednje i zadnje strane, kao i sa bočnih strana.

Fascia endothoracica je sloj vezivnog tkiva koji sa unutrašnje strane oblaže zid grudnog koša i razdvaja ga od parijetalne pleure i organa medijastinuma.

Grudna duplja je podeljena na:

- *Regiones pleuropulmonales* – dva spoljašnja dela koja ispunjavaju pluća prekrivena plućnom maramicom

- *Mediastinum* (sredogruđe) – neparan, centralni deo.²¹

1.2.2. PLUĆA

Pluća predstavljaju paran organ i deo su respiratornog sistema smešten u pleuropulmonalnom prostoru. Anatomski se razlikuju tri strane (*facies costalis, facies diaphragmatica i facies mediastinalis*), vrh (*apex*) i tri ivice (*margo anterior, margo posterior i margo inferior*), u celosti prekriveni visceralnom pleurom.^{22,23}

Uspeh u hirurškom lečenju karcinoma pluća zavisi od poznavanja anatomskih karakteristika grananja bronhijalnog stabla, sistema plućnih arterija, venske plućne drenaže i poznavanja anatomije limfatika grudnog koša.

1.2.2.1. Plućni režnjevi i bronhopulmonalni segmenti

Desno pluće je veće i dvema incizurama je podeljeno na tri plućna polja (gornje, srednje i donje). Donji lobus je odvojen od gornjeg i srednjeg velikom ili kosom incizurama, dok je srednji lobus od gornjeg odvojen horizontalnom ili malom incizurama. Levo pluće je velikom ili kosom incizurama podeljeno na gornji i donji lobus. Postojanje akcesornih lobusa kao anatomskih varijacija rezultat je formiranja nepotpunih ili potpunih dodatnih (akcesornih) incizura, a najčešći je lobus vene azigos. Takođe, može postojati posteriorni, inferiorni i akcesorni lobus levog pluća. Osnovna anatomska i hirurška jedinica pluća je bronhopulmonalni segment. Segment poseduje sopstveni bronh, plućno arterijsko snabdevanje i vensku drenažu. Na desnoj strani najčešće se nalazi deset, a na levoj osam segmenata.

Desno pluće:

- gornji lobus: apikalni, posteriorni i anteriorni
- srednji lobus: lateralni i medijalni
- donji lobus: apikalni, mediobazalni, anterobazalni, laterobazalni i posterobazalni.

Levo pluće:

- gornji lobus:
 - apikoposteriorni + anteriorni = kulmen
 - superiorni + inferiorni = lingula
- donji lobus: apikalni, anteromedio bazalni, laterobazalni i posterobazalni.

1.2.2.2. Bronhijalno stablo

Traheja povezuje larings sa bifurkacijom, to jest sa glavnim bronhima levog i desnog pluća. Bifurkacija je uobičajeno pomerena u desnu stranu. Desni glavni bronh je kraći i širi od levog, pravac mu je skoro vertikaln, a njegova osovina sa središnjom linijom zaklapa ugao od 25° . Levi glavni bronh je više vodoravno položen i gradi sa osovinom traheje ugao od 45° . Početak glavnih bronha odgovara gornjoj ivici šestog grudnog pršljena.

1.2.2.2.1. Desno bronhijalno stablo

Desni glavni bronh je dužine oko 2-2.5 cm i prečnika 1.6-1.9 cm.²⁴ Na distalnom kraju desnog glavnog bronha, pod pravim uglom, sa spoljašnjeg zida odvaja se bronh za gornji lobus dužine oko 1cm. On se dalje deli na tri segmentna bronha: apikalni, posteriorni i anteriori. Desni glavni bronh se neposredno ispod odvajanja bronha za gornji lobus nastavlja u intermedijarni bronh. Nakon 1.7-2cm odvajaju se, jedan naspram drugog, sa prednjeg zida bronh za srednji lobus, a sa zadnjeg zida bronh za apikalni segment donjeg lobusa.²⁵ Bronh za srednji lobus se posle 1.2-2.2cm deli na lateralni i medijalni segmentni bronh. Bronh za apikalni segment donjeg lobusa se odvaja kao pojedinačni bronh i deli se na tri grane bifurkacijom ili trifurkacijom. Distalno od bronha za apikalni segment donjeg lobusa nastavlja se bronh za piramidu, koji se deli na četiri bazalna bronha: mediobazalni, anterobazalni, laterobazalni i posterobazalni.

1.2.2.2.2. Levo bronhijalno stablo

Dužina levog glavnog bronha je 4.5-6cm, a prečnik 1-1.2cm. Prva grana je bronh za gornji lobus, koji se odvaja sa prednje spoljašnje strane, dužine je 1-1.5cm i deli se na dve grane: donju i gornju. Gornja grana je bronh za kulmen, a donja za lingulu. Dalje se bronh za kulmen deli na bronh za anteriori segment i na bronh za apikoposteriorni segment. Bronh za apikoposteriorni segment se deli na bronh za gornji i zadnji segment. Bronh za lingulu je dužine 1-2cm i deli se na bronh za gornji i bronh za donji segment. Dalje se bronh za donji segment lingule deli na zadnju i donju granu. Na oko 0.5cm distalno od otvora bronha za gornji lobus, sa zadnjeg zida bronha za donji lobus odvaja se bronh za apikalni segment donjeg lobusa. Taj bronh se najčešće deli na dva

subsegmentna bronha. Bronh za donji lobus se dalje nastavlja kao bronh za piramidu i nakon 1.5cm deli se na bazalne grane.

Najčešća je bifurkacija na bronh za anteromedijalno bazalni segment i zajedničko bronhijalno stablo za laterobazalni i posterobazalni segment. Segmentne grane se dalje dele na subsegmentne grane.

1.2.2.3. Plućne arterije i vene

1.2.2.3.1. Desna plućna arterija

Trunkus anterior je prva grana desne plućne arterije. Nakon kratkog zajedničkog stabla deli se na apikalnu i anteriornu segmentnu arteriju. Od gornje grane se odvaja posteriorna ascedentna arterija. Nakon odvajanja trunkus anteriora arterija nastavlja put naniže, iza grana gornje plućne vene. Iz tog interlobarnog dela arterije odvajaju se zadnja ushodna grana za posteriorni segment gornjeg lobusa, arterija za srednji lobus i arterija za apikalni segment donjeg lobusa. Interlobarni deo plućne arterije se dalje nastavlja kao bazalno stablo iz kojeg se može odvajati pojedinačna grana za medijalni segment, ili je to grana koja je zajednička sa granom za anterobazalni segment, dok se ostatak stabla deli na laterobazalne i posterobazalne segmentne grane.

1.2.2.3.2. Leva plućna arterija

Ova arterija se nakon izlaska iz perikarda nalazi u arterijskom kanalu ispod luka aorte za koji je vezana *ligamentum arteriosumom*.²⁶ Sa zadnje gornje površine interlobarnog dela arterije odvajaju se grane za levi gornji lobus. Najčešći broj ovih grana je četiri, ali su moguće varijacije u broju od dve do sedam. Dalje se plućna arterija u interlobarnom delu grana na arterije za apikalni segment donjeg lobusa i zajedničko bazalno stablo, koje se deli na bazalne segmentne arterije.

1.2.2.3.3. Desne plućne vene

Gornja desna plućna vena se nalazi ispred i nešto ispod plućne arterije i grade je najčešće četiri glavne grane preko kojih se dreniraju gornji i srednji lobus. Prve tri grane dreniraju gornji lobus i označene su, odozgo na dole, kao apikalna, anteriorna i posteriorna. Najniže postavljena je četvrta grana koja drenira srednji lobus, a obično je

formiraju dve grane. Moguće je da se vene za srednji lobus direktno ulivaju u pretkomoru ili se pridružuju donjoj desnoj plućnoj veni.

Donja desna plućna vena je ispod i iza gornje vene. Nastaje spajanjem apikalne segmentne vene i zajedničkog bazalnog stabla.

1.2.2.3.4. Leve plućne vene

Gornja leva plućna vena se nalazi nešto ispred i ispod plućne arterije i u bliskom je odnosu sa prednje donjom površinom arterije, tako da prekriva njene prednje grane. Čine je tri do četiri grane, koje dreniraju ceo gornji lobus. Prvu granu grade vene za apikalni i posteriorni segment i one se često u hilusu spajaju. Druga grana je vena za anteriorni segment i ona može imati tri grane: gornju, donju i zadnju. Treća i četvrta grana su gornja i donja vena za lingulu. U polovini slučajeva, vene za lingulu predstavljene su zajedničkim stablom. Moguća je varijacija u smislu ulivanja vene za lingulu u donju plućnu venu.

Donja leva plućna vena se nalazi ispod i iza gornje vene i ima grane za apikalni segment i zajedničko vensko stablo za piramidu.

Anomalije plućnih arterija i plućnih vena su u vezi sa brojem i mestom njihovog nastanka ili njihovog završetka. Anomalije plućnih vena su znatno češće.

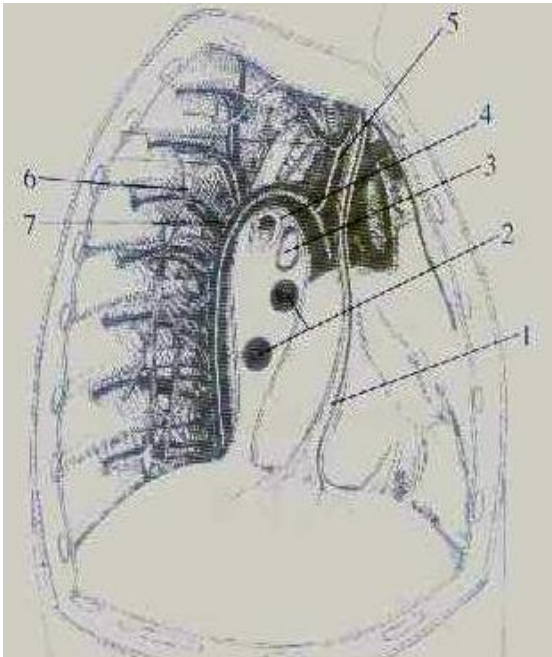
1.2.2.3.5. Bronhijalne arterije

Bronhijalne arterije potiču najčešće iz torakalne aorte, ali je moguć i njihov nastanak iz interkostalne arterije, arterije subklavije ili unutrašnje mamarne arterije. Obično ih ima tri, a retko više.²⁷⁻²⁹ Bronhijalne arterije se uvek granaju ispod bifurkacije traheje.

1.2.2.4. Plućni hilus

Hilus, ili koren pluća, predstavlja ulazno polje i sastoji se od glavnog bronha, plućne arterije i gornje i donje plućne vene. U centralnom delu pluća je fiskirano hilusom, a na donjoj strani plućnim ligamentom.

Raspored elemenata hilusa je različit na desnoj i levoj strani.

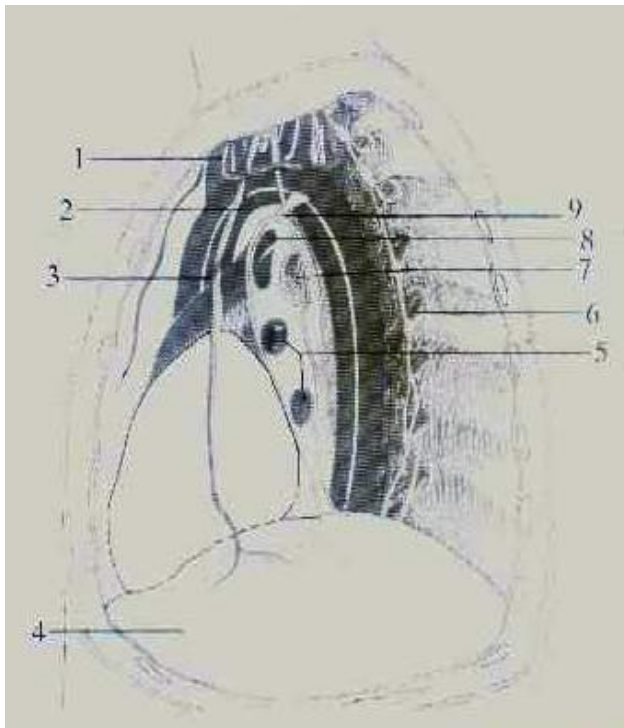


Slika 1. Lateralna projekcija desnog hilusa pluća i medijastinuma:

1. *N. Phrenicus*, 2. *Plućne vene*, 3. *Plućna arterija*, 4. *Glavni bronh*, 5. *Gornja šuplja vena*, 6. *Simpatički splet*, 7. *V. azygos*.

(Izvor: Jaković R. Tumori pluća. Jugoslovenska knjiga, 2000:53.)

U desnom plućnom hilusu (Slika 1) glavni bronh je pozadi i gore, a ispred njega i nešto ispod je plućna arterija. Gornja vena nalazi se neposredno ispod arterije, a ispod nje i nešto pozadi nalazi se donja vena.



Slika 2. Lateralna projekcija levog hilusa pluća i medijastinuma:

1. Brahiocefalični trunkus, 2. Aorta, 3. N. phrenicus, 4. Dijafragma, 5. Plućne vene, 6. Simpatički splet, 7. Glavni bronh, 8. Plućna arterija, 9. N. vagus.

(Izvor: Jaković R. Tumori pluća. Jugoslovenska knjiga, 2000:53.)

U levom plućnom hilusu (Slika 2) plućna arterija se nalazi napred i gore, a glavni bronh pozadi i nešto dole u odnosu na nju. Gornja plućna vena nalazi se ispod ovih elemenata, a donja u odnosu na nju niže i pozadi.

1.2.2.5. Limfna drenaža pluća i medijastinuma

Mreža limfnih sudova pluća je veoma razgranata i nalazi se subpleuralno, u interlobarnim septama, perivaskularno, u peribronhijalnom vezivnom tkivu i submukoznom sloju zida bronhija. Limfotok je usmeren u proksimalnom pravcu zahvaljujući stalnim pokretima struktura koje su uz limfne sudove, u bliskom kontaktu, kao i samim prisustvom valvula u limfnim sudovima. Krajnja instanca limfne drenaže je sistemska venska cirkulacija, i to preko duktus toracikusa na levoj strani i desnog limfatičnog duktusa na desnoj strani. Za limfnu drenažu odgovorni su limfni čvorovi, koji su svrstani u dve grupe: plućne i medijastinalne limfne čvorove.

1.2.2.5.1. Plućni limfni čvorovi

Prema lokalizaciji, plućni limfni čvorovi se dele na intrapulmonalne i bronhopulmonalne.

Intrapulmonalni limfni čvorovi su u kontaktu sa segmentnim i malim bronhima, ili se nalaze u račvi grana plućne arterije, a vrlo retko subpleuralno.

Bronhopulmonalni limfni čvorovi se dele na *hilusne* i *interlobarne*. *Hilusni* se nalaze duž donjeg dela glavnog bronha, dok *interlobarni*, koji se nalaze u račvi između glavnog i lobarnog bronha, grade limfatični rezervoar.³⁰ U ovaj rezervoar se dreniraju limfni sudovi odgovarajućeg limfnog lobusa.

1.2.2.5.2. Medijastinalni limfni čvorovi

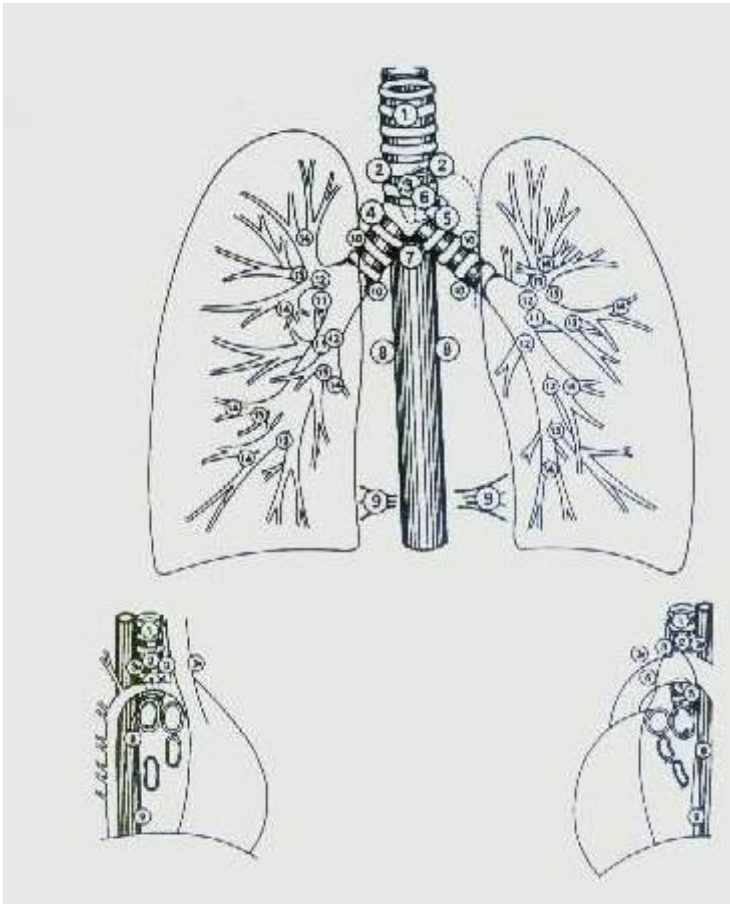
Ovoj grupi pripadaju prednji medijastinalni, zadnji medijastinalni, traheobronhijalni i paratrahealni limfni čvorovi. Traheobronhijalni medijastinalni limfni čvorovi se dele u tri gupe u odnosu na bifurkaciju traheje, i to: donje subkarinalne, gornje traheobronhijalne i paratrahealne.

1.2.2.5.3. Limfna drenaža pluća u medijastinum

Obim resekcije pluća zbog karcinoma, kao i prognoza kod obolelih, direktno zavise od postojanja metastaza u limfnim čvorovima medijastinuma. Ispitivanja su pokazala da kod 21% obolelih od karcinoma pluća postoje bilateralne, odnosno kontralateralne metastaze, a kod 20% obolelih zahvaćeni su subkarinalni limfni čvorovi. Zahvaćenost subkarinalnih limfnih čvorova metastazama smatra se znakom bilateralne diseminacije.³¹⁻³⁴

Proučavanjem limfogenog širenja karcinoma pluća izmenjen je raniji stav da je operacijom moguće radikalno ukloniti tumor u slučajevima kada postoje metastaze u medijastinalnim limfnim čvorovima ipsilateralne strane.³⁵

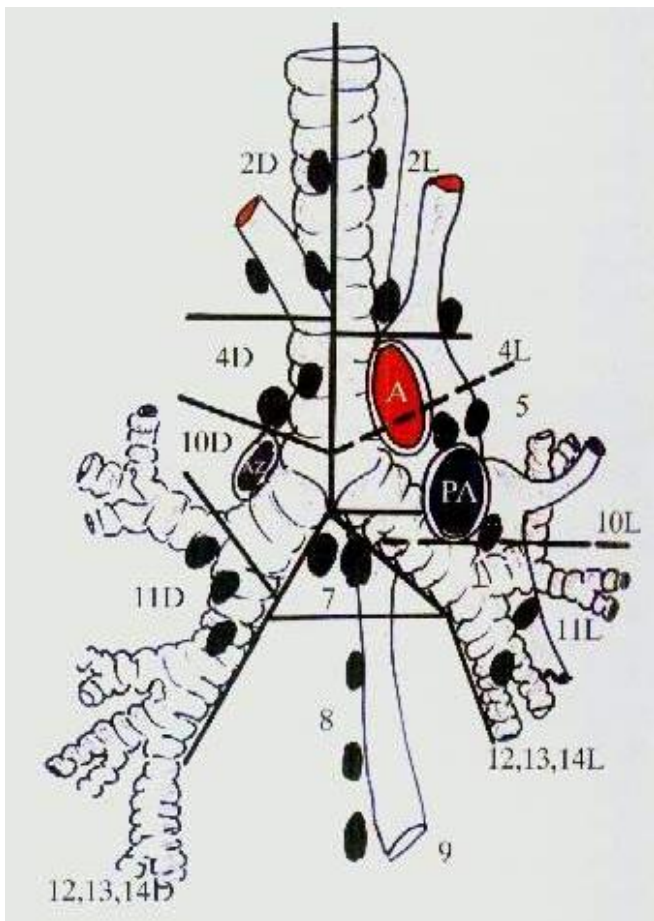
Osnova sistema za stažiranje primarnog karcinoma pluća je mapa regionalnih limfnih čvorova pluća koju su 1978. god. prvi predložili Naruke i saradnici (Slika 3).³⁶



Slika 3. Mapa sistema regionalnih limfnih čvorova - Naruke i saradnici 1978.

Prema lokalizaciji, od broja 1 do broja 14 označeni su regionalni limfni čvorovi pluća i medijastinuma. Limfni čvorovi koji pripadaju medijastinumu obeleženi su brojevima od 1 do 9. Ukoliko su metastaze utvrđene u ovim limfnim čvorovima, stadijum je N2 ili N3 (TNM-Staging sistem), u zavisnosti od toga da li su metastaze u limfnim čvorovima ipsilateralno (N2) ili su kontralateralno (N3). Brojem 10 označeni su limfni čvorovi hilusa, dok su brojevima od 11 do 14 obeleženi intrapulmonalni limfni čvorovi. Metastaze u limfnim čvorovima obeleženim brojevima od 10 do 14 označavaju N1 stadijum oboljenja. N0 stadijum označava slučajeve kada u limfnim čvorovima nisu nađene metastaze. U mapu nisu uključeni supraklavikularni limfni čvorovi, ali ukoliko se utvrde metastaze u njima, bez obzira na stranu, oznaka stadijuma je N3.

Američki komitet za karcinom (AJCC) je, u nameri da se standardizuje hirurški intraoperativni nalaz limfnih čvorova, predložio nomenklaturu relativno standardne lokalizacije limfnih čvorova u odnosu na anatomske strukture (Slika 4).



Slika 4. Lokalizacija i nomenklatura limfnih čvorova AJCC (oznake L i D označavaju levu, odnosno desnu stranu)

Limfni čvorovi su označeni brojevima i grupisani kao:

1. Gornji medijastinalni čvorovi označeni su brojevima od 1 do 4 i uključuju najviše medijastinalne čvorove, gornje paratrahealne čvorove, prevaskularne, retrotrahealne i donje paratrahealne čvorove.
2. Aortni čvorovi su označeni brojevima 5 i 6 i uključuju subaortalne čvorove i paraortalne čvorove.
3. Donji medijastinalni čvorovi su označeni brojevima od 7 do 9 i uključuju subkarinalne, paraezofagealne i čvorove u plućnom ligamentu.
4. N1 čvorovi su označeni brojevima od 10 do 14 i uključuju hilusne, interlobarne, lobarne, segmentne i subsegmentne limfne čvorove.

Limfni čvorovi označeni brojevima od 1 do 9, koji pripadaju grupama 1, 2 i 3, lokalizovani su unutar prostora koji ograničava medijastinalna pleura i označeni su kao N2 lezije. Grupa 4, to jest limfni čvorovi označeni brojevima od 10 do 14, lokalizovani su distalno od medijastinalne pleure, to jest u prostoru koji ograničava visceralna pleura i označavaju N1 leziju.^{37,38}

1.2.2.6. Inervacija pluća

Inervacija pluća se odvija preko pleksusa pulmonalisa koji čine grane nervusa vagusa (parasimpatikus) i vlakna šest gornjih torakalnih simpatičkih gangliona (simpatikus), organizovanih u aferentni i eferentni sistem. Inervacija pluća ima ulogu u mehanizmu kontrole frekvencije i dubine disanja i učestvuje u sistemu zaštite pluća.

Bronhokonstrikcija, dilatacija krvnih sudova pluća i povećana sekrecija bronhijalnih žlezda ostvaruju se preko stimulacije nervusa vagusa.

Bronhodilatacija, konstrikcija krvnih sudova pluća i inhibicija sekrecije bronhijalnih žlezda ostvaruju se stimulacijom simpatičkih nerava.

Pretpostavlja se da aferentna vlakna vagusa prenose impulse iz receptora istezanja i da sam nervus vagus sadrži vlakna za bol iz pluća i za refleks kašlja.

1.3. PATOMORFOLOŠKI ASPEKT KARCINOMA PLUĆA

1.3.1. MAKROSKOPSKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA PLUĆA

Karcinomi u zavisnosti od lokalizacije mogu biti:

- a) *u centralnim delovima pluća* (lobarnim i segmentalnim bronhima) i shodno tome daju opstruktivne smetnje, dovode do pneumonije, atelektaze, mukokele i bronhiektazija.
- b) *u perifernim delovima pluća* (subsegmentalnim i segmentalnim bronhima), koji kada dostignu određenu veličinu nekrotišu, izazivajući bolove i pleuralnu eksudaciju.

Makroskopski, karcinom može da raste:

- *endobronhijalno*, egzofitno, karfiolasto i polipoidno;
- *intramuralno*, pri čemu cirkularno obuhvata bronh bez značajnijeg suženja lumena;
- *medijastinalno*, veći deo tumorske mase se nalazi van pluća u medijastinumu;
- *u obliku perifernog čvora* okruglog ili policikličnog;
- *u vidu karcinomske "kaverne"*, ako centralni deo čvora nekrotiše;
- *difuzno mrežasto* (retikularno, tj. limfangitično), ako se karcinom širi kroz limfatike intersticijuma;
- *pneumonično*, odnosno intraalveolarno;
- *pseudomezotelijalno*, kada se tumor širi van pluća po pleuri u vidu debele švarte;
- *kao karcinom u ožiljku*, ako je čvor lokalizovan subpleuralno sa pupčasto uvučenom pleurom i velikom količinom veziva;
- *kao Pancoast*, ako je lokalizovan u plućnom vrhu i infiltriše strukture gornje torakalne aperture.³⁹

1.3.2. HISTOPATOLOŠKA KLASIFIKACIJA TUMORA PLUĆA (2004-WHO)⁴⁰

1.3.2.1. Epitelni tumori

1.3.2.1.1. Benigni

1.3.2.1.2. Preinvazivne lezije

1.3.2.1.3. Maligni

1.3.2.1.3.1. Skvamocelularni karcinom

- papilarni
- svetloćelijski

- sitnoćelijski

- bazaloidni

1.3.2.1.3.2. Mikrocelularni karcinom

- kombinovani mikrocelularni karcinom

1.3.2.1.3.3. Adenokarcinom

- mešoviti adenokarcinom

- acinarni

- papilarni

- bronhioloalveolarni karcinom

- * ne-mucinozni

- * mucinozni

- * mešoviti mucinozni i nemucinozni, intermedijarni

- solidni adenokarcinom sa lučenjem sluzi

- * fetalni adenokarcinom

- * mucinozni („koloidni“) adenokarcinom

- * mucinozni cistadenom

- * adenokarcinom ćelija tipa „pečatnog prstena“

- * svetloćelijski adenokarcinom

1.3.2.1.3.4. Krupnoćelijski karcinom

- krupnoćelijski neuroendokrini karcinom

- * kombinovani krupnoćelijski neuroendokrini karcinom

- bazaloidni karcinom

- karcinom sličan limfoepiteliomu

- svetloćelijski karcinom

- krupnoćelijski karcinom sa sarkomatoznim elementima

1.3.2.1.3.5. Adenoskvamozni karcinom

1.3.2.1.3.6. Karcinomi sa sarkomatoznim elementima

- pleomorfni karcinom

- karcinom vretenastih ćelija

- krupnoćelijski karcinom

- karcinosarkom

- blastom pluća

1.3.2.1.3.7. Karcinoid

- tipični karcinoid

- atipični karcinoid

1.3.2.1.3.8. Karcinomi bronhijalnih žlezda

- mukoepidermoidni karcinom

- adenoid-cistični karcinom

- epitelijalni-mioepitelijalni karcinom

1.3.2.2. Mezenhimalni tumori

1.3.2.3. Neobični tumori pluća

1.3.2.4. Limfoproliferativne bolesti

1.3.2.5. Sekundarni tumori

Za određivanje stadijuma proširenosti nesitnoćelijskog karcinoma bronha koristi se TNM klasifikacija. Ista se ne primenjuje za procenu mikrocelularnog karcinoma bronha.

1.3.3. TNM KLASIFIKACIJA I STADIJUMI KARCINOMA PLUĆA

1.3.3.1. Primarni tumor (T)

T_x – Primarni tumor nije mogao biti procenjen. Tumor je dokazan prisustvom malignih ćelija u sputumu ili bronhijalnim sekretima, ali nije potvrđen radiografski i bronhoskopski.

T₀ – Nema dokaza za postojanje primarnog tumora

T_{is} – Carcinoma *in situ*

T₁ – Tumor do 3 cm ili manjih dimenzija, okružen plućnim parenhimom ili visceralnom pleurom, koji nema bronhoskopskih znakova invazije proksimalno od lobarnog bronha.

T₂ – Tumor koji je veći od 3 cm u najvećem prečniku i/ili tumor bilo koje veličine koji zahvata visceralnu pleuru i/ili je udružen sa atelektazom i/ili opstruktivnim pneumonitisom, koji se pruža do hilusa. Bronhoskopski proksimalna proširenost vidljivog tumora mora biti unutar lobarnog bronha ili najmanje 2cm distalno od karine. Bilo koja atelektaza ili opstruktivni pneumonitis mora zahvatati manje od celog obolelog pluća.

T₃ – Tumor bilo koje veličine sa direktnim širenjem i urastanjem u zid grudnog koša (uključujući i Pancoast karcinom), dijafragmu, medijastinalnu pleuru, parijetalni perikard

bez invazije srca, velikih krvnih sudova, traheje, jednjaka ili kičmenih pršljenova; ili tumor u glavnom bronhu na udaljenosti od 2cm distalno od karine, ali bez invazije karine; ili udružen sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom, koji zahvata čitavo obolelo pluće.

T4 – Tumor bilo koje veličine sa invazijom medijastinuma, srca, velikih krvnih sudova, traheje, ezofagusa, kičmenih pršljenova, karine; ili postojanje malignog pleuralnog izliva.

1.3.3.2. Limfni čvorovi (N)

Nx – Regionalni limfni čvorovi ne mogu biti procenjeni.

N0 – Ne postoje metastaze u regionalnim limfnim čvorovima.

N1 – Metastaze u ipsilateralnim peribronhijalnim i/ili ipsilateralnim hilarnim limfnim čvorovima, uključujući direktno širenje.

N2 – Metastaze u ipsilateralnim medijastinalnim i/ili subkarinalnim limfnim čvorovima.

N3 – Metastaze u kontralateralnim medijastinalnim, kontralateralnim hilarnim, ipsilateralnim ili kontralateralnim skalenskim ili supraklavikularnim limfnim čvorovima.

1.3.3.3. Udaljene metastaze (M)

Mx – Postojanje udaljenih metastaza ne može biti procenjeno.

M0 – Nema poznatih udaljenih metastaza.

M1 – Prisutne udaljene metastaze.⁴¹

Mikrocelularni karcinom se u odnosu na proširenost klasifikuje na ograničeni i prošireni stadijum bolesti. Pod ograničenim stadijumom bolesti podrazumevamo sve promene unutar istog hemitoraksa, uključujući i ipsilateralne skalenske limfne čvorove. Svi ostali oblici klasifikuju se u kategoriju proširene bolesti. Maligni pleuralni izliv ipsilateralno označava prošireni oblik bolesti.

U svrhu analize proisteklo je više TNM stadijumskih grupa kao kombinacija navedenih oznaka (Šema 1). U ovom sistemu, karcinom *in situ* je uvek kategorizovan kao stadijum 0, a slučajevi sa udaljenim metastazama su uvek kategorizovani kao stadijum IV.

Stadijum	TNM podgrupa
O	Carcinoma <i>in situ</i>
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T1 N1 M0
IIB	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
IIIA	T3 N1 M0
	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
	T4 N2 M0
	T1 N3 M0
	T2 N3 M0
	T3 N3 M0
	T4 N3 M0
IV	Bilo koji T, bilo koji N, M1
* Stadijum nije od važnosti, okultni karcinom označen kao Tx N0 M0	

Šema 1. Stadijumi bolesti

1.4. EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA PLUĆA

1.4.1. KARCINOM PLUĆA

Karcinom pluća je već nekoliko decenija najučestalija neoplazma u svetu. Ova bolest je najčešći malignitet kod muškaraca, dok je kod žena četvrti najčešći maligni tumor, a na drugom mestu po smrtnosti. Poređenja radi, 1920. godine bilo je samo 956 objavljenih slučajeva plućnog karcinoma.⁴² Karcinom pluća najčešće pogađa populaciju starosti između 50 i 70 godina života, dok su samo u 5% slučajeva osobe mlađe od 40 godina. U Evropi se svake godine dijagnostikuje oko 150 000 novoobolelih od karcinoma pluća, a od tog broja manje od 10% obolelih se može izlečiti i preživeti duži vremenski period bez maligne bolesti.⁴³ Mortalitet od karcinoma pluća kod muškaraca u zapadnim zemljama je u plato fazi, u nekima čak postoji i trend opadanja broja novoregistrovanih i umrlih, ali u zemljama u razvoju postoji trend porasta broja obolelih i broja umrlih. Karcinom pluća je od 1987. g. dominantni uzročnik smrtnosti od malignih bolesti i kod žena (u 25% slučajeva), i prevazišao je smrtnost od karcinoma dojke u svetu.⁴⁴

Karcinom pluća je vodeće maligno oboljenje u Srbiji, po broju obolelih i po broju umrlih kod oba pola, nezavisno od pola i posebno kod muškaraca. Broj novoobolelih od karcinoma pluća na godišnjem nivou (2009. godina) u Srbiji je 5660, od toga 4330 novoobolelih muškaraca i 1330 novoobolelih žena.⁴⁵ Ukupan broj umrlih od navedene bolesti u istoj godini je 5055, od toga 3752 muškaraca, dok je broj umrlih žena 1303.⁴⁶ Sa standardizovanim stopama incidence za karcinom pluća (69,9/100000 muškarca, 18,7/100000 žena) i standardizovanim stopama smrtnosti za istu bolest (53,9/100000 muškaraca, 16,0/100000 žena), Srbija se u 2009. godini nalazila u grupi zemalja Evrope sa visokim stopama obolevanja i umiranja od karcinoma pluća.⁴⁷ U poređenju sa drugim evropskim zemljama (41 zemlja) stope incidence i mortaliteta raka pluća u Srbiji su iznad proseka za Evropu i to na trećem mestu kod muškaraca (posle Mađarske i Poljske) i na desetom mestu kod žena (na prvom mestu je Danska).^{48,49}

1.4.2. ETIOLOGIJA KARCINOMA BRONHA

Za rizik nastanka karcinoma bronha odgovorni su endogeni i egzogeni faktori. Najznačajniji *egzogeni* faktori su: pušenje, aerozagađenje i profesionalna ekspozicija, a *endogeni*: hronične bronhopulmonalne bolesti, starost i nasleđe.

1.4.2.1. Pušenje

Karcinom pluća se u oko 80% slučajeva javlja kod aktivnih pušača ili kod onih koji su nedavno prestali, što potvrđuju snažni epidemiološki dokazi o povezanosti pušenja cigareta i karcinoma pluća.⁵⁰ Prestanak pušenja od najmanje 15 godina smanjuje rizik gotovo na početni nivo. Rizik je 20 puta veći među teškim pušačima (40 i više cigareta dnevno) u poređenju sa nepušačima, a teški pušači izloženi azbestu prosečno su 55 puta više ugroženi od karcinoma pluća nego nepušači koji nisu izloženi azbestu.⁵¹

Znatan broj potencijalno karcinogenih materija identifikovan je u duvanskom dimu: benzopiren, policiklični aromatični ugljovodonici, nitrozo-nornikotin, radioaktivni izotopi (polonijum 210), arsen i nikel.

Ekperimentalni radovi Wyndera i ostalih (1953, 1955. godine) potvrđuju da duvanski dim sadrži znatan broj kancerogenih materija, zajedno sa sličnim radovima Roe i ostalih (1959, 1963. godine), koji pokazuju da kondenzati duvanskog dima aplicirani na kožu miševa izazivaju epidermoidni karcinom ili papilome. Wynder (1961. godine) je ispitivao učestalost karcinoma pluća u čitavoj Italiji i otkrio da je u Veneciji, gradu sa malim aerozagađenjem od strane motornih saobraćajnih sredstava i industrije, stopa karcinoma bronha kod muškaraca ista kao i u drugim gradovima. Pušenje cigareta je primarni faktor u etiologiji ove bolesti, što snažno sugeriše pušačka navika kod bolesnika sa karcinomom pluća u Veneciji i kontrolnih bolesnika bez karcinoma.⁵²

Prema nekim procenama, pušenje se može okriviti kao uzrok smrti u oko 450000 ljudi godišnje u Evropskoj zajednici.⁵³

1.4.2.2. Aerozagađenje

Dominantan stav u raspravama o uticaju zagađenja okoline na pojavu karcinoma pluća jeste da se može smatrati faktorom koji doprinosi tj. da deluje kao ko-kancerogen, dok su izvesni autori objavili prisustvo kancerogenih supstanci u aeropolutantima.⁵⁴

1.4.2.3. Profesionalna ekspozicija

Karcinom pluća je evidentno učestaliji kod nekih ispitanika koji su po prirodi posla izloženi dejstvu profesionalnih kancerogena, što upućuje na izuzetan značaj ekspozicije ovim materijama. U šemi 2 dat je uporedni prikaz profesija sa dominantnim kancerogenima koji su epidemiološki povezani sa karcinomom pluća.⁵⁵

SUPSTANCA	PROFESIONALNO IZLAGANJE (EKSPOZICIJA)
Arsen	Topioničar, proizvođači pesticida
Azbest	Mineri, mlinari, radnici na izolacijama, na železnici i u brodogradilištima
Berilijum	Radnici u elektronskoj industriji, sa aerosolima i u nuklearnim reaktorima
Hlorometil etar	Radnici sa jono-izmenjivačkim smolama
Hrom	Radnici sa bojama i pigmentima
Hidrokarboni	Radnici sa destilacijom uglja, krovopokrivači
Iperit	Radnici sa otrovnim gasovima
Nikl	Radnici u rafinerijama
Radijacija	Kopači uranijuma i rudari

Adaptirano iz: Frank AL. Epidemiology of lung cancer. In: Roth JA, Ruchdeschel T, Weisenburger T, editors. Thoracic oncology. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1989.

Šema 2. Dokumentovani profesionalni plućni kancerogeni

1.4.2.4. Porodična predispozicija prema karcinomu pluća

Karcinom pluća se ne razvija kod ogromne većine pušača cigareta, uključujući i teške pušače. Ovaj iznenađujući podatak sugerise da je kancerogeneza zavisna od nasledne sklonosti ili kofaktora, kao što su dodatni kancerogeni. Studije koje su upoređivale riziko faktore kod osoba sa histološki verifikovanim karcinomom pluća i kod osoba sa drugim pušački zavisnim karcinomima, otkrile su da srodstvo sa osobama koje imaju karcinom pluća ne povećava rizik za razvoj karcinoma pluća, ali povećava rizik za pojavu karcinoma na bilo kojem drugom mestu.⁵⁶ Ovo sugerise da postoje nasledna odstupanja kao odgovor na kancerogene.

Studije porodične predispozicije prema karcinomu pluća pokazuju da je razvoj istog kod mlađih osoba (50 godina i mlađe) kompatibilan sa Mendelovim kodominantnim nasleđivanjem ili retkim autozomalnim genima.⁵⁷ Kod starijih osoba sa razvijenim karcinomom pluća ovi geni nisu prisutni, tako da je uzročnik karcinoma kod ovih osoba, koje nisu nosioci ovih gena, dugotrajna izloženost duvanu.

1.4.2.5. Prethodne bronhopulmonalne bolesti

Predisponirajući faktori za nastanak karcinoma pluća su prethodna bronhopulmonalna oboljenja. Među njima najčešće se pominju: fibrozni alveolitis, tuberkuloza, sarkoidoza, kongenitalna cistična bolest pluća.

1.5. DIJAGNOSTIKA KARCINOMA PLUĆA

Sigurni simptomi i znaci karcinoma pluća ne postoje, tako da je rana dijagnostika karcinoma pluća teško ostvarljiva, ali je ideal kome se teži. Dijagnostičke metode su usmerene na otkrivanje i procenu lokalizacije, veličine, vrste i odnosa patoloških procesa.

Dijagnostičke metode mogu se klasifikovati na:

- neinvazivne metode
- invazivne metode
- dijagnostičko-terapijske metode

1.5.1. NEINVAZIVNE METODE

Svaka neinvazivna metoda ima prednosti u pojedinim zahtevima koji se postavljaju u dijagnostičkom postupku. Poznavanje mogućnosti i ograničenja svake metode je veoma važno, kako bi se prema zahtevima izabrala najpogodnija za postizanje planiranog zaključka.

Od neinvazivnih metoda koriste se:

- standardna radiografija⁵⁸
- kompjuterizovana tomografija (CT) grudnog koša⁵⁹
- magnetna rezonanca (MR) grudnog koša⁶⁰
- ultrasonografija (UZ) grudnog koša^{61,62}
- scintigrafija pluća (inhalaciona i perfuzionna)⁶³
- pozitron emisiona tomografija (PET)
- citološki pregled sputuma.⁶⁴

1.5.2. INVAZIVNE METODE

Invazivnim metodama se dobijaju uzorci lezije, koji se dalje citološki, bakteriološki ili histološki analiziraju. Kod primene ovih metoda najvažnija je procena mogućnosti bezbedne primene metode, odrediti njenu opravdanost i vrednost, kao i pravilno tumačenje dobijenih rezultata. Indikacije za ove metode su veoma selektivne.

Od invazivnih metoda koriste se:

- perkutana biopsija iglom
- pleuroskopija i torakoskopija

- medijastinoskopija
- preskalenska i biopsija limfnih čvorova vrata
- hirurška biopsija pleure i pluća
- eksplorativna torakotomija.

Invazivne dijagnostičke metode mogu se izvoditi direktno pod kontrolom oka i indirektno pod kontrolom rendgenoskopije, kroz optički instrument, uz pomoć CT-a ili ultrazvuka.

1.5.3. DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKE METODE

Samo ime grupe označava metode koje se primenjuju u dijagnostičke i terapijske svrhe. Iz ove grupe se izdvajaju:

- pleuralna punkcija-torakocenteza
- bronhoskopija⁶⁵⁻⁶⁷
- ezofagoskopija
- perikardiocenteza i biopsija perikarda
- video-asistirana torakoskopska hirurgija (VATS).⁶⁸

1.6. OPERATIVNI PRISTUP U LEČENJU KARCINOMA PLUĆA

1.6.1. PREOPERATIVNA PROCENA DISAJNE FUNKCIJE I OPERATIVNOG RIZIKA

Nezavisno od indikacija za operaciju, parametri disajne funkcije direktno uslovljavaju obim resekcije.⁶⁹ Upravo zbog ove činjenice, disajna funkcija u određenim slučajevima određuje ishod lečenja. Osim procene respiratorne funkcije neophodno je sagledati neposredni perioperativni rizik, odloženi rizik nastanka respiratorne insuficijencije i onkološku procenu dužine preživljavanja.

Kod resekcija čiji je obim manji ili jednak jednom lobusu, permanentni gubitak plućne funkcije je u većini slučajeva oko 10%, dok je kod pneumonektomije taj gubitak oko 33%.

Procena respiratorne funkcije pre operacije obuhvata:

- standardnu procenu
- dopunsku procenu.

1.6.1.1. Standardna procena respiratorne funkcije

Osnovni test plućne funkcije u preoperativnoj proceni je spirometrija, sa bronhodilatatornim testom ili bez njega. Određuje se vitalni kapacitet (VC), forsirani vitalni kapacitet (FVC), forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1), Tiffeneau-indeks (100FEV1/VC), forsirani ekspirijumski protok pri manjim volumenima pluća (FEF₅₀₋₂₅) uz pletizmografiju sa određivanjem totalnog plućnog kapaciteta (TLC), funkcionalnog rezidualnog kapaciteta/intratoraksnog gasnog volumena (FRC/ITGV) i rezidualnog volumena (RV).

Neophodno je i određivanje respiracijskih gasova (parcijalni pritisak CO₂-pCO₂, parcijalni pritisak O₂-pO₂) arterijske krvi ukoliko se planira resekcija pluća, čak i kad su parametri plućne ventilacije normalni.

Rutinski testovi su i određivanje transfer faktora ili difuzionog kapaciteta (Dl_{co}) za ugljen monoksid kao i koeficijenta difuzije. Određivanje maksimalne voljne ventilacije (MVV), koja odražava stanje respiratorne muskulature, veoma je korisno.⁷⁰⁻⁷³

Spirometrijski kriterijumi u vezi sa mogućnošću resekcije pluća dati su u šemi 3.

<i>spirometrijski parametri</i>	<i>operabilan</i>	<i>potrebno dopunsko ispitivanje</i>
FVC	>60% predviđenog	<60% predviđenog
FEV1	>60% predviđenog	<60% predviđenog
Tiffeneau index	>50%	<50%
MVV	>50% predviđenog	<50% predviđenog
Dl _{co}	>60% predviđenog	<60% predviđenog
pCO ₂	<45% mmHg	>45% mmHg

Šema 3. Spirometrijski kriterijumi za resekciju pluća

1.6.1.2. Dopunska procena respiratorne funkcije

U graničnim slučajevima najčešće korišćena dopunska metoda procene respiratorne funkcije jeste *perfuziona scintigrafija* pluća tehnecijumom (Tc^{99m}). Perfuzioni scintigram pluća u velikoj meri korelira sa ventilacionim scintigramom pa se zbog toga preporučuje u preoperativnoj proceni plućne funkcije.⁷⁴

Dopunska procena postoperativne plućne funkcije može se vršiti i na osnovu *broja segmenata pluća koja se gube resekcijom*. Postupak je jednostavan (Juhl i Frost 1975) i zasnovan je na proceni da svaki segment pluća ima udeo 1/19 (ili 0.056) u ukupnoj plućnoj funkciji.^{75,76}

Single photon-emisiona kompjuterizovana tomografija (SPECT) je tehnika koja omogućava preciznije slike u odnosu na planarne, ali je razlikovanje reznjeva i dalje teško. Tehnika je dalje razvijana u *SPECT/CT*, gde se korišćenjem Tc^{99m} obeleženog serumskog albumina, ova dva skenera uparaju sekvencijalno, uz fuziju slika dobijenih i SPECT-om i CT-om.⁷⁷

Kvantitativni CT je tehnika koja omogućava da se na osnovu nalaza CT-a, to jest zona čija je gustina u rasponu od -910 do -500 HU, izračuna volumen funkcionalnog pluća.⁷⁸ Zone pluća sa gustinom navedenog raspona softverski se izdvoje metodom koju je predložio Wu.⁷⁹ Ako se režanj koji treba da se odstrani označi na transaksijalnim CT presecima, prikazuje se funkcionalni deo pluća koji treba da ostane posle resekcije. Odstranjenje zona pluća gustine van intervala -910 do -500 HU ne bi trebalo da dovede do značajnijeg gubitka plućne funkcije.

Emphysema indeks može pomoći da se identifikuju bolesnici čija se rezidualna plućna funkcija može poboljšati. To praktično znači da donju granicu FEV1 pre

operacije treba definisati zavisno od toga da li je emfizemski indeks manji ili veći od 10%. Dokazano je da je ovaj indeks pouzdan i u predviđanju nastanka i trajanja usporene reekspanzije pluća i hipoksemije.⁸⁰ Emfizema faktor u kombinaciji sa FEV1 može biti od koristi u smislu predviđanja nastanka postoperativnih kardiopulmonalnih komplikacija.⁸¹

Spirometrija uz okluziju levog glavnog bronha uz pomoć Fogartijevog katetera u toku fleksibilne bronhoskopije (Mandarić 1994), može biti od koristi pri proceni disajne funkcije kod bolesnika kod kojih se planira pneumonektomija. Ovom metodom se praktično isključuje iz procesa disanja levo pluće i na taj način imitira stanje leve pneumonektomije.⁸²

1.6.2. OBIM RESEKCIJE PLUĆA

1.6.2.1. Anatomaska segmentna resekcija i klinasta atipična resekcija

Ovi tipovi resekcija opravdani su kada je moguće postići zdrave resekzione rubove, i to kod bolesnika čija respiratorna funkcija ne dozvoljava lobektomiju ili ako je zbog pridruženih oboljenja potrebno uraditi što pošteniju operaciju. Razlog ovakvog stava jeste značajno veći procenat lokalnih recidiva nego kod lobektomija.⁸³

Međutim, u nekoliko novih studija pokazalo se da segmentna resekcija, sa onkološkog aspekta, može biti adekvatna zamena lobektomiji i to u prvom stadijumu bolesti, ali samo kod T1N0 tumora i kod bolesnika starijih od 70 godina sa značajnom pridruženom patologijom.^{84, 85}

1.6.2.2. Lobektomija sa varijacijama

Godinama je opšte prihvaćen stav da lobektomija predstavlja minimalan obim resekcije kod bolesnika sa primarnim nemikrocelularnim karcinomom pluća, čak i onda kada bi zbog malih dimenzija tumora segmentna ili klinasta resekcija predstavljala kompletnu resekciju. Studija *Lung Cancer Study Group* (1982) pokazala je znatno veću učestalost lokalnih recidiva posle dve godine u slučaju resekcije manjeg obima u odnosu na lobektomiju (do 30%).

U slučaju *Pancoast* tumora, opravdanost resekcije manjeg obima od lobektomije nije sasvim usaglašena. Kod ovih tumora osnovna tumorska masa pripada strukturama zida grudnog koša, pa je radikalnost zahvata posvećena upravo njima. Međutim,

resekcija manja od lobektomije u ovakvim slučajevima ipak može biti opravdana kod sasvim periferne zahvaćenosti plućnog parenhima tumorom i kod bolesnika sa narušenim opštim stanjem ili nekim drugim faktorom rizika.⁸⁶

Lobektomija je moguća pristupom kroz standardnu posterolateralnu torakotomiju, medijastinalnu sternotomiju (osim resekcije donjeg režnja) i prednju lateralnu torakotomiju. Video-asistirana torakoskopska lobektomija je indikovana kod perifernih karcinoma pluća malih dimenzija, koji se nisu proširili u medijastinalne limfne čvorove. Najčešći pristup je ipak kroz posterolateralnu torakotomiju.

Osnovni postupci prilikom izvođenja lobektomije su mobilisanje plućnog režnja, disekcija plućnih incizura i zbrinjavanje krvnih sudova i lobarnog bronha. Pri disekciji plućnih incizura, preparisanju i zbrinjavanju krvnih sudova i lobarnog bronha treba voditi računa o anatomskim varijacijama istih, da se ne bi došlo u situaciju neophodnosti proširivanja resekcije. Na disekciji i lobektomiji treba insistirati čak i kad je tumor centralne lokalizacije ili postoji konglomerat limfnih čvorova hilarno, ali uz uslov čistih ivica resekcije.⁸⁷⁻⁹¹

Ukoliko je zbog položaja tumora potrebno uraditi lobektomiju sa resekcijom zida grudnog koša, operacija izbora je blok resekcija zida pre lobektomije, pri čemu resekovani deo zida ostaje na režnju koji se uklanja. Ponekad je iznuđena takozvana diskontinuirana resekcija, kada se prvo odvoji režanj od zida, a zatim resekuje zahvaćeni deo rebara. To je slučaj kada postoji diskrepanca između CT nalaza koji ne opisuje zahvaćenost zida i intraoperativnog nalaza, kada se posle ekstrapleuralne adheziolize makroskopski i/ili ex tempore konstatuje infiltracija zida tumorom. Diskontinuiranu resekciju opravdano je uraditi i ukoliko je pluće bulozno ili postoji konglomerat žlezda hilarno pa je nemoguće proceniti da li je lobektomija moguća.

Sliv („sleeve“) lobektomija se izvodi ukoliko respiratorna funkcija ne dozvoljava pneumonektomiju, a endoskopski i lokalni intraoperativni nalazi pružaju tu mogućnost. Bronhoplastične operacije se izvode kod 3-13% bolesnika sa resektabilnim malignim tumorima pluća.⁹²⁻⁹⁴ Prema najnovijim podacima, poslednjih godina postoji trend porasta ovih operacija i odnos sliv-lobektomija i pneumonektomija je danas oko 1.⁹⁵⁻⁹⁷ Mortalitet posle sliv-lobektomija (1.2-7.5%) je značajno niži od mortaliteta posle pneumonektomija (4.9-12%).⁹⁸⁻¹⁰⁰ Sličan trend je konstatovan i posle primene neoadjuvantne terapije, uključujući i kombinovanu hemio/zračnu terapiju.^{101, 102} Kada

govorimo o petogodišnjem preživljavanju, ne postoji razlika između lobektomije i sliv-lobektomije, dok je razlika između sliv-lobektomije i pneumonektomije evidentna.¹⁰³

1.6.2.2. Bilobektomija

Ukoliko je tumor u gornjem ili donjem režnju a široko zahvata srednji, pa ga je nemoguće odstraniti uz lobektomiju i manju klinastu resekciju, operacija izbora je bilobektomija. Indikacija za ovu vrstu resekcije donosi se obično pre operacije, a na osnovu endoskopskog nalaza, kada uz zahvaćenost gornjeg ili donjeg lobarnog bronha postoji i submukozna propagacija do intermedijarnog bronha, pa lobektomija nije moguća. Pri donošenju odluke za ovu operaciju mora se voditi računa da je preostali režanj funkcionalan.

1.6.2.3. Pneumonektomija

Ovaj tip operacije je indikovano ukoliko resekcija manjeg obima ne omogućava zdrav resekcionu rub bronha ili krvnih sudova, bilo na osnovu bronhoskopske, bilo procenom tokom operacije, uključujući i ex tempore pregled patrljka bronha. U osnovi može biti standardna, kada se krvni sudovi zbrinjavaju ekstraperikardijalno i kada nema resekcija okolnih struktura, ili proširena, koja se odnosi na intraperikardijalni pristup krvnim sudovima, resekciju dela perikarda, pretkomore, v.cavae superior, karine traheje, dela zida grudnog koša ili dijafragme. Pneumonektomija je indikovana kada je tumor postavljen centralno i zahvata glavni bronh, kada se nalazi u lobarnom bronhu sa propagacijom u distalni deo glavnog bronha ili u slučajevima kada tumor zahvata sve režnjeve. Nekada je pneumonektomija iznuđena i kod tumora manjih dimenzija, periferne lokalizacije, ali sa hilarno postavljenim konglomeratom žlezda, koje infiltruju plućnu arteriju u incizuri. Ukoliko je preoperativno dijagnostikovana i infiltracija zida grudnog koša, a planira se pneumonektomija sa resekcijom zida, mora se proceniti ukupan operativni rizik, jer je ova operacija praćena većim procentom postoperativnih komplikacija nego pneumonektomija. Pneumonektomija sa resekcijom zida je veoma rizična kod bolesnika starijih od 70 godina, kod onih sa smanjenom tolerancijom napora i značajnim komorbiditetom.

Intraperikardijalna pneumonektomija se primenjuje u slučajevima kada su krvni sudovi zahvaćeni tumorom u ekstraperikardijalnom delu.

Sliv pneumonektomija je vrlo ekstenzivna operacija koja je anatomski praktično moguća samo sa desne strane i primenjuje se u slučaju infiltracije karine traheje.

1.6.3. KOMPLIKACIJE RESEKCIJE PLUĆA

Učestalost komplikacija i smrtnog ishoda posle operacija pluća znatno je smanjena u poslednjih 20 godina, nezavisno od obima resekcije. Postoperativni mortalitet nakon lobektomije iznosi oko 2%, posle pneumonektomije između 5-10%, sliv-lobektomija je procentualno slična lobektomiji, a sliv-pneumonektomija nosi rizik od oko 20%. Učestalost postoperativnih komplikacija najpre zavisi od kvaliteta hirurškog rada, pridruženih oboljenja i opšteg stanja bolesnika.¹⁰⁴⁻¹⁰⁸

Komplikacije koje su u vezi sa operativnim položajem bolesnika obično su prolazne i odnose se na oštećenja nervnih struktura: plexusa brachialis, n. radialis, n. ulnaris i n. peroneus.

Komplikacije torakalne incizije vezane su za krvarenje iz zida grudnog koša, infekcije i dehiscencije torakalnih incizija.

Najopasnija komplikacija sternotomije je medijastinitis, koji vrlo često završava fatalno, uz rasep sternuma koji nastaje presecanjem sternuma šavnim materijalom.

Postoperativne komplikacije se mogu podeliti na rane i kasne. Rane postoperativne komplikacije su: postresekcionni hilotoraks, intraoperativna povreda jednjaka, periferna embolija tumorom, povrede intratorakalnih nerava (frenikus, vagus, rekurens), postoperativno krvarenje-hematotoraks, bronhovaskularna fistula, hipotenzija bez krvarenja, hernije srca, srčane aritmije, ishemija i infarkt miokarda, subkutani emfizem, plućni edem, respiratorna insuficijencija, atelektaza sa pneumonijom i lobarna torzija sa gangrenom. Kasne postoperativne komplikacije su: rezidualna šupljina posle lobektomije i manjih resekcija, stalni gubitak vazduha, bronhopleuralna fistula, empijem pleure, perzistentni pleuralni prostor posle pneumonektomije, sindrom desne pneumonektomije, kasna ezofagopleuralna fistula, kasne komplikacije na bronhu bez fistule i hroničan bol posle torakotomije.

Dve najznačajnije komplikacije po učestalosti su *usporena reekspanzija pluća nakon lobektomije i bronhopleuralna fistula nakon pneumonektomije*.

Najčešći uzrok usporene reekspanzije posle resekcije pluća su alveolarno-pleuralne fistule. Samo postojanje alveolarno-pleuralne fistule smatra se hirurškom

komplikacijom, dok je pojedini autori smatraju komplikacijom samo ukoliko traje više od 7 dana. Ova komplikacija je i osnovni uzrok produžene hospitalizacije zbog potrebe torakalne drenaže.¹⁰⁹ Smatra se da su najznačajniji faktori rizika za ovu komplikaciju nizak FEV1, snižen odnos FEV1/FVC, priraslice, stariji uzrast, diabetes mellitus. Alveolarno-pleuralna fistula značajno doprinosi nastanku kardio-pulmonalnih komplikacija.¹¹⁰⁻¹¹⁵

Najčešći faktori rizika za nastanak bronhopleuralne fistule i posledičnog empijema pleure su proširene pneumonektomije sa ekstenzivnom disekcijom medijastinuma i perikardiektomijom, kod uznapređovalog karcinoma pluća, kao i neoadjuvantna ili adjuvantna hemio i radioterapija. Učestalost bronhopleuralne fistule u odnosu na sve vrste resekcija iznosi 1.6%. Ona je ipak najčešća kod pneumonektomija i iznosila je ranije, pre uvođenja mehaničkog šava i do 15%, a sada od 5 do 10%. Greške u operativnoj tehnici koje dovode do ove komplikacije su insuficijentan šav, suvišna devaskularizacija bronha, kao i pozitivna ivica resekcije bronha.¹¹⁶

1.6.4. INDIKACIJE ZA REOPERACIJU KOD LOKALNOG RECIDIVA

Ponovna operacija kod bolesnika prethodno operisanih od karcinoma pluća indikovana je u dva slučaja: kod ponovne pojave bolesti (relaps) i kod prethodno učinjene nekompletne resekcije.

Relaps bolesti vezan je za uzroke koji su u vezi sa stepenom radikalnosti operacije i karakteristikama primarnog tumora.¹¹⁷

Značaj limfadenektomije odavno je poznat, kako za određivanje stadijuma bolesti, tako i za preživljavanje operisanih. Petogodišnje preživljavanje se produžava od 43.4%, ako su odstranjene četiri grupe limfnih nodusa, preko 67.3% u slučaju četiri do šest grupa, do 76.3% ako je patohistološki (PH) moguće pregledati sedam do devet grupa limfnih nodusa.¹¹⁸

Što se tiče veličine tumora, ne samo da verovatnoća postojanja II i III stadijuma bolesti trostruko raste na svakih 1 cm porasta prečnika tumora, već se i rizik postojanja okultnih N2 lezija dvostruko povećava sa porastom prečnika tumora od < 1 cm do > 2 cm.¹¹⁹⁻¹²¹

Znatno češći nastanak udaljenog u odnosu na lokoregionalni relaps objašnjava se varijacijama u limfnoj drenaži i čestim (31-74%) „skip“ metastazama.¹²²

Mikrometastaze u N1 i N2 nodusima nije moguće utvrditi PET skenerom.^{123,124} Ovo delimično objašnjava činjenicu da je postojanje udaljenih metastaza u momentu operacije jedan od glavnih uzroka svrstavanja operisanih u niži stadijum od realnog.¹²⁵ Važno je i da li je tumorskim tkivom zahvaćena kapsula limfnog čvora ili ne. U studijama je dokazano da je petogodišnje preživljavanje u pIIIa stadijumu, ukoliko ne postoji ekстранodalni tumorski rast, značajno bolje (30.4:16.8%) nego kod operisanih u pII stadijumu u prisustvu ekстранodalnog rasta.¹²⁶ Istraživanja pokazuju da uzrok bar jednog dela relapsa kod N1 lezija može biti postojanje metastaza u čvorovima van lobusa u kome se nalazi primarni tumor. Prema pojedinim autorima, ovakav nalaz postoji kod oko 30% operisanih sa metastazama u hilarnim limfnim nodusima.¹²⁷

1.6.5. OPERATIVNI ZAHVATI KOD LOKALNOG RECIDIVA

Operacija lokalnog recidiva opravdana je ukoliko je primarna operacija bila manjeg obima od pneumonektomije. Relaps bolesti nakon pneumonektomije po pravilu znači značajnu zahvaćenost medijastinuma, a veoma je retko da je ograničen na patrljak bronha, pa je moguće u tom slučaju izvesti sliv resekciju. Uzimajući u obzir ove činjenice, postoje dve grupe bolesnika kod kojih je opravdano razmatrati mogućnost reoperacije. To je grupa kod kojih je primarno učinjena atipična ili segmentna resekcija i grupa koja je bila podvrgnuta lobektomiji.

Bolesnici sa graničnim parametrima disajne funkcije obično su primarno podvrgnuti resekcijama manjeg obima, tipa atipične i segmentne resekcije, pa je kod pojave lokalnog recidiva ova činjenica kontraindikacija za hirurško lečenje. U našim uslovima ovaj tip resekcije je prilično dugo bio zastupljen zbog nedostatka ex tempore analize, odnosno nedostatka preoperativnog PH nalaza. U ovim slučajevima jedino ispravno, sa onkološkog aspekta, jeste operaciju proširiti, dovršiti lobektomijom sa sistemskom limfadenektomijom, i to u periodu od najviše dve do tri nedelje od primarne operacije. Jedini limitirajući faktor za ovakvu odluku je starost bolesnika veća od 70 godina i narušeno opšte stanje, odnosno komorbiditeti.

Pojava lokalnog recidiva nakon kompletne resekcije, lobektomije, može predstavljati indikaciju za reoperaciju, koja je uvek obima pneumonektomije i naziva se dovršena pneumonektomija (completion pneumonectomy anglosaksonskih i pneumonectomie de complétion francuskih autora). Neophodni uslovi za to su lokalna proširenost bolesti

koja dozvoljava pneumonektomiju, odsustvo N2 i N3 žlezda, dobro opšte stanje bolesnika i respiratorna funkcija koja omogućava pneumonektomiju. Upravo zbog ovih uslova, u preoperativnoj pripremi, potrebno je vrlo često uraditi pored CT-a toraksa i gornjeg abdomena, scintigrafiju koštanog sistema, CT glave, medijastinoskopiju, kao i PET-CT, da bi se izbegle nepotrebne tj. nesvrshodne operacije. Treba voditi računa i o činjenici da ove operacije prati veći procenat postoperativnih komplikacija nego kod primarnih. U tom smislu neophodna je adekvatna preoperativna procena disajne funkcije, koja često podrazumeva i perfuzionu scintigrafiju u cilju procene ukupnog kardio-respiratornog rizika. Ove operacije su sa tehničkog aspekta složenije od standardne pneumonektomije, a vrlo često je neophodno intraperikardijalno zbrinjavanje krvnih sudova. Pre operacije je potrebno sagledati i motilitet kontralateralne hemidijafragme na Rtg-skopiji.

Ako se posle primarne resekcije pluća u zidu grudnog koša na operisanoj strani javi relaps, lokalni recidiv, reč je sasvim sigurno o inkompletnoj resekciji malignog tumora, koji je bio u kontaktu sa parijetalnom pleurom. Operativni zahvat podrazumeva pored resekcije zida do u zdravo i delimičnu resekciju preostalog plućnog parenhima koji je u kontaktu sa lokalnim recidivom. Takođe, potrebno je u zavisnosti od veličine defekta zida, uraditi i rekonstrukciju mesh mrežicom, a često i interpoziciju najbližeg mišića preko nje.

Ponovna operacija zbog inkompletne resekcije je veoma retka, ukoliko se rutinski vrši ex tempore analiza preseka bronha. Ako je resekcionni rub bronha nakon lobektomije zahvaćen malignim tumorom, ne treba odlagati ponovnu operaciju; pneumonektomiju ili sliv resekciju, ukoliko disajna funkcija i ostali parametri to dozvoljavaju. Izuzetak može predstavljati samo nalaz pojedinačnih malignih ćelija u nivou resekcionog ruba, bez zahvatanja zida bronha ispod sluznice. U tom slučaju, pogotovo ako se radi o starijim bolesnicima, alternativa je endoluminalna ili perkutana zračna terapija. Zračna terapija je takođe izbor kod bolesnika posle pneumonektomije sa pozitivnim rubom resekcije.

2. CILJEVI RADA

2.1. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi našeg naučnog istraživanja su:

- I) praćenje učestalosti i vremena pojavljivanja recidiva po završenoj kompletnoj onkološkoj terapiji;
- II) utvrđivanje prognostičkih parametara kod lokalnih recidiva;
- III) praćenje učestalosti recidiva tokom 5 godina od završetka terapije po grupama bolesnika (kompletna R0, R1 i R2 resekcija);
- IV) praćenje i poređenje broja recidiva tokom svake od 5 godina od završetka terapije između bolesnika različitog stadijuma bolesti (klinički i patohistološki TNM);
- V) utvrđivanje razlike u broju recidiva kod bolesnika različitog patohistološkog tipa tumora, a istog stadijuma bolesti;
- VI) izdvajanje grupe bolesnika sa recidivom tumora koji su podobni za naknadni operativni zahvat.

2.2. RADNA HIPOTEZA

Ciljevi istraživanja izvedeni su uzimajući u obzir:

- a) da lošiju prognozu u smislu lokalnog recidiva i preživljavanja imaju bolesnici mlađe životne dobi;
- b) da se najviše lokalnih recidiva očekuje u prvoj godini po završenoj hirurškoj i eventualno adjuvantnoj terapiji;
- c) da je učestalost recidiva veća kod bolesnika kod kojih je tumor većih dimenzija i slabije diferentovan, a medijastinalni limfni nodusi su pozitivni;
- d) da se pojava recidiva i kraće preživljavanje očekuje i kod bolesnika sa mikroinfiltracijom resekcionih ivica;
- e) da lokalni recidivi zavise od vrste tumora i češći su kod skvamocelularnog karcinoma;
- f) da se očekuje veći procenat recidiva kod poštednih operacija, tj. kod resekcija manjeg obima - atipičnih resekcija i segmentektomija;

g) da je na današnjem nivou dijagnostike, podrazumevajući pre svega CT visoke rezolucije i eventualno PET sken, moguće izdvojiti slučajeve sa mogućnošću radikalnog hirurškog lečenja, pa i izlečenja.

3. MATERIJAL I METODOLOGIJA

3.1. METODE ISTRAŽIVANJA

Studija je retrospektivno - prospektivna i obuhvata 114 operisanih bolesnika sa postoperativno nastalim recidivom nesitnoćelijskog karcinoma pluća i kliničkim stadijumom od Ia do IV, iz baze podataka Instituta za plućne bolesti Kliničkog centra Srbije i Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu, lečenih u periodu od 2002. do 2010. godine. Analiziran je petogodišnji period od završetka terapije (operativne, hemioterapije i radioterapije). Klinički i ostali podaci o bolesnicima sakupljeni su iz detaljno vođenih istorija bolesti. Podaci su bili unošeni od trenutka kada je bolesnik prvi put primljen na kliniku, a zatim redovno prilikom svake kontrole ili eventualno novog terapijskog tretmana. Analizirani su klinički, radiološki (imaging), bronhološki i histološki podaci pre operacije, kao i podaci u vezi sa samom operacijom (vrste i obim resekcije) i adjuvantnom specifičnom onkološkom terapijom (hemioterapijski protokol i/ili kombinacija sa radioterapijom). Operativno lečenje obuhvatalo je sve vrste resekcija - od minimalnih atipičnih (wedge) resekcija, preko segmentnih, lobektomija, sleeve lobektomija, pneumonektomija, sleeve pneumonektomija, uključujući prema potrebi i resekciju zida grudnog koša. Za određivanje stadijuma proširenosti nesitnoćelijskog karcinoma bronha koristila se TNM klasifikacija (2004), kako klinička, tako i patohistološka. Bolesnici su tokom pet godina praćeni imaging procedurama (CT, Rtg, UZ) u intervalima od 3-6 meseci i eventualno bronhološki (fleksibilna fiberoptička ili rigidna bronhoskopija). Prve dve godine kontrole su tromesečne, a kontrolni CT šestomesečni. Posle dve godine od završene terapije kontrole su šestomesečne. Recidivi su verifikovani patohistološki nekom od invazivnih dijagnostičkih metoda (bronhoskopijom, perkutanom iglenom biopsijom, hirurškom ekstirpacijom), kao i radikalnom hirurškom intervencijom. Sve metode su standardne i opšte prihvaćene u kliničkoj praksi u svetu i kod nas i za njih bolesnik daje pismeni pristanak.

3.2. STATISTIČKA METODOLOGIJA

Za ispitivanje saglasnosti uzoračkih raspodela sa normalnom raspodelom, korišćeni su grafici: Normal Q-Q Plot i Histogram, kao i testovi: Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk.

Za opis parametara od značaja, a u zavisnosti od njihove prirode, korišćene su mere deskriptivne statistike: frekvencije, procenti, srednja vrednost (prosek), medijana, standardna devijacija (SD) i opseg (raspon).

Za nivo statističke značajnosti usvojena je vrednost $\alpha=0.05$. U slučaju višestrukog testiranja nad istim setom podataka, korišćena je Bonferroni korekcija α -vrednosti ($\alpha_1=0.05/3=0.0167$, $\alpha_2=0.05/6=0.0083$, $\alpha_3=0.05/15=0.0033$).

Za testiranje značajnosti razlika između ponovljenih merenja parametara od značaja unutar terapijskih grupa korišćen je Wilcoxon signed rank test with continuity correction.

Za testiranje razlika između terapijskih grupa, a u zavisnosti od prirode ispitivanih parametara, korišćeni su: Pearson χ^2 test, Fisher exact test i Wilcoxon rank sum test with continuity correction.

Za prikaz vremena do pojave lokalnog recidiva korišćena je Kaplan-Meier product-limit metoda, a za njihov opis medijane Survival Analysis i odgovarajući 95% intervali poverenja (95%CI). Za testiranje razlika u vremenu do pojave lokalnog recidiva, a u odnosu na parametre od značaja, korišćen je Log-rank test.

Analiza podataka je rađena u statističkom programu R version 2.15.1 (2012-06-22) - "Roasted Marshmallows" Copyright (C) 2012 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.

Za grafički prikaz podataka korišćen je Microsoft Office Excel 2007.

4. REZULTATI

4.1. OPŠTE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA, OBOLJENJA I LEČENJA

4.1.1. KARAKTERISTIKE BOLESNIKA

U analizu je uključeno ukupno 114 bolesnika sa nesitnoćelijskim karcinomom pluća kod kojih se javio lokalni recidiv, čija je starosna dob određivana u vreme postavljanja dijagnoze i početka inicijalnog lečenja.

Osnovne karakteristike bolesnika prikazane su u tabeli 1.

Tabela 1. Opšte karakteristike bolesnika

Karakteristike	N (%)
<i>Ukupno bolesnika</i>	114 (100%)
<i>Pol</i>	
Muški	89 (78.07%)
Ženski	25 (21.93%)
<i>Starost (godine)</i>	
Srednja vrednost (SD)	57.93 (8.27)
Medijana (Opseg)	57.5 (37-75)

Kao što se vidi u tabeli 1, bolesnici su uglavnom muškog pola, starosti oko 58 godina.

4.1.1.1. Demografske karakteristike bolesnika

U tabeli 2 prikazane su demografske karakteristike bolesnika.

Tabela 2. Prikaz parametara grad-selo

Karakteristike	N (%)
<i>Stanovanje</i>	
Grad	90 (78.95%)
Selo	24 (21.05%)

U ispitivanoj grupi, većina bolesnika je navela grad kao mesto stanovanja.

4.1.1.2. Faktori rizika

Od faktora rizika povezanih sa nastankom karcinoma pluća izdvojeni su i ispitivani pušenje i profesionalna ekspozicija kancerogenim supstancama. Kategorija koja je određena pušenjem podeljena je u više podgrupa, u zavisnosti od dužine pušačkog staža, kao i broja konzumiranih cigareta dnevno (tabela 3).

Tabela 3. Faktori rizika

Karakteristike	N (%)
<i>Pušenje</i>	
nepušač	3 (2.63%)
pušač, do 5 god.	1 (0.88%)
pušač, od 5 do 20 god.	6 (5.26%)
pušač, duže od 20 god. više od 10 cigareta dnevno	99 (86.84%)
bez podataka	5 (4.39%)
<i>Profesija (boje, lakovi, azbest, rudarski poslovi)</i>	
da	7 (6.14%)
ne	100 (87.72%)
bez podataka	7 (6.14%)
<i>Pozitivna porodična anamneza</i>	
da	13 (11.40%)
ne	86 (75.44%)
bez podataka	15 (13.16%)
<i>Faktori rizika uzimajući sve navedeno</i>	
da	109 (95.61%)
ne	1 (0.88%)
bez podataka	4 (3.51%)

Iz tabele 3 se može videti da je najveći broj bolesnika iz grupe pušača, ukupno 106 (92.98%), dok su profesionalna ekspozicija i pozitivna porodična anamneza bile najmanje zastupljene kao faktori rizika.

4.1.2. KARAKTERISTIKE PRIMARNOG TUMORA I NJEGOVOG LEČENJA

4.1.2.1. Kliničke karakteristike primarnog tumora

Kliničke karakteristike primarnog tumora po TNM klasifikaciji date su u tabeli 4.

Tabela 4. Kliničke karakteristike primarnog tumora

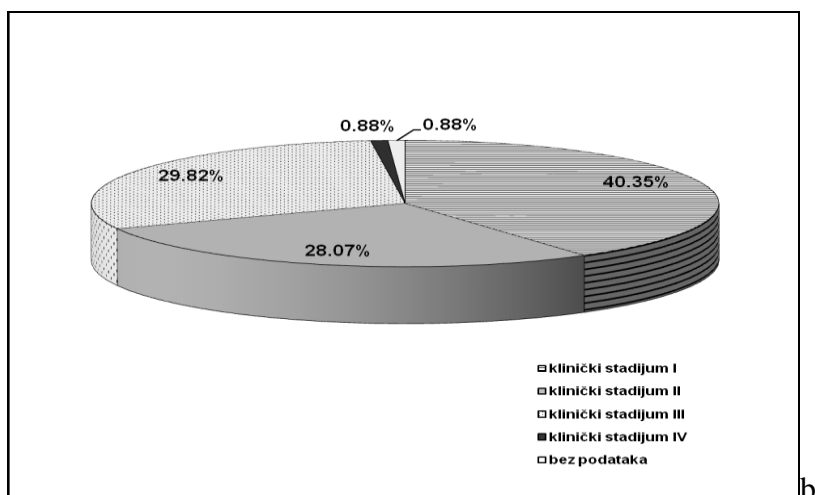
Karakteristike	N (%)
<i>TNM klasifikacija - T</i>	
T1	14 (12.28%)
T2	55 (48.25%)
T3	39 (34.21%)
T4	5 (4.39%)
Bez podataka	1 (0.88%)
<i>TNM klasifikacija - N</i>	
N0	72 (63.16%)
N1	11 (9.65%)
N2	29 (25.44%)
N3	2 (1.75%)
<i>TNM klasifikacija - M</i>	
M0	113 (99.12%)
M1	1 (0.88%)

U prethodnoj tabeli vidi se da je najveći broj bolesnika pripadao grupi T2, a zatim sledi grupa sa T3 karakteristikama tumora. Posmatrajući limfonodalni status, najveću grupu čine bolesnici sa N0 karakteristikama, a zatim sledi grupa sa N2 statusom. Jedan bolesnik je inicijalno imao solitarnu metastazu u CNS-u, koja je operativno zbrinuta na početku lečenja.

Distribucija bolesnika prema kliničkim stadijumima bolesti prikazana je u tabeli 5 i na grafikonu 1.

Tabela 5. Učestalost i procentualna zastupljenost kategorija kliničkog stadijuma primarnog tumora

Karakteristike	N (%)
<i>Klinički stadijum</i>	
Ia	10 (8.77%)
Ib	36 (31.58 %)
IIa	2 (1.75%)
IIb	30 (26.32%)
IIIa	28 (24.56%)
IIIb	6 (5.26%)
IV	1 (0.88%)
Bez podataka	1 (0.88%)



Grafikon 1. Prikaz bolesnika po kategorijama kliničkog stadijuma

Na osnovu tabele 5 i grafikona 1 vidi se da je najveći broj bolesnika pripadao prvom kliničkom stadijumu (46/114, tj. 40.35%), potom kliničkom stadijumu III (34/114, tj. 29.82%) i kliničkom stadijumu II (32/114, tj. 28.07%). Klinički stadijum IV odnosi se na jednog bolesnika kome je u inicijalnom pristupu urađena metastazektomija u CNS-u.

4.1.2.2. Patohistološke karakteristike primarnog tumora

Patohistološke karakteristike primarnog tumora, to jest srednja vrednost veličine samog tumora, opseg veličine tumora, patohistološki tip tumora, patohistološka TNM klasifikacija, kao i patohistološki gradus, dati su u tabeli 6.

Tabela 6. Patohistološke (PH) karakteristike primarnog tumora

Karakteristike	N (%)
<i>Veličina tumora (mm)</i>	
Srednja vrednost (SD)	55.29 (27.89)
Medijana (opseg)	50 (10-190)
<i>PH tip tumora</i>	
Ca squamocellulare	72 (63.16%)
Ca squamomicrocellulare	1 (0.88%)
Adeno Ca - mešoviti	19 (16.67%)
Adeno Ca - acinarni	15 (13.16%)
Adeno Ca - papilarni	1 (0.88%)
Bronchioloalveolare mucinosum Ca	1 (0.88%)
Large cell Ca	3 (2.63%)
Large cell neuroendokrini Ca	1 (0.88%)
Ca sarcomatoides	1 (0.88%)
<i>PH TNM-T</i>	
T1	16 (14.04%)
T2	44 (38.60%)
T3	37 (32.46%)
T4	17 (14.91%)
<i>PH TNM-N</i>	
N0	43 (37.72%)
N1	35 (30.70%)
N2	32 (28.07%)
Bez podataka	4 (3.51%)
<i>PH gradus</i>	
1	24 (21.05%)
2	60 (52.63%)
3	26 (22.81%)
4	2 (1.75%)
Bez podataka	2 (1.75%)

Veličina tumora kretala se od 10 do 190 mm, a srednja vrednost bila je oko 50 mm. Najčešći tip tumora bio je skvamocelularni (72/114, tj. 63.16%), a zatim adenokarcinom (35/114, tj. 30.70%). Najučestalije kategorije PH T parametra su T2 i T3.

Kategorije PH N su slične učestalosti, dok je najprisutnija kategorija 2 PH gradusa primarnog tumora.

Od interesa za ovo istraživanje bilo je poređenje kliničkih i patohistoloških karakteristika primarnog tumora. Rezultati dobijeni analizom kliničke i patohistološke veličine primarnog tumora (T) prikazani su u tabeli 7.

Tabela 7. Kliničke i patohistološke karakteristike primarnog tumora - T

		Patohistološki T u TNM				
		PH T1	PH T2	PH T3	PH T4	Ukupno
Klinički T u TNM	T1	12(10.53%)	2(1.75%)	0(0%)	0(0%)	14(12.28%)
	T2	3(2.63%)	40(35.09%)	8(7.02%)	4(3.51%)	55(48.25%)
	T3	0(0%)	2(1.75%)	29(25.44%)	8(7.02%)	39(34.21%)
	T4	0(0%)	0(0%)	0(0%)	5(4.39%)	5(4.39%)
	Bez podataka	1(0.88%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(0.88%)
	Ukupno	16(14.04%)	44(38.60%)	37(32.46%)	17(14.91%)	114(100%)

Analizom ovih rezultata dobijena je statistički značajna razlika između kliničkog i patohistološkog stažiranja parametra T iz TNM klasifikacije (Wilcoxon signed rank test with continuity correction; $V = 60$; $p = 8.31 \cdot 10^{-4}$).

Kao što se vidi iz tabele 7, saglasnost kliničkog i patohistološkog T u TNM klasifikaciji postignuta je kod 86/114, tj. 75.44% bolesnika. Klinički je podstažirano 22/114, tj. 19.30% bolesnika, dok je prestažirano ukupno 5/114, tj. 4.39% bolesnika.

Rezultati dobijeni analizom klinički i patohistološki zahvaćenih limfnih nodusa (N) prikazani su u tabeli 8.

Tabela 8. Kliničke i patohistološke karakteristike primarnog tumora - N

Klinički N u TNM	N0	Patohistološki N u TNM				Ukupno
		PH N0	PH N1	PH N2	bez podataka	
	N0	39(34.21%)	21(18.42%)	9(7.89%)	3(2.63%)	72(63.16%)
	N1	0(0%)	9(7.89%)	2(1.75%)	0(0%)	11(9.65%)
	N2	4(3.51%)	5(4.39%)	19(16.67%)	1(0.88%)	29(25.44%)
	N3	0(0%)	0(0%)	2(1.75%)	0(0%)	2(1.75%)
	Ukupno	43(37.72%)	35(30.70%)	32(28.07%)	4(3.51%)	114(100%)

Analizom ovih rezultata dobijena je statistički značajna razlika između kliničkog i patohistološkog stažiranja parametra N iz TNM klasifikacije (Wilcoxon signed rank test with continuity correction; $V = 256.5$, $p = 6.296 \times 10^{-3}$).

Naime, kao što se vidi iz tabele 8, saglasnost kliničkog i patohistološkog N u TNM klasifikaciji postignuta je kod 67/114, tj. 58.77% bolesnika. Klinički je podstažirano 32/114, tj. 28.07% bolesnika, dok je prestažirano ukupno 11/114, tj. 9.65% bolesnika.

Rezultati dobijeni analizom kliničkih i patohistoloških stadijuma bolesti prikazani su u tabeli 9.

Tabela 9. Kliničke i patohistološke karakteristike primarnog tumora – stadijum bolesti

		Stadijum bolesti								Ukupno
		PH Ia	PH Ib	PH IIa	PH IIb	PH IIIa	PH IIIb	PH IV	NA	
Klinički stadijum	Ia	6(5.3%)	1(0.9%)	2(1.8%)	1(0.9%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	10(8.8%)
	Ib	0(0%)	15(13.2%)	1(0.9%)	10(8.8%)	6(5.3%)	1(0.9%)	0(0%)	3(2.6%)	36(31.6%)
	IIa	0(0%)	0(0%)	1(0.9%)	0(0%)	1(0.9%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(1.7%)
	IIb	0(0%)	0(0%)	0(0%)	19(16.7%)	8(7.0%)	3(2.6%)	0(0%)	0(0%)	30(26.3%)
	IIIa	1(0.9%)	0(0%)	1(0.9%)	3(2.6%)	14(12.3%)	8(7.0%)	0(0%)	1(0.9%)	28(24.6%)
	IIIb	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(1.8%)	4(3.5%)	0(0%)	0(0%)	6(5.3%)
	IV	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(0.9%)	0(0%)	1(0.9%)
	Bez podataka	1(0.9%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(0.9%)
	Ukupno	8(7.0%)	16(14.0%)	5(4.4%)	33(28.9%)	31(27.2%)	16(14.0%)	1(0.9%)	4(3.5%)	114(100%)

Analizom ovih rezultata dobijena je statistički značajna razlika između kliničkog i patohistološkog stažiranja stadijuma bolesti (Wilcoxon signed rank test with continuity correction; $V = 139.5$, $p = 2.37 \cdot 10^{-6}$).

Naime, kao što se vidi iz tabele 9, saglasnost kliničkog stadijuma i stadijuma bolesti nakon PH verifikacije postignuta je kod 60/114, tj. 52.63% bolesnika. Klinički je podstažirano 42/114, tj. 36.84% bolesnika, dok je prestažirano ukupno 7/114, tj. 6.14% bolesnika.

4.1.2.3. Karakteristike lečenja primarnog tumora

Svi modaliteti lečenja primarnog tumora dati su u tabeli 10.

Tabela 10. Karakteristike lečenja primarnog tumora

Karakteristike	N (%)
<i>Neoadjuvantna Th</i>	
bez	96 (84.21%)
HT	17 (14.91%)
kombinovana HT+RT	1 (0.88%)
<i>Tip resekcije</i>	
R1	114 (100%)
<i>Postoperativne komplikacije</i>	
bez komplikacija	103 (90.35%)
empijem	3 (2.63%)
fistula	4 (3.51%)
hemotoraks	1 (0.88%)
atelektaza pluća i pneumonija	3 (2.63%)
Ukupno bolesnika	114 (100%)

HT – hemioterapija, RT – radioterapija, R1 – makroskopski čiste ivice resekcije, Th - terapija

Kod ukupno 18 bolesnika primenjena je neoadjuvantna terapija, i to hemioterapija kod 17, a kombinovana hemio-radioterapija kod jednog bolesnika.

Tip resekcije u celoj grupi bio je R1, tj. makroskopski resekcija u zdravo.

Postoperativne komplikacije javile su se kod svega 11/114, tj. 9.65% bolesnika pojedinačno u vidu empijema, fistule, hemotoraksa i atelektaze pluća sa pneumonijom.

4.1.3. KARAKTERISTIKE LOKALNOG RECIDIVA

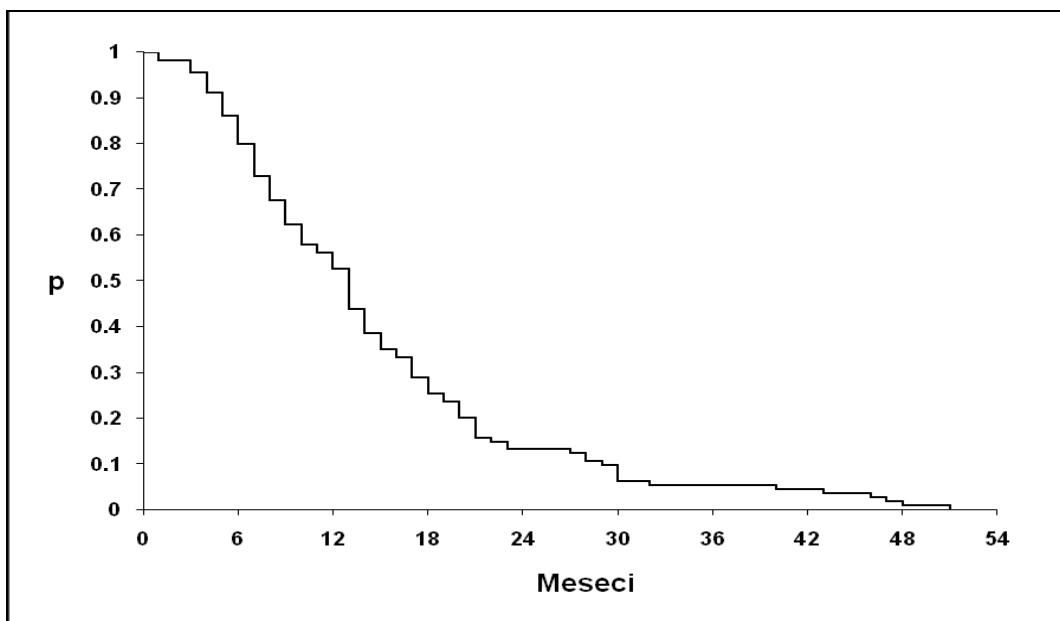
4.1.3. 1. Vreme do pojave lokalnog recidiva

Deskriptivni podaci o vremenu od primarne operacije do pojave lokalnog recidiva prikazani su u tabeli 11.

Tabela 11. Vreme od primarne operacije do pojave lokalnog recidiva

Karakteristike	N (%)
<i>Vreme od operacije do pojave lokalnog recidiva</i>	
Srednja vrednost (SD)	14.68 (10.32)
Medijana (opseg)	13 (1-51)

Vreme do pojave lokalnog recidiva (po metodi Kaplan Meier) analizirano je kod čitave grupe bolesnika (N=114) i prikazano je na grafikonu 2.



Grafikon 2. Vreme od primarne operacije do pojave lokalnog recidiva (u mesecima)

Medijana vremena do pojave recidiva iznosi 13 meseci, sa 95% CI 10-14 meseci.

4.1.3. 2. Lokalizacija lokalnog recidiva

Sva mesta pojave lokalnog recidiva data su u tabeli 12.

Tabela 12. Lokalizacije lokalnog recidiva

Karakteristike	N (%)
<i>Lokalizacija recidiva</i>	
patrljak bronha	17 (14.91%)
patrljak bronha, medijastinum LN	7 (6.14%)
patrljak bronha, zid grudnog koša	1 (0.88%)
plućni parenhim	22 (19.30%)
plućni parenhim, medijastinum LN	5 (4.39%)
medijastinum LN	27 (23.68%)
medijastinum LN, zid grudnog koša	2 (1.75%)
zid grudnog koša	33 (28.95%)
Ukupno bolesnika	114 (100%)

LN - limfni nodusi

Najčešće lokalizacije lokalnog recidiva u našoj grupi bolesnika bile su:

- medijastinum LN (samostalno i kombinovano sa drugim lokalizacijama): 41/114, tj. 35.96% bolesnika
- zid grudnog koša (samostalno i kombinovano sa drugim lokalizacijama): 36/114, tj. 31.58% bolesnika
- plućni parenhim (samostalno i kombinovano sa drugim lokalizacijama): 27/114, tj. 23.68% bolesnika
- patrljak bronha (samostalno i kombinovano sa drugim lokalizacijama): 25/114, tj. 21.93% bolesnika.

Ukoliko posmatramo pojedinačno lokalizacije, najčešće mesto lokalnog recidiva bio je zid grudnog koša (33 bolesnika).

4.1.3. 3. Patohistološke karakteristike lokalnog recidiva

Patohistološke karakteristike lokalnog recidiva prikazane su u tabeli 13.

Tabela 13. Patohistološke (PH) karakteristike lokalnog recidiva

Karakteristike	N (%)
<i>PH nalaz</i>	
nema PH nalaza	34 (29.82%)
in situ	11 (9.65%)
skvamocelularni	52 (45.61%)
adenokarcinom	14 (12.28%)
krupnoćelijski	3 (2.63%)
<i>Gradus tumora</i>	
nije određivan	46 (40.35%)
dobro diferentovan	3 (2.63%)
dobro/umereno diferentovan	2 (1.75%)
umereno diferentovan	43 (37.72%)
slabo diferentovan	17 (14.91%)
bez podataka	3 (2.63%)
<i>Poklapanje PH nalaza prim. tumora i lok. rec.</i>	
razlikuju se	2 (1.75%)
poklapaju se	68 (59.65%)
bez podataka	44 (38.60%)
Ukupno bolesnika	114 (100%)

Najčešći PH tip kod lokalnog recidiva bio je skvamocelularni, dok je najčešći gradus tumora bio umereno diferentovan.

Poklapanje PH nalaza primarnog tumora i lokalnog recidiva javio se kod ukupno 68/70, tj. 97,14% bolesnika.

4.1.3.4. Karakteristike dijagnostike lokalnog recidiva

Od neinvazivnih dijagnostičkih procedura, Rtg pluća rađen je kod 102 (89.47%) bolesnika, sa pozitivnim nalazom kod 95 bolesnika, dok je CT grudnog koša rađen kod 112 bolesnika i kod svih je bio pozitivan. Kod četiri bolesnika rađena je i NMR, a kod dvoje i UZ toraksa, kao dodatna dijagnostička metoda. Pored određivanja kompletne krvne slike i biohemijskih analiza, kod pojedinih bolesnika u ispitivanoj grupi korišćene su scintigrafija

koštanog sistema, spirometrija i kardiološka ispitivanja, prema indikacijama. Centralni tip lokalnog recidiva bio je najčešće dijagnostikovano.

Invazivne dijagnostičke procedure kod lokalnog recidiva prikazane su u tabeli 14.

Tabela 14. Invazivna dijagnostika lokalnog recidiva

Karakteristike	N (%)
<i>Bronhoskopija sa biopsijom</i>	
ne	57 (50.00%)
da	57 (50.00%)
<i>Perkutana biopsija</i>	
ne	84 (73.68%)
FNAB	28 (24.56%)
TRU-CAT	2 (1.75%)
<i>Torakoskopija</i>	
ne	114 (100%)
<i>Medijastinoskopija</i>	
ne	114 (100%)
<i>Dijagnostička torakotomija</i>	
ne	111 (97.37%)
da	3 (2.63%)
Ukupno bolesnika	114 (100%)

Od invazivnih dijagnostičkih procedura, bronhoskopija je rađena kod 57/114, tj. 50.00% bolesnika, perkutana biopsija kod ukupno 30/114, tj. 26.32% bolesnika, a dijagnostička torakotomija rađena je kod 3 bolesnika (2.63%).

Načini PH verifikacije lokalnog recidiva prikazani su u tabeli 15.

Tabela 15. Načini patohistološke verifikacije lokalnog recidiva

Dokazano	N	%
FNAB	28	24.56
TRU-CAT	2	1.75
bronhoskopija	46	40.35
dijagnostička torakotomija	3	2.63
dokazan imaging metodama	35	30.70
Ukupno	114	100

U našoj grupi bolesnika, PH dijagnoza lokalnog recidiva najčešće je postavljena biopsijom malim kleštima u toku fleksibilne bronhoskopije (kod 40.35% bolesnika) i perkutanom biopsijom (kod 26.31% bolesnika).

4.1.3.5. Karakteristike lečenja lokalnog recidiva

U našoj grupi bolesnika, lokalni recidivi su bili lečeni hirurški, hemioterapijom, radioterapijom, kombinovanom hemioradioterapijom i simptomatski (tabela 16).

Tabela 16. Načini lečenja lokalnog recidiva i postoperativne komplikacije

Karakteristike	N (%)
<i>Modaliteti lečenja lokalnog recidiva</i>	
operacija	42 (36.84%)
hemioterapija	38 (33.33%)
radioterapija	15 (13.16%)
kombinovana hemioradioterapija	5 (4.39%)
simptomatska terapija zbog lošeg opšteg stanja	14 (12.28%)
<i>Vrsta operacije kod lokalnog recidiva</i>	
atipična resekcija	2 (1.75%)
resekcija zida grudnog koša, rebara	17 (14.91%)
limfadenektomija medijastinuma	1 (0.88%)
ektirpacija tumora zida grudnog koša	2 (1.75%)
segmentna resekcija i limfadenektomija medijastinuma	1 (0.88%)
lobektomija	2 (1.75%)
bilobektomija	1 (0.88%)
pneumonektomija	8 (7.02%)
pneumonektomija i limfadenektomija medijastinuma	1 (0.88%)
intraperikardijalna pneumonektomija	5 (4.39%)
atipična resekcija sa resekcijom zida grudnog koša	2 (1.75%)
<i>Limfadenektomija lokalnog recidiva</i>	
ne	92 (80.70%)
sistemska	1 (0.88%)
selektivna	21 (18.42%)
<i>Postoperativne komplikacije kod lokalnog recidiva</i>	
bez komplikacija	111 (97.37%)
empijem	1 (0.88%)
hronični bol	1 (0.88%)
bez podataka	1 (0.88%)
Ukupno bolesnika	114 (100%)

U ispitivanoj grupi, od 114 bolesnika, kod 42 (36.84%) bilo je moguće primeniti operativno lečenje. Simptomatska terapija zbog lošeg opšteg stanja ordinirana je kod 14/114 (12.28%) bolesnika. Kod ostalih bolesnika primenjena je hemioterapija (33.33%), radioterapija (13.16%) ili kombinovana hemio-radioterapija (4.39%).

Spektar hirurških intervencija kretao se od minimalnih atipičnih resekcija do vrlo ekstenzivnih intraperikardijalnih pneumonektomija. Kod 42 operisana bolesnika, najčešća hirurška procedura bila je resekcija zida grudnog koša, i to kod 17/42 (40.48%) bolesnika, a potom pneumonektomija, odnosno intraperikardijalna pneumonektomija, kod ukupno 13/42 (30.95%) bolesnika.

Limfadenektomija medijastinuma rađena je kod ukupno 22/42 (52.38%) bolesnika.

Komplikacije su se javile kod dva bolesnika u vidu empijema i hroničnog bola, pojedinačno.

4.2. PROGNOŠTIČKI PARAMETRI U VEZI SA POJAVOM LOKALNOG RECIDIVA

Od značaja za ovo istraživanje bilo je ispitivanje prognostičkih parametara u vezi sa pojavom lokalnog recidiva. Rezultati statističke analize dati su u sledećim poglavljima.

4.2.1. VREME POJAVE LOKALNOG RECIDIVA I PATOHISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE PRIMARNOG TUMORA

U grupi od 114 bolesnika, kod kojih se javio lokalni recidiv, posmatrana je učestalost pojave lokalnog recidiva u toku svake godine (za period od 5 godina, počev od operacije primarnog tumora), kao i vreme do njegove pojave (po metodi Kaplan Meier), a sve u zavisnosti od patohistoloških karakteristika primarnog tumora. Svi bolesnici su dobili lokalni recidiv unutar 4 godine.

4.2.1.1. Lokalni recidiv i patohistološki tip tumora

Ranije u izlaganju rezultata, u tabeli 6 prikazani su podaci o PH tipovima tumora u istraživanoj grupi. Zbog malih frekvencija pojedinih tipova tumora, testiranje učestalosti pojave lokalnog recidiva po godinama i kategorijama PH tipova tumora vršeno je samo između skvamocelularnog i adenokarcinoma pluća.

Tabela 17. Učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama i kategorijama PH tipova tumora

Lokalni recidiv	Ca squamocellulare	Adeno Ca	Test
<i>1. godina</i>			Pearson χ^2 test
Ne	37(51.39%)	22(62.86%)	$\chi^2_1=1.252$;
Da	35(48.61%)	13(37.14%)	p= 0.26313
<i>2. godina</i>			Fisher Exact
Ne	10(13.89%)	4(11.43%)	Test
Da	27(37.50%)	18(51.43%)	p=0.53704
već sa recidivom	35(48.61%)	13(37.14%)	
<i>3. godina</i>			Fisher Exact
Ne	4(5.56%)	2(5.71%)	Test
Da	6(8.33%)	2(5.71%)	p=1
već sa recidivom	62(86.11%)	31(88.57%)	
<i>4. godina</i>			Fisher Exact
Ne	1(1.39%)	0(0%)	Test
Da	3(4.17%)	2(5.71%)	p=1
već sa recidivom	68(94.44%)	33(94.29%)	
Ukupno	72(100%)	35(100%)	-

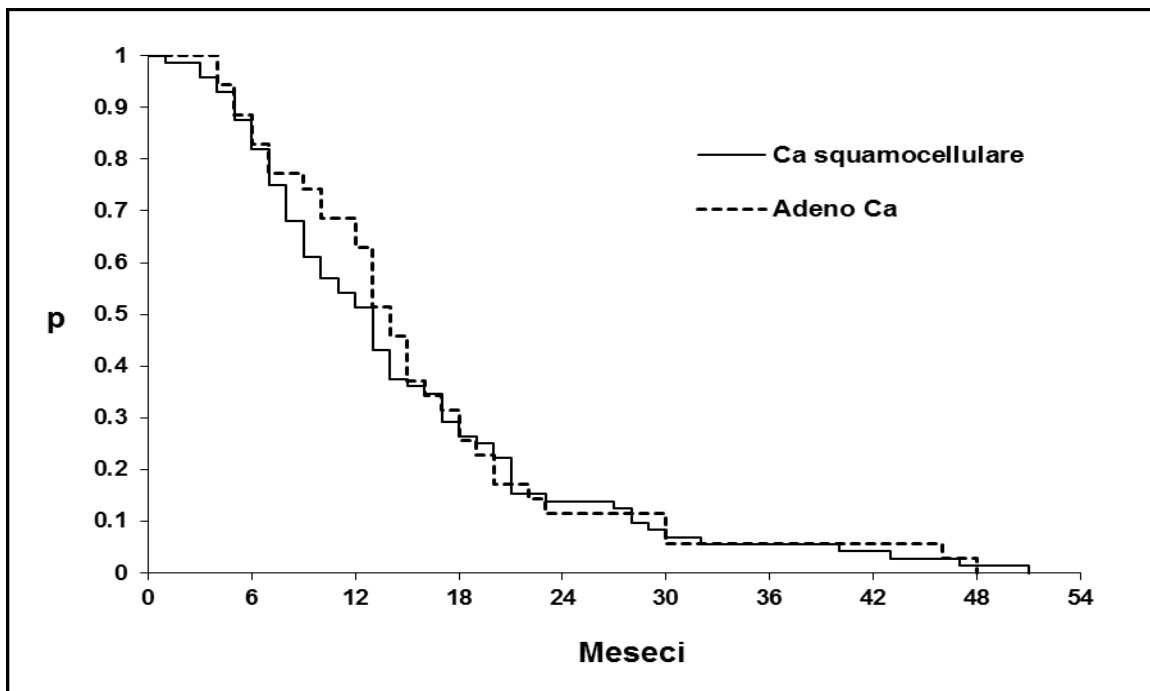
Kao što se vidi iz tabele 17, nije pokazana statistički značajna razlika u učestalosti pojave lokalnog recidiva po godinama u odnosu na kategorije skvamocelularnog i adenokarcinoma pluća.

Vreme do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije skvamocelularnog i adenokarcinoma pluća analizirano je kod grupe bolesnika koji su imali ove podatke (N=107). Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti, sa odgovarajućim 95%CI, prikazane su u tabeli 18.

Tabela 18. Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije skvamocelularnog i adenokarcinoma pluća

Patohistološki tip	N (%)	Medijana (95%CI)
<i>Ca squamocellulare</i>	72 (63.16%)	13 (10 - 15)
<i>Adeno Ca</i>	35 (30.70%)	14 (12 - 18)

Na grafikonu 3 prikazane su krive vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti u odnosu na kategorije skvamocelularnog i adenokarcinoma pluća.



Grafikon 3. Kaplan Meier krive vremena do pojave relapsa u odnosu na kategorije skvamocelularnog i adenokarcinoma pluća

Statistička analiza nije pokazala značajnu razliku u vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije skvamocelularnog i adenokarcinoma pluća (Log-Rank test; $\chi^2_1=0.122$; $p=0.73$).

4.2.1.2. Lokalni recidiv i patohistološki gradus tumora

Ranije u izlaganju rezultata, u tabeli 6 prikazani su podaci o patohistološkom gradusu tumora u ispitivanoj grupi bolesnika. U daljem radu vršeno je testiranje učestalosti pojave lokalnog recidiva po godinama i kategorijama patohistološkog gradusa tumora.

Tabela 19. Učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama i kategorijama patohistološkog gradusa tumora

Lokalni recidiv	Patohistološki gradus					Fisher Exact Test
	1	2	3	4	Bez pod.	
<i>1. godina</i>						
ne	15(62.50%)	32(53.33%)	12(46.15%)	0(0%)	1(50.00%)	p=0.32985
da	9(37.50%)	28(46.67%)	14(53.85%)	2(100%)	1(50.00%)	
<i>2. godina</i>						
ne	4(16.67%)	8(13.33%)	2(7.69%)	0(0%)	1(50.00%)	p=0.84482
de	11(45.83%)	24(40.00%)	10(38.46%)	0(0%)	0(0%)	
već sa recidivom	9(37.50%)	28(46.67%)	14(53.85%)	2(100%)	1(50.00%)	
<i>3. godina</i>						
ne	2(8.33%)	2(3.33%)	2(7.69%)	0(0%)	0(0%)	p=0.15152
de	2(8.33%)	6(10.00%)	0(0%)	0(0%)	1(50.00%)	
već sa recidivom	20(83.33%)	52(86.67%)	24(92.31%)	2(100%)	1(50.00%)	
<i>4. godina</i>						
ne	0(0%)	1(1.67%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	p=1
de	2(8.33%)	1(1.67%)	2(7.69%)	0(0%)	0(0%)	
već sa recidivom	22(91.67%)	58(96.67%)	24(92.31%)	2(100%)	2(100%)	
Ukupno	24(100%)	60(100%)	26(100%)	2(100%)	2(100%)	-

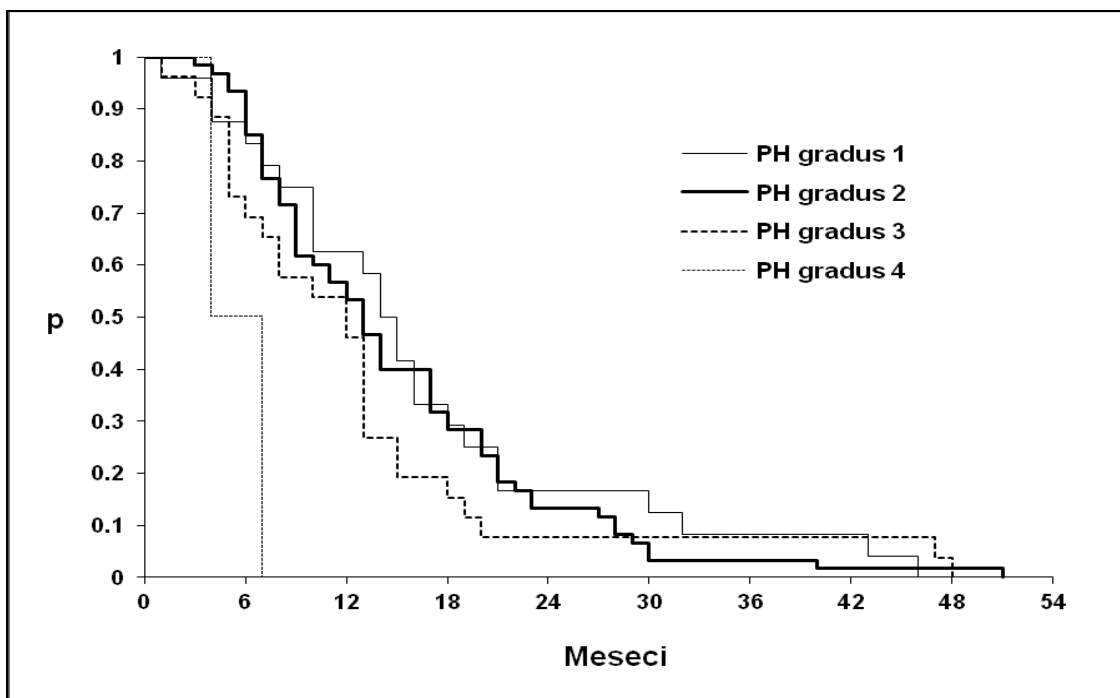
Kao što se vidi iz tabele 19, nema statistički značajne razlike u učestalosti pojave lokalnog recidiva po godinama u odnosu na kategorije patohistološkog gradusa tumora.

Vreme do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije patohistološkog gradusa primarnog tumora analizirano je kod grupe bolesnika koji su imali ove podatke (N=112). Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti, sa odgovarajućim 95%CI, prikazane su u tabeli 20.

Tabela 20. Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije patohistološkog gradusa tumora

Patohistološki gradus	N (%)	Medijana (95%CI)
PH gradus 1	24 (21.05%)	14.5 (10 - 19)
PH gradus 2	60 (52.63%)	13 (10 - 17)
PH gradus 3	26 (22.81%)	12 (7 - 15)
PH gradus 4	2 (1.75%)	5.5 (>4)

Na grafikonu 4 prikazane su krive vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti u odnosu na kategorije patohistološkog gradusa primarnog tumora.



Grafikon 4. Kaplan Meier krive vremena do pojave relapsa u odnosu na kategorije patohistološkog gradusa primarnog tumora

Postoji statistički značajna razlika u vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije patohistološkog gradusa (Log-Rank test; $\chi^2_3=8.745$; $p=3.33 \cdot 10^{-2}$).

Rezultati testiranja razlika u vremenu do pojave lokalnog recidiva između parova kategorija patohistološkog gradusa dati su u tabeli 21.

Tabela 21. Rezultati testiranja razlika u vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije patohistološkog gradusa primarnog tumora

Grupe	Log Rank test; χ^2_1	p[#]
PH gradus 1 vs PH gradus 2	0.353	0.5524
PH gradus 1 vs PH gradus 3	0.86	0.3539
PH gradus 1 vs PH gradus 4	5.904	0.0151
PH gradus 2 vs PH gradus 3	1.374	0.2412
PH gradus 2 vs PH gradus 4	8.99	0.0027
PH gradus 3 vs PH gradus 4	3.445	0.0634

[#]značajnost p-vrednosti se određuje u odnosu na Bonferroni korekciju ($\alpha_1=0.05/6=0.0083$)

Kao što se vidi u tabeli 21, bolesnici sa PH gradusom 4 imaju statistički značajno kraće vreme do pojave lokalnog recidiva u odnosu na bolesnike sa PH gradusom 2. Dobijeni rezultat treba prihvatiti sa rezervom zbog veoma malog obima grupe bolesnika sa PH gradusom 4 (N=2).

4.2.1.3. Lokalni recidiv i stadijum tumora

U cilju adekvatnije statističke analize, izvršeno je grupisanje bolesnika u one sa I, II ili IIIa stadijumom bolesti (sa jedne strane) i one sa IIIb ili IV stadijumom bolesti (sa druge strane). Prva grupa predstavlja uslovno operabilne bolesnike, dok drugu čine bolesnici koji su bili uslovno inoperabilni i koji su inicijalno lečeni neoadjuvantnom terapijom. U tabeli 22 data je distribucija uzorka bolesnika prema kategorijama stadijuma primarnog tumora.

Tabela 22. Stadijumi primarnog tumora

Karakteristike	N (%)
<i>PH</i>	
Ia	8 (7.02%)
Ib	16 (14.04%)
IIa	5 (4.39%)
IIb	33 (28.95%)
IIIa	31 (27.19%)
IIIb	16 (14.04%)
IV	1 (0.88%)
bez podataka	4 (3.51%)
<i>PH ukupno</i>	
I	24 (21.05%)
II	38 (33.33%)
III	47 (41.23%)
IV	1 (0.88%)
bez podataka	4 (3.51%)
<i>PH stadijum I + II + IIIa vs IIIb+ IV</i>	
<i>I + II + IIIa</i>	93 (81.58%)
<i>IIIb+ IV</i>	17 (14.91%)
bez podataka	4 (3.51%)

Statistička analiza obuhvatila je ispitivanje učestalosti pojave lokalnog recidiva po godinama i kategorijama stadijuma primarnog tumora, što je prikazano u tabeli 23.

Tabela 23. Učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama i kategorijama stadijuma primarnog tumora

Lokalni recidiv	stadijum I	stadijum II	stadijum III	stadijum IV	Bez pod.	Fisher Exact Test
<i>1. godina</i>						
ne	18(75%)	19(50.00%)	21(44.68%)	0(0%)	2(50.00%)	p=0.0454
da	6(25%)	19(50.00%)	26(55.32%)	1(100%)	2(50.00%)	
<i>2. godina</i>						
ne	9(37.50%)	3(7.89%)	3(6.38%)	0(0%)	0(0%)	p=0.02909
da	9(37.50%)	16(42.11%)	18(38.30%)	0(0%)	2(50.00%)	
već sa lok.rec.	6(25%)	19(50.00%)	26(55.32%)	1(100%)	2(50.00%)	
<i>3. godina</i>						
ne	6(25%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	p=0.06134
da	3(12.50%)	3(7.89%)	3(6.38%)	0(0%)	0(0%)	
već sa lok.rec.	15(62.50%)	35(92.11%)	44(93.62%)	1(100%)	4(100%)	
<i>4. godina</i>						
ne	1(4.17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	p=1
da	5(20.83%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
već sa lok.rec.	18(75%)	38(100%)	47(100%)	1(100%)	4(100%)	
Ukupno	24(21.05%)	38(33.33%)	47(41.23%)	1(0.88%)	4(3.51%)	-

Kao što se vidi iz tabele 23, postoji statistički značajna razlika u učestalosti lokalnog recidiva u 1. i 2. godini od operacije u odnosu na stadijum primarnog tumora.

Analizom po parovima kategorija stadijuma bolesti, dobijeni su rezultati prikazani u tabeli 24.

Tabela 24. Rezultati testiranja učestalosti pojave lokalnog recidiva po godinama i kategorijama stadijuma primarnog tumora

Lokalni recidiv	Test	
<i>1. godina</i>		
stadijum I vs stadijum II	Fisher Exact Test	p=0.06551
stadijum I vs stadijum III	Fisher Exact Test	p=0.2276
stadijum I vs stadijum IV	Fisher Exact Test	p=0.28
stadijum II vs stadijum III	Fisher Exact Test	p=0.66665
stadijum II vs stadijum IV	Fisher Exact Test	p=1
stadijum III vs stadijum IV	Fisher Exact Test	p=1
<i>2. godina</i>		
stadijum I vs stadijum II	Fisher Exact Test	p=0.0382
stadijum I vs stadijum III	Fisher Exact Test	p=0.03456
stadijum I vs stadijum IV	Fisher Exact Test	p=1
stadijum II vs stadijum III	Fisher Exact Test	p=1
stadijum II vs stadijum IV	Fisher Exact Test	p=1
stadijum III vs stadijum IV	Fisher Exact Test	p=1

#značajnost p-vrednosti se određuje u odnosu na Bonferroni korekciju ($\alpha_1=0.05/6=0.0083$)

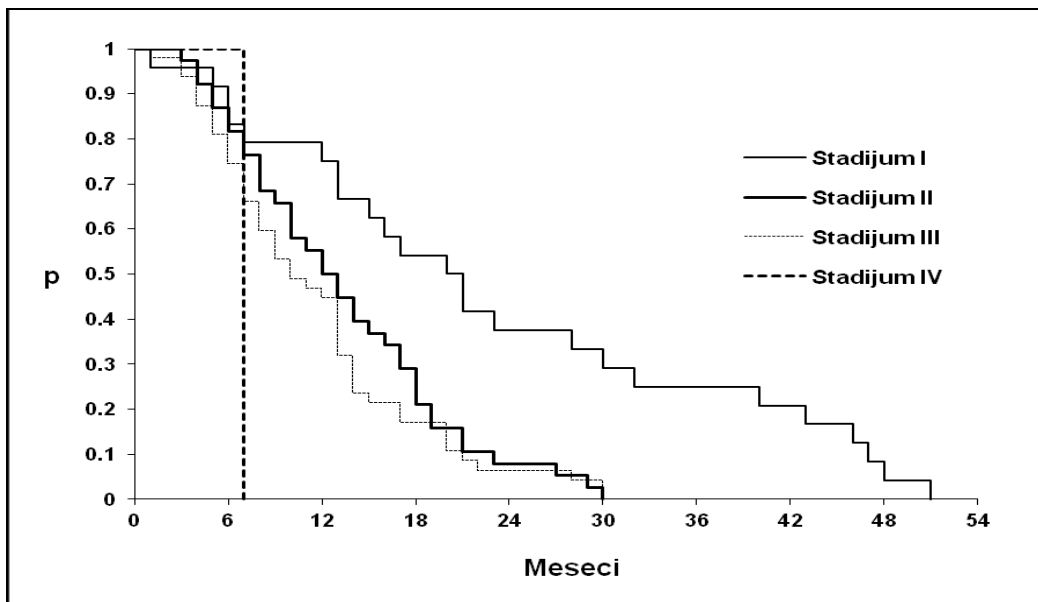
Iz tabela 23 i 24 ne može se zaključiti koja od kategorija stadijuma bolesti ima statistički značajno učestaliju pojavu lokalnog recidiva u 1. i 2. godini zbog malog broja bolesnika koji se opserviraju u ovim kategorijama za date parametre.

Vreme do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije stadijuma primarnog tumora analizirano je kod grupe bolesnika koji su imali ove podatke (N=110). Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije stadijuma primarnog tumora, sa odgovarajućim 95%CI, prikazane su u tabeli 25.

Tabela 25. Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije stadijuma primarnog tumora

Stadijum primarnog tumora	N (%)	Medijana (95%CI)
I	24 (21.05%)	20.5 (15 - 32)
II	38 (33.33%)	12.5 (10 - 17)
III	47 (41.23%)	10 (8 - 13)
IV	1 (0.88%)	7 (-)

Na grafikonu 5 prikazane su krive vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti u odnosu na kategorije stadijuma primarnog tumora.



Grafikon 5. Kaplan Meier krive vremena do pojave relapsa u odnosu na kategorije stadijuma primarnog tumora

Statistička analiza pokazala je značajnu razliku u vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije stadijuma primarnog tumora (Log-Rank test; $\chi^2_3=19.636$; $p=2.02 \cdot 10^{-4}$). Rezultati testiranja razlika u vremenu do pojave lokalnog recidiva između parova kategorija stadijuma dati su u tabeli 26.

Tabela 26. Rezultati testiranja razlika u vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije stadijuma primarnog tumora

Grupe	Log Rank test; χ^2_1	$p^{\#}$
stadijum I vs stadijum II	11.254	$7.95 \cdot 10^{-4}$
stadijum I vs stadijum III	15.226	$9.54 \cdot 10^{-5}$
stadijum I vs stadijum IV	2.222	0.1361
stadijum II vs stadijum III	0.629	0.4276
stadijum II vs stadijum IV	1.903	0.1678
stadijum III vs stadijum IV	0.893	0.3447

[#]značajnost p-vrednosti se određuje u odnosu na Bonferroni korekciju ($\alpha_1=0.05/6=0.0083$)

Na osnovu podataka iz tabele 26 vidi se da bolesnici sa stadijumom I imaju statistički značajno duže vreme do pojave lokalnog recidiva u odnosu na bolesnike sa stadijumom II i stadijumom III. Ipak, dobijene rezultate treba prihvatiti sa rezervom zbog veoma malog obima grupe bolesnika sa stadijumom IV (N=1).

U tabeli 27 prikazana je učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama za objedinjene stadijume I+II+IIIa i IIIb+IV.

Tabela 27. Učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama za objedinjene stadijume I+II+IIIa i IIIb+IV

Lokalni recidiv	stadijum I+II+IIIa	stadijum IIIb+IV	Bez pod.	Test
<i>1. godina</i>				
Ne	53(56.99%)	5(29.41%)	2(50.00%)	Pearson χ^2 test $\chi^2_{1}=4.385$; p= 0.03625
Da	40(43.01%)	12(70.59%)	2(50.00%)	
<i>2. godina</i>				
Ne	15(16.13%)	0(0%)	0(0%)	Fisher Exact p= 0.31321
Da	38(40.86%)	5(29.41%)	2(50.00%)	
već sa recidivom	40(43.01%)	12(70.59%)	2(50.00%)	
<i>3. godina</i>				
Ne	6(6.45%)	0(0%)	0(0%)	Fisher Exact p=1
Da	9(9.68%)	0(0%)	0(0%)	
već sa recidivom	78(83.87%)	17(100%)	4(100%)	
<i>4. godina</i>				
Ne	1(1.08%)	0(0%)	0(0%)	Fisher Exact p=1
Da	5(5.38%)	0(0%)	0(0%)	
već sa recidivom	87(93.55%)	17(100%)	4(100%)	
Ukupno	93(81.58%)	17(14.91%)	4(3.51%)	-

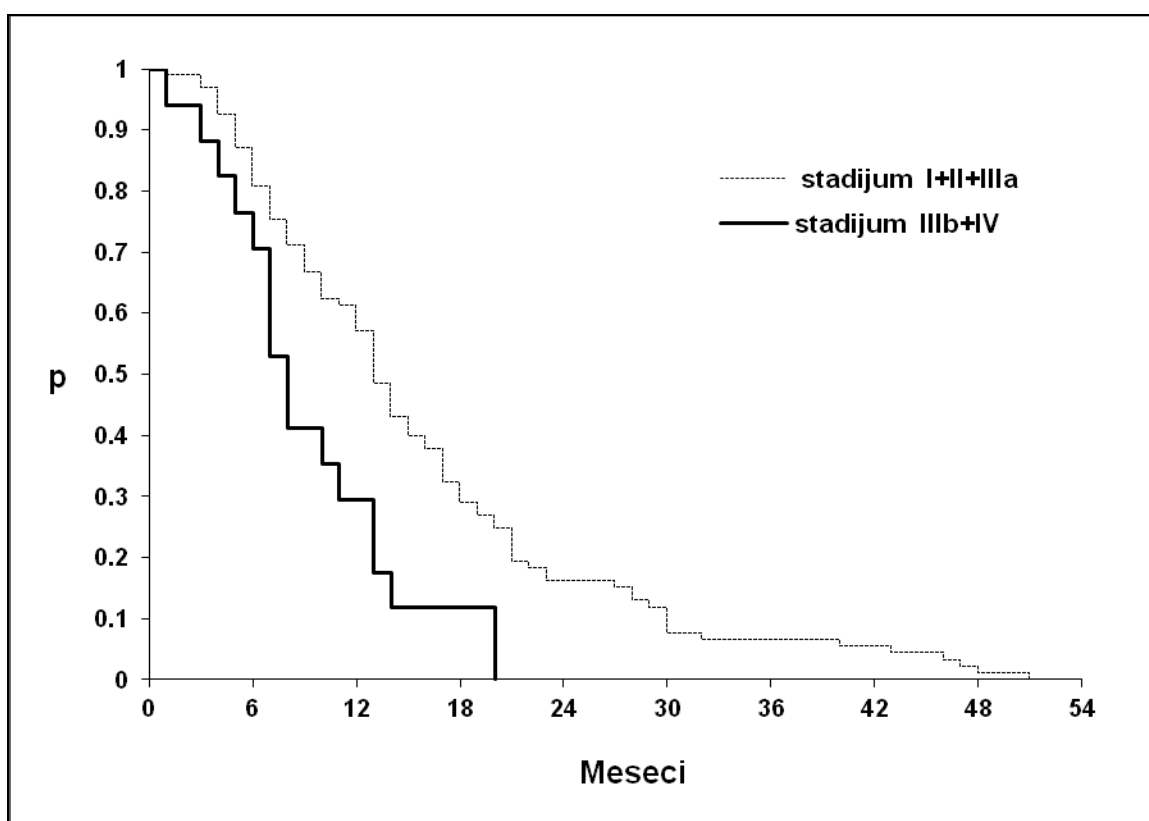
Kao što se vidi iz tabele 27, postoji statistički značajna razlika u pojavi recidiva u prvoj godini nakon operacije primarnog tumora između grupa I+II+IIIa i IIIb+IV objedinjenih stadijuma bolesti. U ostalim godinama ne postoji statistički značajna razlika između ove dve grupe bolesnika.

Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na objedinjene kategorije stadijuma primarnog tumora, sa odgovarajućim 95%CI, prikazane su u tabeli 28.

Tabela 28. Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na objedinjene kategorije stadijuma primarnog tumora

Stadijum primarnog tumora	N (%)	Medijana (95%CI)
I+II+IIIa	93 (81.58%)	13 (12 - 16)
IIIb+IV	17 (14.91%)	8 (7 - 13)

Na grafikonu 6 prikazane su krive vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti u odnosu na kategorije stadijuma primarnog tumora.



Grafikon 6. Kaplan Meier krive vremena do pojave relapsa u odnosu na objedinjene kategorije stadijuma primarnog tumora

Bolesnici u kategoriji objedinjenih stadijuma I, II i IIIa imaju statistički značajno duže vreme do pojave lokalnog recidiva u odnosu na grupu objedinjenih stadijuma IIIb i IV primarnog tumora (Log-Rank test; $\chi^2_{1}=9.129$; $p=2.52 \cdot 10^{-4}$).

4.2.1.4. Lokalni recidiv i veličina tumora

Uticaj veličine primarnog tumora na učestalost pojave lokalnog recidiva prikazana je u tabeli 29.

Tabela 29. Učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama u zavisnosti od veličine primarnog tumora

Lokalni recidiv	Veličina tumora (mm)			Bez podataka N (%)	Wilcoxon rank sum test with continuity correction
	N (%)	Prosek (SD)	Medijana (Opseg)		
<i>1. godina</i>					
ne	58 (50.88%)	46.53(23.32)	40 (10-125)	2 (1.75%)	W= 899 p= 0.00026
da	52 (45.61%)	65.06(29.51)	60 (20-190)	2 (1.75%)	
<i>2. godina</i>					
ne	14 (12.28%)	31.43(11.67)	27.5 (10-55)	1 (0.87%)	W= 130.5 p= 0.00123
de	44 (38.60%)	51.34(24.12)	47.5 (10-125)	1 (0.87%)	
već sa lok.rec.	54 (47.37%)	-	-	-	
<i>3. godina</i>					
ne	6 (5.26%)	27.5(14.75)	25 (10-55)	-	W= 12 p= 0.12139
de	8 (7.02%)	34.38(8.63)	32.5 (25-50)	1 (0.87%)	
već sa lok.rec.	99 (86.84%)	-	-	-	
<i>4. godina</i>					
ne	1 (0.88%)	25(-)	25 (25-25)	-	W= 2.5 p= 1
de	5 (4.39%)	28(16.43)	25 (10-55)	-	
već sa lok.rec.	108 (94.74%)	-	-	-	

Kao što se iz tabele 29 vidi, bolesnici koji su dobili lokalni recidiv u 1. i 2. godini nakon operacije primarnog tumora imali su statistički značajno veće primarne tumore u odnosu na bolesnike bez lokalnog recidiva.

U daljem istraživanju, primarni tumori su, u odnosu na TNM klasifikaciju, podeljeni po veličini u tri kategorije:

- T1 - veličina od 0 do 30 mm,
- T2 - veličina od 31 do 70 mm i
- T3 - veličina preko 70 mm.

Distribucija uzorka prema učestalosti pojave lokalnog recidiva po godinama u odnosu na kategorije veličine primarnog tumora prikazana je u tabeli 30.

Tabela 30. Učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama u zavisnosti od veličine primarnog tumora

Lokalni recidiv	Veličina tumora - kategorije				Test
	0-30 mm	31-70 mm	>70 mm	Bez pod.	
<i>1. godina</i>					
Ne	18(69.23%)	34(55.74%)	6(26.09%)	2(50.00%)	Pearson χ^2 test $\chi^2_2=9.612$; p= 0.00818
Da	8(30.77%)	27(44.26%)	17(73.91%)	2(50.00%)	
<i>2. godina</i>					
Ne	9(34.62%)	5(8.20%)	0(0%)	1(25%)	Fisher Exact p= 0.01019
De	9(34.62%)	29(47.54%)	6(26.09%)	1(25%)	
već sa recidivom	8(30.77%)	27(44.26%)	17(73.91%)	2(50.00%)	
<i>3. godina</i>					
Ne	5(19.23%)	1(1.64%)	0(0%)	0(0%)	Fisher Exact p= 0.3007
De	4(15.38%)	4(6.56%)	0(0%)	1(25.00%)	
već sa recidivom	17(65.38%)	56(91.80%)	23(100%)	3(75.00%)	
<i>4. godina</i>					
Ne	1(3.85%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	Fisher Exact p= 1
De	4(15.38%)	1(1.64%)	0(0%)	0(0%)	
već sa recidivom	21(80.77%)	60(98.36%)	23(100%)	4(100%)	
Ukupno	26(100%)	61(100%)	23(100%)	4(100%)	-

Kao što se vidi iz tabele 30, postoji statistički značajna razlika u učestalosti lokalnog recidiva u 1. i 2. godini u odnosu na kategorije veličine tumora.

Dodatnom analizom ovih kategorija vremena po parovima kategorija veličine tumora dobijeni su rezultati prikazani u tabeli 31.

Tabela 31. Rezultati testiranja učestalosti pojave lokalnog recidiva po godinama u odnosu na kategorije veličine tumora

Lokalni recidiv	Test	
<i>1. godina</i>		
0-30 mm vs 31-70 mm	Pearson χ^2 test	$\chi^2_1=0.876$; p [#] = 0.34925
0-30 mm vs >70 mm	Pearson χ^2 test	$\chi^2_1=7.446$; p [#] = 0.00636
31-70 mm vs >70 mm	Pearson χ^2 test	$\chi^2_1=4.758$; p [#] = 0.02916
<i>2. godina</i>		
0-30 mm vs 31-70 mm	Fisher Exact Test	p [#] = 0.0097
0-30 mm vs >70 mm	Fisher Exact Test	p [#] = 0.05185
31-70 mm vs >70 mm	Fisher Exact Test	p [#] = 1

[#]značajnost p-vrednosti se određuje u odnosu na Bonferroni korekciju ($\alpha_1=0.05/3=0.0167$)

Analiza učestalosti pojave lokalnog recidiva po godinama u odnosu na kategorije veličine primarnog tumora, kao što se vidi u tabelama 30 i 31, pokazala je sledeće:

- grupa bolesnika sa primarnim tumorima većim od 70 mm u odnosu na grupu sa tumorima manjim od 30 mm ima statistički značajno učestaliju pojavu lokalnog recidiva u 1. godini nakon operacije primarnog tumora;
- grupa bolesnika sa primarnim tumorima veličine od 31 do 70 mm u odnosu na bolesnike sa tumorima manjim od 30 mm ima statistički značajno učestaliju pojavu lokalnog recidiva u 2. godini nakon operacije primarnog tumora.

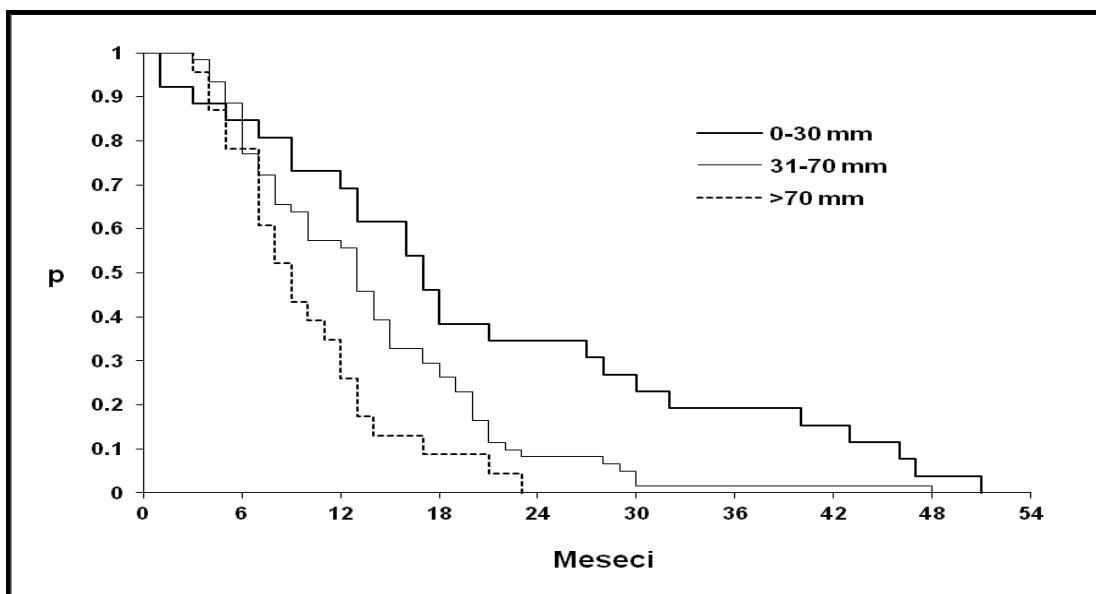
Vreme do pojave lokalnog recidiva u odnosu na patohistološke kategorije veličine primarnog tumora analizirano je kod grupe bolesnika koji su imali ove podatke (N=110).

Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na patohistološke kategorije veličine primarnog tumora, sa odgovarajućim 95%CI, prikazane su u tabeli 32.

Tabela 32. Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na patohistološke kategorije veličine primarnog tumora

Veličina primarnog tumora	N (%)	Medijana (95%CI)
0-30 mm	26 (22.81%)	17 (13 - 30)
31-70 mm	61 (53.51%)	13 (10 - 15)
>70 mm	23 (20.18%)	9 (7 - 13)

Na grafikonu 7 prikazane su krive vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti u odnosu na kategorije veličine tumora.



Grafikon 7. Kaplan Meier krive vremena do pojave relapsa u odnosu na kategorije veličine primarnog tumora

Statistička analiza pokazala je značajnu razliku u vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije veličine primarnog tumora (Log-Rank test; $\chi^2=15.05$; $p=5.4 \cdot 10^{-4}$).

Rezultati testiranja razlika u vremenu do pojave lokalnog recidiva između parova kategorija veličine tumora dati su u tabeli 33.

Tabela 33. Rezultati testiranja razlika u vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije patohistološkog stadijuma primarnog tumora

Grupe	Log Rank test; χ^2_1	$p^{\#}$
0-30 mm vs 31-70 mm	6.050	0.0139
0-30 mm vs >70 mm	12.814	$3.44 \cdot 10^{-4}$
31-70 mm vs >70 mm	5.188	0.0227

[#]značajnost p-vrednosti se određuje u odnosu na Bonferroni korekciju ($\alpha_1=0.05/3=0.0167$)

Na osnovu podataka iz tabele 33 vidi se da bolesnici sa tumorima manjim od 30 mm imaju statistički značajno duže vreme do pojave lokalnog recidiva u odnosu na bolesnike sa tumorima veličine od 31 do 70 mm, kao i onim većim od 70 mm.

4.2.1.5. Lokalni recidiv i limfonodalni status

Uticaj limfonodalnog statusa primarnog tumora na učestalost pojave lokalnog recidiva prikazana je u tabeli 34.

Tabela 34. Učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama u odnosu na patohistološki (PH) limfonodalni status primarnog tumora

Lokalni recidiv	Limfonodalni status - kategorije				Test
	PH N0	PH N1	PH N2	Bez pod.	
<i>1. godina</i>					
ne	26(60.47%)	17(48.57%)	15(46.88%)	2(50.00%)	Pearson χ^2 test $\chi^2_2=1.715$; p= 0.4242
da	17(39.53%)	18(51.43%)	17(53.12%)	2(50.00%)	
<i>2. godina</i>					
ne	9(20.93%)	4(11.43%)	2(6.25%)	0(0%)	Fisher Exact p= 0.32449
da	17(39.53%)	13(37.14%)	13(40.62%)	2(50.00%)	
već sa recidivom	17(39.53%)	18(51.43%)	17(53.12%)	2(50.00%)	
<i>3. godina</i>					
ne	6(13.95%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	Fisher Exact p= 0.03497
da	3(6.98%)	4(11.43%)	2(6.25%)	0(0%)	
već sa recidivom	34(79.07%)	31(88.57%)	30(93.75%)	4(100%)	
<i>4. godina</i>					
ne	1(2.33%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	Fisher Exact p= 1
da	5(11.63%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
već sa recidivom	37(86.05%)	35(100%)	32(100%)	4(100%)	
Ukupno	43(100%)	35(100%)	32(100%)	4(100%)	-

N0 – patohistološki nezahvaćeni limfni nodusi; N1- zahvaćeni intrapulmonalni i hilarni limfni nodusi; N2 – zahvaćeni medijastinalni limfni nodusi

Kao što se vidi, postoji statistički značajna razlika u učestalosti lokalnog recidiva u 3. godini od operacije primarnog tumora u odnosu na PH kategorije limfonodalnog statusa.

Dodatnom analizom učestalosti pojave lokalnog recidiva u 3. godini nakon operacije primarnog tumora po parovima kategorija limfonodalnog statusa primarnog tumora, dobijeni su rezultati prikazani u tabeli 35.

Tabela 35. Rezultati testiranja učestalosti pojave lokalnog recidiva u 3. godini nakon operacije primarnog tumora u zavisnosti od limfonodalnog statusa primarnog tumora

Lokalni recidiv	Test
<i>3. godina</i>	
PH N0 vs PH N1	Fisher Exact Test p=0.06993
PH N0 vs > PH N2	Fisher Exact Test p=0.18182
PH N1 vs > PH N2	Fisher Exact Test p=1

#značajnost p-vrednosti se određuje u odnosu na Bonferroni korekciju ($\alpha_1=0.05/3=0.0167$)

Iz tabela 34 i 35 ne može se zaključiti koja od kategorija limfonodalnog statusa ima statistički značajno učestaliju pojavu lokalnog recidiva u 3. godini zbog malog broja bolesnika koji se opserviraju u tim kategorijama za date parametre.

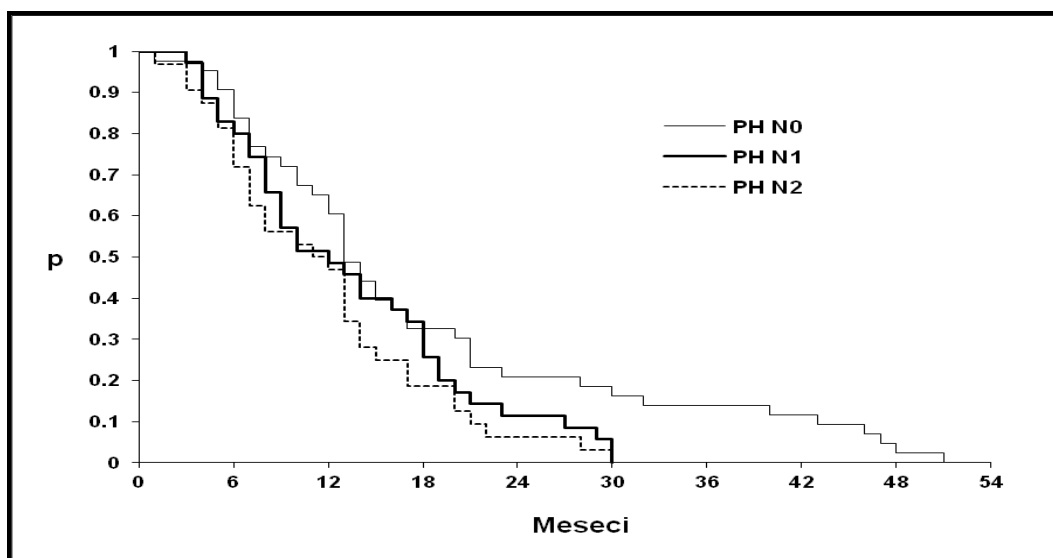
Vreme do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije limfonodalnog statusa primarnog tumora analizirano je kod grupe bolesnika koji su imali ove podatke (N=110).

Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije limfonodalnog statusa primarnog tumora, sa odgovarajućim 95%CI, prikazane su u tabeli 36.

Tabela 36. Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na patohistološke (PH) kategorije limfonodalnog statusa primarnog tumora

Limfonodalni status	N (%)	Medijana (95%CI)
PH N0	43 (37.72%)	13 (12 - 20)
PH N1	35 (30.70%)	12 (9 - 18)
PH N2	32 (28.07%)	11.5 (7 - 14)

Na grafikonu 8 prikazane su krive vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti u odnosu na kategorije limfonodalnog statusa primarnog tumora.



Grafikon 8. Kaplan Meier krive vremena do pojave relapsa u odnosu na kategorije limfonodalnog statusa primarnog tumora

Analiza je pokazala statistički značajnu razliku u vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije limfonodalnog statusa primarnog tumora (Log-Rank test; $\chi^2_2=6.687$; $p=0.035$).

Rezultati testiranja razlika u vremenu do pojave lokalnog recidiva između parova kategorija limfonodalnog statusa primarnog tumora dati su u tabeli 37.

Tabela 37. Rezultati testiranja razlika u vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na patohistološke (PH) kategorije limfonodalnog statusa primarnog tumora

Grupe	Log Rank test; χ^2_1	p[#]
PH N0 vs PH N1	2.908	0.0881
PH N0 vs PH N2	5.388	0.0203
PH N1 vs PH N2	0.796	0.3722

[#]značajnost p-vrednosti se određuje u odnosu na Bonferroni korekciju ($\alpha_1=0.05/3=0.0167$)

Na osnovu podataka iz tabele 37 vidi se da nema statistički značajne razlike u vremenu do pojave lokalnog recidiva između parova podgrupa bolesnika definisanih kategorijama patohistološkog limfonodalnog statusa primarnog tumora.

4.2.2. *UTVRĐIVANJE RAZLIKE U BROJU RECIDIVA KOD BOLESNIKA RAZLIČITOG PATOHISTOLOŠKOG TIPA TUMORA, A ISTOG STADIJUMA BOLESTI*

U tabeli 38 data je distribucija uzorka bolesnika prema patohistološkom tipu primarnog tumora u različitim stadijumima bolesti.

Tabela 38. Prikaz patohistoloških tipova primarnog tumora kroz različite stadijume bolesti

PH tip /PH stadijum tumora	I	II	III	IV	Bez podataka	Ukupno
Ca squamocellulare	17 (14.91%)	24 (21.05%)	29 (25.44%)	1 (0.88%)	1 (0.88%)	72 (63.16%)
Ca squamomicrocellulare	0(0%)	0(0%)	1 (0.88%)	0(0%)	0(0%)	1 (0.88%)
AdenoCa	6 (5.26%)	12 (10.53%)	14 (12.28%)	0(0%)	3 (2.63%)	35 (30.70%)
Ca bronchioloalveolare	1 (0.88%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1 (0.88%)
Large cell Ca	0(0%)	2 (1.75%)	2 (1.75%)	0(0%)	0(0%)	4 (3.51%)
Ca sarcomatoides	0(0%)	0(0%)	1 (0.88%)	0(0%)	0(0%)	1 (0.88%)
Ukupno	24 (21.05%)	38 (33.33%)	47 (41.23%)	1 (0.88%)	4 (3.51%)	114 (100%)

U daljem istraživanju, analizirali smo razliku u broju bolesnika sa recidivom kod različitog patohistološkog tipa primarnog tumora, a istog stadijuma bolesti. Zbog malih frekvencija pojedinih PH tipova tumora (tabela 38), analiza je rađena samo za skvamocelularni i adenokarcinom. Vršeno je testiranje za svaki stadijum bolesti skvamocelularnog i adenokarcinoma, u toku 5 godina, odnosno 4, jer su se svi lokalni recidivi javili za ovo vreme. Testiranje je bilo nemoguće za stadijum IV jer nije bilo bolesnika sa adenokarcinomom u stadijumu IV.

U tabeli 39 prikazana je učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama i kategorijama PH tipova tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma I.

Tabela 39. Učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama i kategorijama patohistoloških tipova tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma I

Lokalni recidiv	Ca squamocellulare, stadijum I	Adeno Ca, stadijum I	Bez podataka	Test
<i>1. godina</i>				
ne	12(70.59%)	5(83.33%)	0(0%)	Fisher Exact Test p=1
da	5(29.41%)	1(16.67%)	0(0%)	
bez podataka	0(0%)	0(0%)	4(100%)	
<i>2. godina</i>				
ne	6(35.29%)	2(33.33%)	0(0%)	Fisher Exact Test p=1
da	6(35.29%)	3(50.00%)	0(0%)	
već sa recidivom ili bez podataka	5(29.41%)	1(16.67%)	4(100%)	
<i>3. godina</i>				
ne	4(23.53%)	2(33.33%)	0(0%)	Fisher Exact Test p=1
da	2(11.76%)	0(0%)	0(0%)	
već sa recidivom ili bez podataka	11(64.71%)	4(66.67%)	4(100%)	
<i>4. godina</i>				
ne	1(5.88%)	0(0%)	0(0%)	Fisher Exact Test p=1
da	3(17.65%)	2(33.33%)	0(0%)	
već sa recidivom	13(76.47%)	4(66.67%)	4(100%)	
Ukupno	17(100%)	6(100%)	4(100%)	-

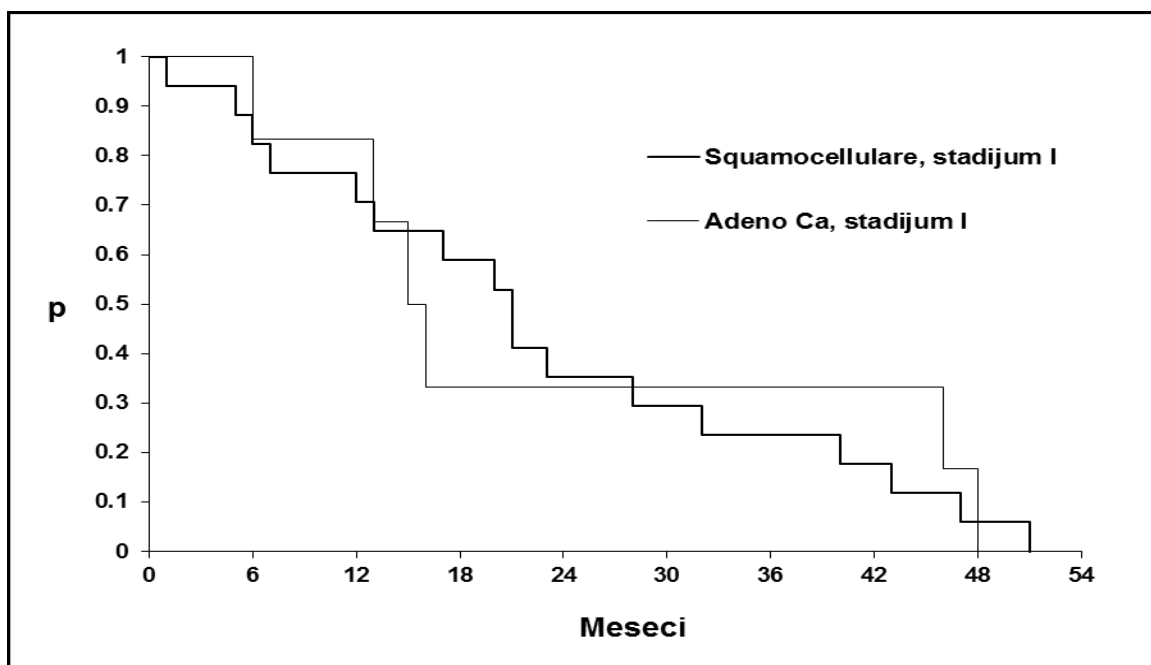
Kao što se vidi iz tabele 39, nema statistički značajne razlike u učestalosti pojave recidiva po godinama između skvamocelularnog i adenokarcinoma stadijuma I.

Vreme do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije PH tipova tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma I analizirano je kod grupe bolesnika koji su imali ove podatke (N=23). Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije PH tipova tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma I, sa odgovarajućim 95%CI, prikazane su u tabeli 40.

Tabela 40. Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije patohistoloških (PH) tipova tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma I

PH tip tumora-stadijum I	N (%)	Medijana (95%CI)
<i>Ca squamocellulare</i>	17 (14.91%)	21 (13 - 40)
<i>Adeno Ca</i>	6 (5.26%)	15.5 (>13)

Na grafikonu 9 prikazane su krive vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti u odnosu na kategorije PH tipova tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma I.



Grafikon 9. Kaplan Meier krive vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije PH tipova tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma I

Nema statistički značajne razlike u vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije PH tipova tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma I (Log-Rank test; $\chi^2_1=0.012$; $p=0.913$).

U tabeli 41 prikazana je učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama i kategorijama patohistoloških tipova primarnih tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma II. Svi bolesnici u ovoj grupi dobili su recidiv u toku prve tri godine od operacije primarnog tumora.

Tabela 41. Učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama i kategorijama PH tipova tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma II

Lokalni recidiv	Ca squamocelulare, stadijum II	Adeno Ca, stadijum II	Bez podataka	Test
<i>1. godina</i>				
ne	13(54.17%)	6(50.00%)	0(0%)	Pearson χ^2 test $\chi^2_1=0.056$; $p=0.81338$
da	11(45.83%)	6(50.00%)	0(0%)	
bez podataka	0(0%)	0(0%)	4(100%)	
<i>2. godina</i>				
ne	2(8.33%)	1(8.33%)	0(0%)	Fisher Exact Test $p=1$
da	11(45.83%)	5(41.67%)	0(0%)	
već sa recidivom ili bez podataka	11(45.83%)	6(50.00%)	4(100%)	
<i>3. godina</i>				
ne	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-*
da	2(8.33%)	1(8.33%)	0(0%)	
već sa recidivom ili bez podataka	22(91.67%)	11(91.67%)	4(100%)	
<i>4. godina</i>				
ne	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-*
da	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
već sa recidivom	24(100%)	12(100%)	4(100%)	
Ukupno	24(100%)	12(100%)	4(100%)	-

*Nemoguće testiranje jer u posmatranoj godini nema bolesnika bez lokalnog recidiva

Kao što se vidi iz tabele 41, nema statistički značajne razlike u učestalosti pojave recidiva po godinama između skvamocelularnog i adenokarcinoma stadijuma II.

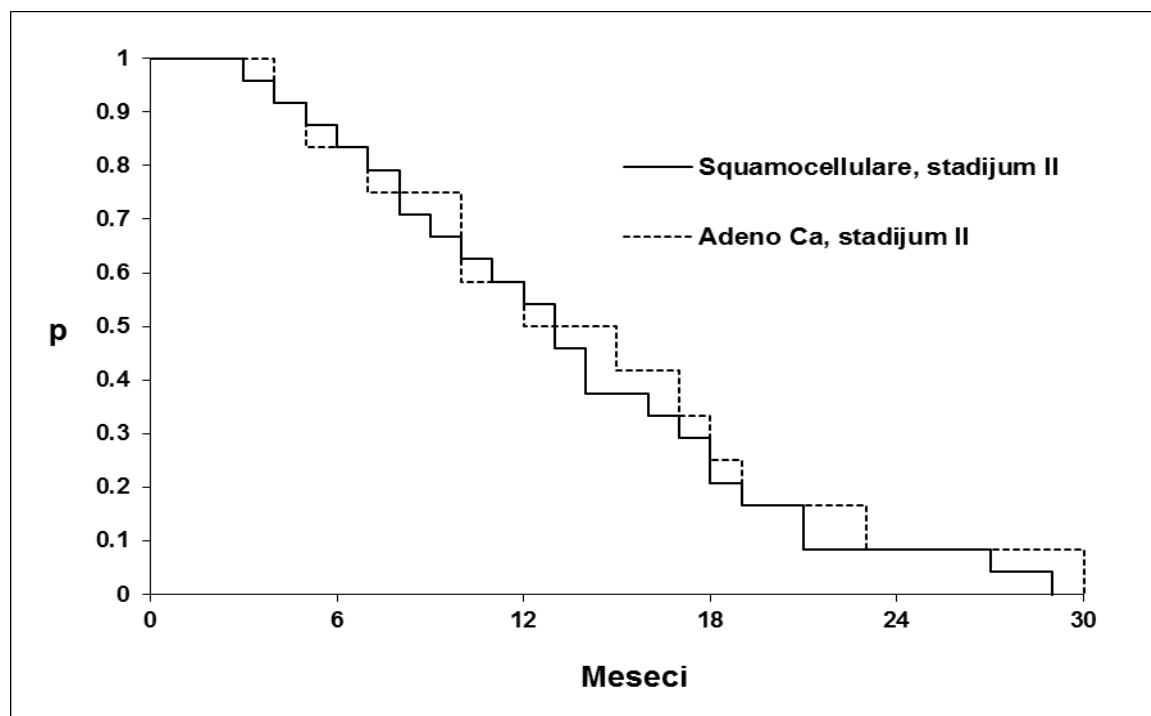
Vreme do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije PH tipova tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma II analizirano je kod grupe bolesnika koji su

imali ove podatke (N=36). Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije patohistoloških tipova primarnih tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma II, sa odgovarajućim 95%CI, prikazane su u tabeli 42.

Tabela 42. Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije PH tipova tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma II

PH tip tumora-stadijum II	N (%)	Medijana (95%CI)
<i>Ca squamocellulare</i>	24 (21.05%)	13 (10 - 18)
<i>Adeno Ca</i>	12 (10.53%)	13.5 (>10)

Na grafikonu 10 prikazane su krive vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti u odnosu na kategorije PH tipova tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma II.



Grafikon 10. Kaplan Meier krive vremena do pojave relapsa u odnosu na kategorije PH tipova tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma II

Nema statistički značajne razlike u vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije PH tipova tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma II (Log-Rank test; $\chi^2_1=0.277$; $p=0.599$).

U tabeli 43 prikazana je učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama i kategorijama patohistoloških tipova primarnih tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma III. Svi bolesnici u ovoj grupi dobili su recidiv u toku prve tri godine nakon operacije primarnog tumora.

Tabela 43. Učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama i kategorijama PH tipova tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma III

Lokalni recidiv	Ca squamocellulare stadijum III	Adeno Ca stadijuma III	Bez podataka	Test
<i>1. godina</i>				
ne	12(41.38%)	9(64.29%)	0(0%)	Pearson χ^2 test $\chi^2_1=1.983$; $p=0.1591$
da	17(58.62%)	5(35.71%)	0(0%)	
bez podataka	0(0%)	0(0%)	4(100%)	
<i>2. godina</i>				
ne	2(6.90%)	1(7.14%)	0(0%)	Fisher Exact Test $p=1$
da	10(34.48%)	8(57.14%)	0(0%)	
već sa recidivom ili bez podataka	17(58.62%)	5(35.71%)	4(100%)	
<i>3. godina</i>				
ne	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-*
da	2(6.90%)	1(7.14%)	0(0%)	
već sa recidivom ili bez podataka	27(93.10%)	13(92.86%)	4(100%)	
<i>4. godina</i>				
ne	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-*
da	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
već sa recidivom	29(100%)	14(100%)	4(100%)	
Ukupno	29(100%)	14(100%)	4(100%)	-

*Nemoguće testiranje jer u posmatranoj godini nema bolesnika bez lokalnog recidiva

Kao što se vidi iz tabele 43, nema statistički značajne razlike u učestalosti pojave recidiva po godinama između kategorija skvamocelularnog i adenokarcinoma stadijuma III.

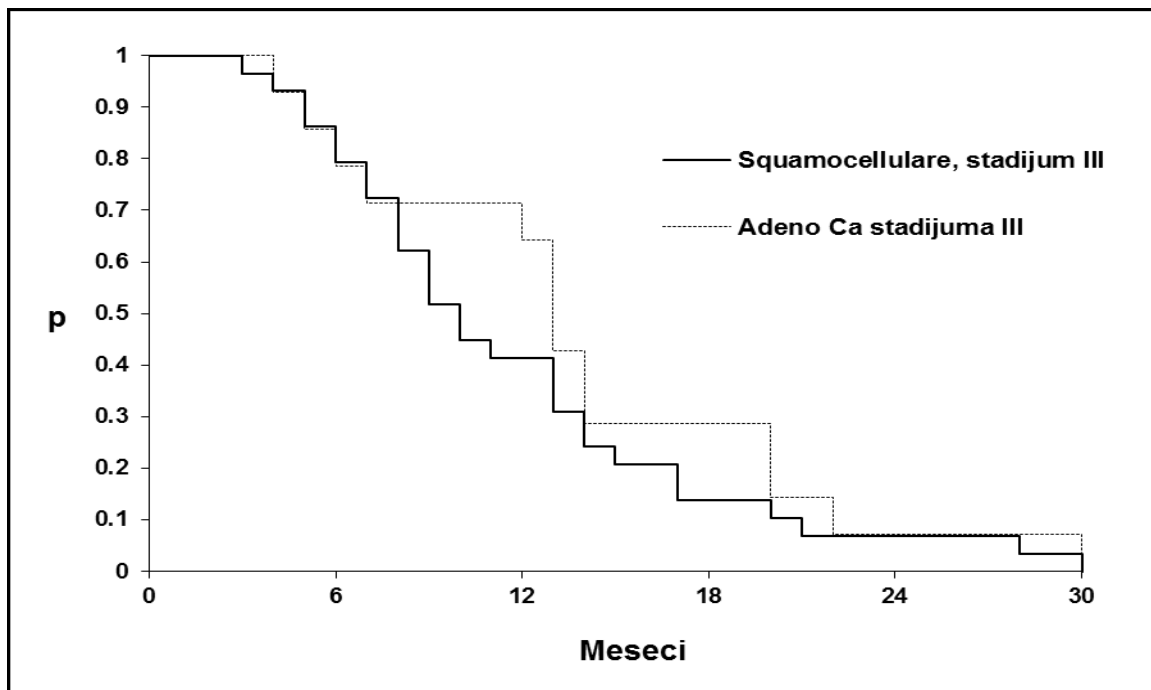
Vreme do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije patohistoloških tipova tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma III analizirano je kod grupe bolesnika koji su imali ove podatke (N=43).

Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije patohistoloških tipova tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma III, sa odgovarajućim 95%CI, prikazane su u tabeli 44.

Tabela 44. Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije patohistoloških tipova tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma III

PH tip tumora-stadijum III	N (%)	Medijana (95%CI)
<i>Ca squamocellulare</i>	29 (25.44%)	10 (8 - 14)
<i>Adeno Ca</i>	14 (12.28%)	13 (12 - 22)

Na grafikonu 11 prikazane su krive vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti u odnosu na kategorije PH tipova tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma III.



Grafikon 11. Kaplan Meier krive vremena do pojave relapsa u odnosu na kategorije PH tipova tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma III

Nema statistički značajne razlike u vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije patohistoloških tipova tumora za skvamocelularni i adenokarcinom stadijuma III (Log-Rank test; $\chi^2_1=0.864$; $p=0.3525$).

U tabeli 45 prikazana je učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama, a u kategoriji skvamocelularnog karcinoma stadijuma I, II, III i IV. Svi bolesnici u ovoj grupi dobili su recidiv u toku prve četiri godine nakon operacije primarnog tumora.

Tabela 45. Učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama u kategoriji skvamocelularnog karcinoma po različitim stadijumima bolesti (I vs II vs III vs IV).

Lokalni recidiv	Skvamocelularni Ca					Test
	Stadijum I	Stadijum II	Stadijum III	Stadijum IV	Bez podataka	
<i>1. godina</i>						
ne	12(70.59%)	13(54.17%)	12(41.38%)	0(0%)	0(0%)	Fisher Exact test $p=0.14769$
da	5(29.41%)	11(45.83%)	17(58.62%)	1(100%)	0(0%)	
bez podataka	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	4(100%)	
<i>2. godina</i>						
ne	6(35.29%)	2(8.33%)	2(6.90%)	0(0%)	0(0%)	Fisher Exact test $p=0.12804$
da	6(35.29%)	11(45.83%)	10(34.48%)	0(0%)	0(0%)	
već sa recidivom ili bez podataka	5(29.41%)	11(45.83%)	17(58.62%)	1(100%)	4(100%)	
<i>3. godina</i>						
ne	4(23.53%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	Fisher Exact test $p=0.33333$
da	2(11.76%)	2(8.33%)	2(6.90%)	0(0%)	0(0%)	
već sa recidivom ili bez podataka	11(64.71%)	22(91.67%)	27(93.10%)	1(100%)	4(100%)	
<i>4. godina</i>						
ne	1(5.88%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	Fisher Exact test $p=1$
da	3(17.65%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
već sa recidivom	13(76.47%)	24(100%)	29(100%)	1(100%)	4(100%)	
Ukupno	17(100%)	24(100%)	29(100%)	1(100%)	4(100%)	-

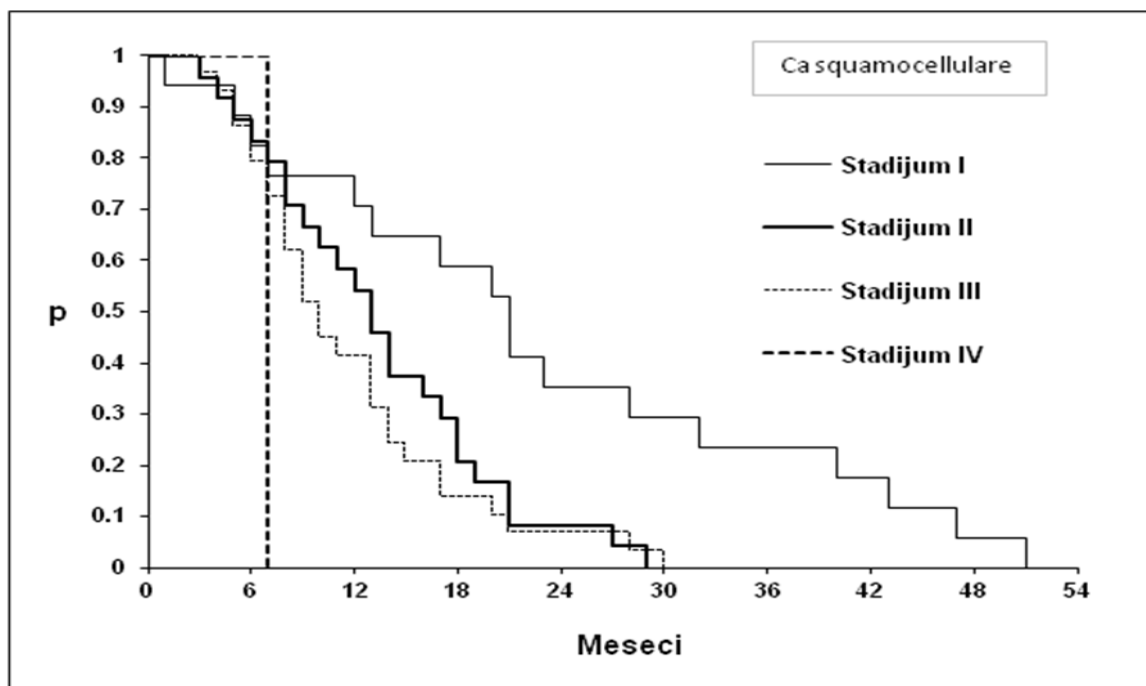
Kao što se iz tabele 45 vidi, nema statistički značajne razlike u učestalosti pojave recidiva po godinama između različitih stadijuma skvamocelularnog karcinoma.

Vreme do pojave lokalnog recidiva kod skvamocelularnog karcinoma u odnosu na kategorije stadijuma bolesti analizirano je kod grupe bolesnika koji su imali ove podatke (N=71). Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti, sa odgovarajućim 95%CI, prikazane su u tabeli 46.

Tabela 46. Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije skvamocelularnog karcinoma po različitim stadijumima bolesti

Skvamocelularni Ca - stadijumi	N (%)	Medijana (95%CI)
I	17 (14.91%)	21 (13 - 40)
II	24 (21.05%)	13 (10 - 18)
III	29 (25.44%)	10 (8 - 14)
IV	1 (0.88%)	7 (-)

Na grafikonu 12 prikazane su krive vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti kod skvamocelularnog karcinoma u odnosu na kategorije stadijuma bolesti.



Grafikon 12. Kaplan Meier krive vremena do pojave relapsa kod skvamocelularnog karcinoma u odnosu na kategorije stadijuma bolesti

Postoji statistički značajna razlika u vremenu do pojave lokalnog recidiva kod skvamocelularnog karcinoma u odnosu na kategorije stadijuma bolesti (Log-Rank test; $\chi^2_3=14.115$; $p=2.75 \cdot 10^{-3}$).

Ako se iz prethodne analize izostavi kategorija stadijuma IV, koja ima samo jednog bolesnika, takođe postoji statistički značajna razlika u vremenu do pojave lokalnog recidiva kod skvamocelularnog karcinoma u odnosu na kategorije stadijuma bolesti (Log-Rank test; $\chi^2_2=12.29$; $p=2.14 \cdot 10^{-3}$).

Rezultati testiranja razlika u vremenu do pojave lokalnog recidiva između parova kategorija stadijuma bolesti kod skvamocelularnog karcinoma dati su u tabeli 47.

Tabela 47. Rezultati testiranja razlika u vremenu do pojave lokalnog recidiva kod skvamocelularnog karcinoma između kategorija stadijuma bolesti

Stadijum	Log Rank test; χ^2_1	p[#]
I vs II	7.246	0.0071
I vs III	9.896	0.0016
I vs IV	1.687	0.1939
II vs III	0.514	0.4735
II vs IV	2.161	0.1416
III vs IV	1.390	0.2384

[#]značajnost p-vrednosti se određuje u odnosu na Bonferroni korekciju ($\alpha_1=0.05/6=0.0083$)

Na osnovu podataka iz tabele 47 vidi se da, u grupi bolesnika sa skvamocelularnim karcinomom, bolesnici sa stadijumom I imaju statistički značajno duže vreme do pojave lokalnog recidiva u odnosu na bolesnike sa stadijumom II i stadijumom III. Zbog veoma malog obima grupe bolesnika sa stadijumom IV (N=1), rezultate testiranja dobijene u komparaciji sa njom treba prihvatiti sa rezervom.

U tabeli 48 prikazana je učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama, a u kategoriji adenokarcinoma stadijuma I, II i III. Svi bolesnici u ovoj grupi su dobili recidiv u toku prve četiri godine nakon operacije primarnog tumora.

Tabela 48. Učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama u kategoriji adenokarcinoma po različitim stadijumima bolesti (I vs II vs III)

Lokalni recidiv	Adeno Ca				Test
	Stadijum I	Stadijum II	Stadijum III	Bez podataka	
<i>1. godina</i>					
ne	5(83.33%)	6(50.00%)	9(64.29%)	0(0%)	Fisher Exact test p= 0.40459
da	1(16.67%)	6(50.00%)	5(35.71%)	0(0%)	
bez podataka	0(0%)	0(0%)	0(0%)	4(100%)	
<i>2. godina</i>					
ne	2(33.33%)	1(8.33%)	1(7.14%)	0(0%)	Fisher Exact Test p=0.63777
da	3(50.00%)	5(41.67%)	8(57.14%)	0(0%)	
već sa recidivom ili bez podataka	1(16.67%)	6(50.00%)	5(35.71%)	4(100%)	
<i>3. godina</i>					
ne	2(33.33%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	Fisher Exact Test p=0.33333
da	0(0%)	1(8.33%)	1(7.14%)	0(0%)	
već sa recidivom ili bez podataka	4(66.67%)	11(91.67%)	13(92.86%)	4(100%)	
<i>4. godina</i>					
ne	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-*
da	2(33.33%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
već sa recidivom	4(66.67%)	12(100%)	14(100%)	4(100%)	
Ukupno	6(100%)	12(100%)	14(100%)	4(100%)	

*Nemoguće testiranje jer u posmatranoj godini, osim u grupi stadijuma I adenokarcinoma, nema bolesnika bez lokalnog recidiva.

Kao što se vidi iz tabele 48, nema statistički značajne razlike u učestalosti pojave lokalnog recidiva po godinama između različitih stadijuma adenokarcinoma.

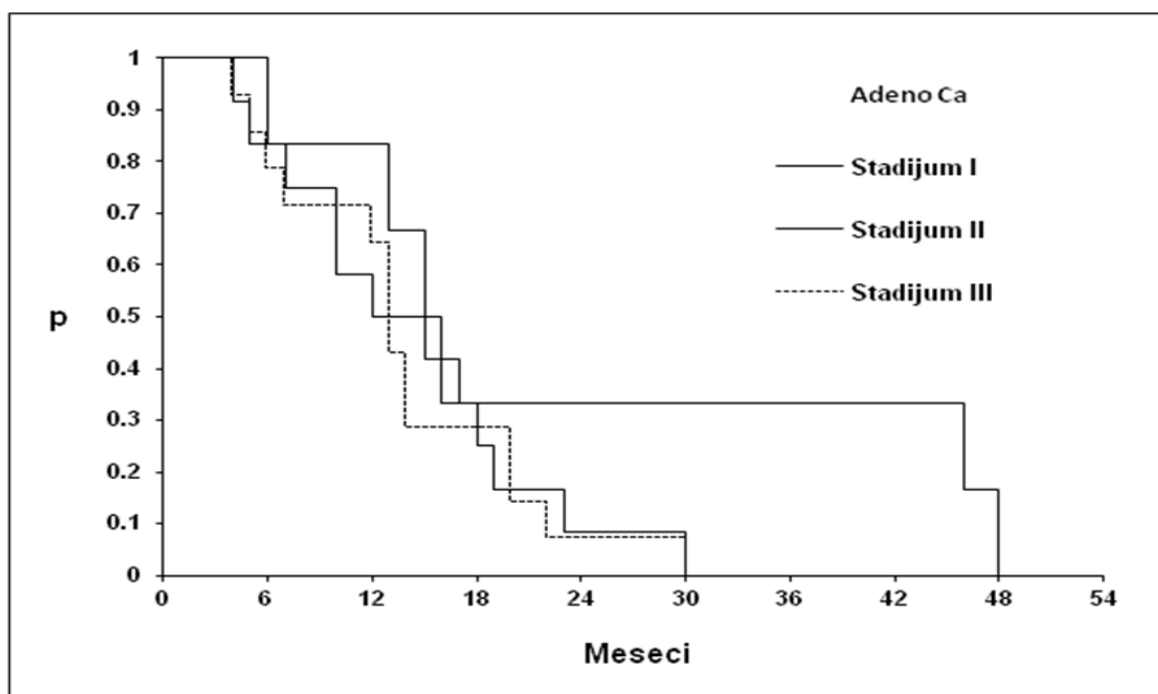
Vreme do pojave lokalnog recidiva kod adenokarcinoma u odnosu na kategorije stadijuma bolesti analizirano je kod grupe bolesnika koji su imali ove podatke (N=32).

Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva odnosu na kategorije stadijuma primarnog tumora, sa odgovarajućim 95%CI, prikazane su u tabeli 49.

Tabela 49. Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva kod adenokarcinoma u odnosu na kategorije stadijuma bolesti

Adeno Ca - stadijumi	N (%)	Medijana (95%CI)
I	6 (5.26%)	15.5 (>13)
II	12 (10.53%)	13.5 (>10)
III	14 (12.28%)	13 (12-22)

Na grafikonu 13 prikazane su krive vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti kod adenokarcinoma u odnosu na kategorije stadijuma bolesti.



Grafikon 13. Kaplan Meier krive vremena do pojave lokalnog recidiva kod adenokarcinoma u odnosu na kategorije stadijuma bolesti

Nema statistički značajne razlike u vremenu do pojave lokalnog recidiva kod adenokarcinoma u odnosu na kategorije patohistološkog stadijuma bolesti (Log-Rank test; $\chi^2=2.617$; $p=0.2702$).

4.2.3. POVEZANOST LOKALNOG RECIDIVA SA TIPOM OPERACIJE

U daljem istraživanju ispitana je povezanost pojave lokalnog recidiva sa tipom učinjene operacije kod primarnog tumora. Zbog velikog broja tipova operacija, a malih frekvencija broja bolesnika, učinjeno je grupisanje u sledeće tipove operacija:

Op tip 1 - poštedna operacija (atipična i segmentna resekcija)

Op tip 2 - lobektomija ili bilobektomija

Op tip 3 - ekstenzivna operacija (pneumonektomija i druge ekstenzivnije operacije)

Op tip 4 - poštedna operacija sa resekcijom zida

Op tip 5 - lobektomija ili bilobektomija sa resekcijom zida

Op tip 6 - ekstenzivna operacija sa resekcijom zida.

U tabeli 50 data je distribucija lokalnih recidiva u odnosu na tip primarne operacije.

Tabela 50. Učestalost pojave lokalnog recidiva tokom vremena u odnosu na tip učinjene operacije kod primarnog tumora

Lokalni recidiv	poštedna operacija	lobektomija ili bilobektomija	ekstenzivna operacija	poštedna operacija sa resekcijom zida	lobektomija ili bilobektomija sa resekcijom zida	ekstenzivna operacija sa resekcijom zida	Fisher Exact Test
1. godina							
ne	7(70%)	32(61.54%)	10(40.00%)	1(25%)	6(33.33%)	4(80.00%)	p=0.07743
da	3(30.00%)	20(38.46%)	15(60.00%)	3(75%)	12(66.67%)	1(20.00%)	
2. godina							
ne	2(20.00%)	12(23.08%)	1(4%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	p=0.21919
da	5(50.00%)	20(38.46%)	9(36%)	1(25%)	6(33.33%)	4(80.00%)	
već sa recidivom	3(30.00%)	20(38.46%)	15(60.00%)	3(75.00%)	12(66.67%)	1(20.00%)	
3. godina							
ne	1(10.00%)	5(9.62%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	p=1
da	1(10.00%)	7(13.46%)	1(4%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
već sa recidivom	8(80.00%)	40(76.92%)	24(96%)	4(100%)	18(100%)	5(100%)	
4. godina							
ne	0(0%)	1(1.92%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	p=1
da	1(10.00%)	4(7.69%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
već sa recidivom	9(90.00%)	47(90.38%)	25(100%)	4(100%)	18(100%)	5(100%)	
Ukupno	10(100%)	52(100%)	25(100%)	4(100%)	18(100%)	10(100%)	-

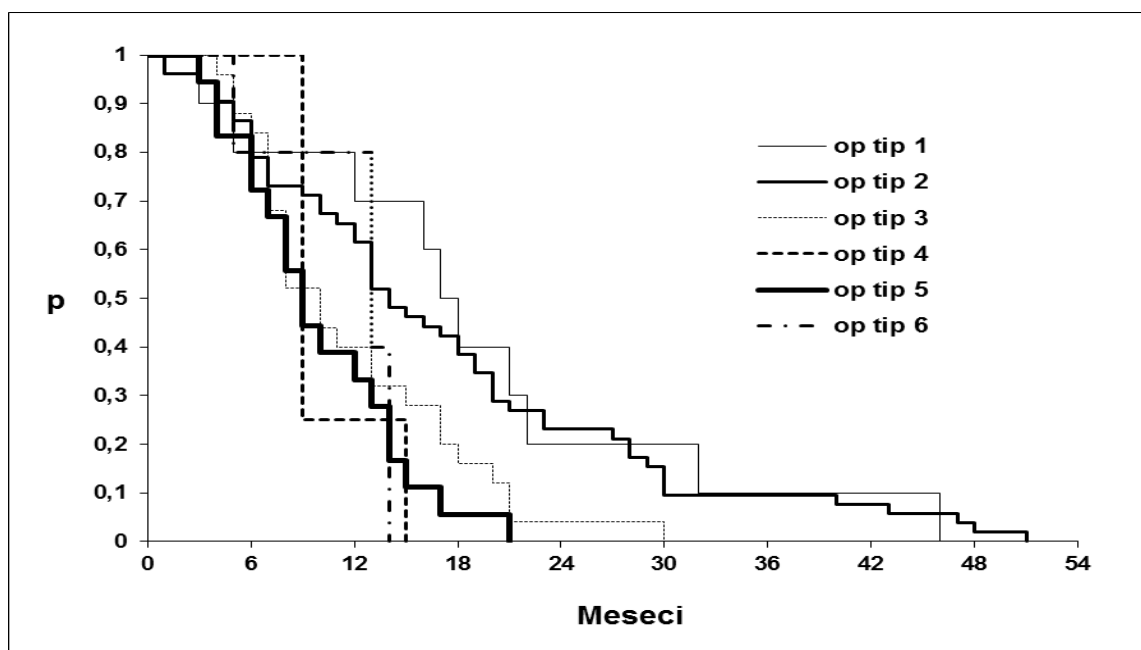
Kao što se vidi iz tabele 50, nema statistički značajne razlike u učestalosti pojave recidiva po godinama između različitih tipova operacija.

Vreme do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije tipova operacija primarnog tumora je analizirano kod čitave grupe bolesnika (N=114). Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti, sa odgovarajućim 95%CI, prikazane su u tabeli 51.

Tabela 51. Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije tipova operacija primarnog tumora

Tip operacije	N (%)	Medijana (95%CI)
poštedna operacija	10 (8.77%)	17.5 (>12)
lobektomija ili bilobektomija	52 (45.61%)	14 (12 - 20)
ekstenzivna operacija	25 (21.93%)	10 (8 - 17)
poštedna operacija sa resekcijom zida	4 (3.51%)	9 (>9)
lobektomija ili bilobektomija sa resekcijom zida	18 (15.79%)	9 (7 - 14)
ekstenzivna operacija sa resekcijom zida	5 (4.39%)	13 (>13)

Na grafikonu 14 prikazane su krive vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti u odnosu na kategorije tipova operacija primarnog tumora.



Grafikon 14. Kaplan Meier krive vremena do pojave relapsa u odnosu na kategorije tipova operacija primarnog tumora (op tip 1- poštedna operacija; op tip 2 - lobektomija ili bilobektomija; op tip 3 - ekstenzivna operacija; op tip 4 - poštedna operacija sa resekcijom zida; op tip 5 - lobektomija ili bilobektomija sa resekcijom zida; op tip 6 - ekstenzivna operacija sa resekcijom zida).

Statistička analiza pokazala je značajnu razliku u vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije tipova operacija primarnog tumora (Log-Rank test; $\chi^2_5=16.103$; $p=6.56 \cdot 10^{-3}$).

Rezultati testiranja razlika u vremenu do pojave lokalnog recidiva između parova kategorija tipova operacija primarnog tumora dati su u tabeli 52.

Tabela 52. Rezultati testiranja razlika u vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije tipova operacija primarnog tumora

Op tip	Log Rank test; χ^2_1	p[#]
1 vs 2	0.05	0.8235
1 vs 3	4.414	0.0356
1 vs 4	4.024	0.0448
1 vs 5	7.485	0.0062
1 vs 6	3.773	0.0520
2 vs 3	4.935	0.0263
2 vs 4	2.496	0.1141
2 vs 5	9.111	0.0025
2 vs 6	1.613	0.2040
3 vs 4	0.19	0.6633
3 vs 5	1.066	0.3018
3 vs 6	0.074	0.7853
4 vs 5	0.046	0.8295
4 vs 6	0	0.9920
5 vs 6	0.143	0.7057

[#]značajnost p-vrednosti se određuje u odnosu na Bonferroni korekciju ($\alpha_1=0.05/15=0.0033$); op tip 1 - poštedna operacija; op tip 2 - lobektomija ili bilobektomija; op tip 3 - ekstenzivna operacija; op tip 4 - poštedna operacija sa resekcijom zida; op tip 5 - lobektomija ili bilobektomija sa resekcijom zida; op tip 6 - ekstenzivna operacija sa resekcijom zida

Na osnovu podataka iz tabele 52 vidi se da bolesnici sa Op tip 2 (lobektomija ili bilobektomija) imaju statistički značajno duže vreme do pojave lokalnog recidiva u odnosu na bolesnike sa Op tip 5 (lobektomija ili bilobektomija sa resekcijom zida), što se povezuje sa stadijumom bolesti i kvalitetom hirurškog rada.

4.2.4. POVEZANOST LOKALNOG RECIDIVA SA TIPOM HIRURŠKE RESEKCIJE (R0, R1 I R2)

U nastavku istraživanja ispitana je povezanost lokalnog recidiva sa tipom hirurške resekcije (R0, R1 i R2). U tabeli 53 data je učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama u zavisnosti od kategorija tipova hirurške resekcije R0 i R1 (R2 tip resekcije nije zabeležen u našoj grupi bolesnika).

Tabela 53. Učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama i kategorijama resekcija

Lokalni recidiv	R0	R1	Bez podataka	Test
<i>1. godina</i>				
ne	49(53.85%)	8(47.06%)	3(50.00%)	Pearson χ^2 test $\chi^2_1=0.265$; p= 0.60686
da	42(46.15%)	9(52.94%)	3(50.00%)	
<i>2. godina</i>				
ne	10(10.99%)	4(23.53%)	1(16.67%)	Fisher Exact Test p=0.09144
da	39(42.86%)	4(23.53%)	2(33.33%)	
već sa recidivom	42(46.15%)	9(52.94%)	3(50.00%)	
<i>3. godina</i>				
ne	4(4.40%)	2(11.76%)	0(0%)	Fisher Exact Test p=1
da	6(6.59%)	2(11.76%)	1(16.67%)	
već sa recidivom	81(89.01%)	13(76.47%)	5(83.33%)	
<i>4. godina</i>				
ne	0(0%)	1(5.88%)	0(0%)	Fisher Exact Test p=0.33333
da	4(4.40%)	1(5.88%)	0(0%)	
već sa recidivom	87(95.60%)	15(88.24%)	6(100%)	
Ukupno	91(100%)	17(100%)	6(100%)	-

R0 – mikroskopski čiste ivice resekcije, R1 – makroskopski čiste ivice resekcije

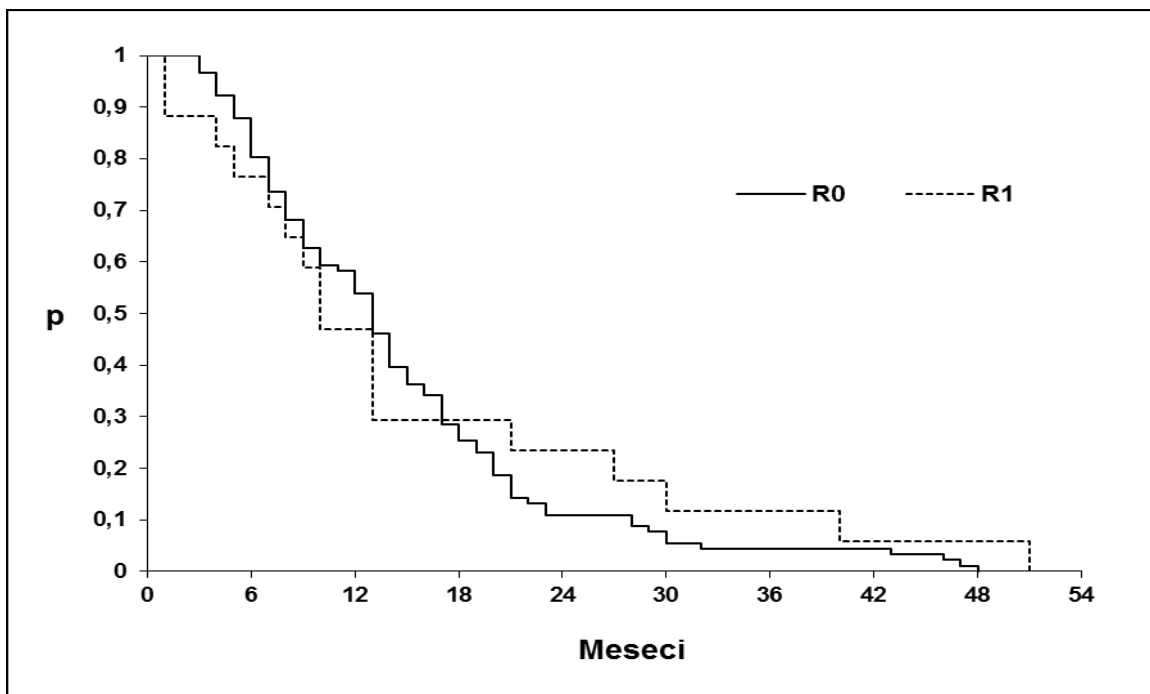
Kao što se vidi iz tabele 53, nema statistički značajne razlike u učestalosti pojave lokalnog recidiva po godinama i kategorijama resekcije R0 i R1.

Vreme do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije R0 i R1 analizirano je kod grupe bolesnika koji su imali ove podatke (N=108). Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti, sa odgovarajućim 95%CI, prikazane su u tabeli 54.

Tabela 54. Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije resekcije

Kategorije	N (%)	Medijana (95%CI)
R0	91 (79.82%)	13 (11 - 15)
R1	17 (14.91%)	10 (8 - 27)

Na grafikonu 15 prikazane su krive vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti u odnosu na kategorije R0 i R1 resekcije.



Grafikon 15. Kaplan Meier krive vremena do pojave relapsa u odnosu na kategorije hirurške resekcije (R0 – mikroskopski čiste ivice resekcije, R1 – makroskopski čiste ivice resekcije)

Nema statistički značajne razlike u vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije R0 i R1 tipova hirurške resekcije (Log-Rank test; $\chi^2_1=0.328$; $p=0.5670$).

4.2.5. JAVLJANJE LOKALNOG RECIDIVA U MEDIJASTINALNIM LIMFNIM NODUSIMA U ZAVISNOSTI OD PATOHISTOLOŠKOG N STATUSA PRIMARNOG TUMORA

Dalje ispitivanje bilo je usmereno na javljanje lokalnog recidiva u regionalnim limfnim nodusima, a u zavisnosti od patohistološkog N statusa primarnog tumora. Bolesnike smo podelili u dve grupe; grupu bez patološke zahvaćenosti limfnih nodusa (N0) i grupu sa patološkom zahvaćenošću limfnih nodusa (N1 + N2).

U tabeli 55 prikazana je učestalost pojave lokalnih recidiva po godinama i kategorijama N statusa limfnih nodusa.

Tabela 55. Učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama i kategorijama N statusa

Lokalni recidiv	N0	N1+N2	Bez podataka	Test
<i>1. godina</i>				
ne	5(55.56%)	12(41.38%)	0(0%)	Fisher Exact Test p=0.7029
da	4(44.44%)	17(58.62%)	0(0%)	
bez podataka	0 (0%)	0(0%)	3(100%)	
<i>2. godina</i>				
ne	0(0%)	3(10.34%)	0(0%)	Fisher Exact Test p=0.51471
da	5(55.56%)	9(31.03%)	0(0%)	
već sa recidivom	4(44.44%)	17(58.62%)	3(100%)	
<i>3. godina</i>				
ne	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
da	0(0%)	3(10.34%)	0(0%)	
već sa recidivom	9(100%)	26(89.66%)	3(100%)	
Ukupno	9(100%)	29(100%)	3(100%)	-

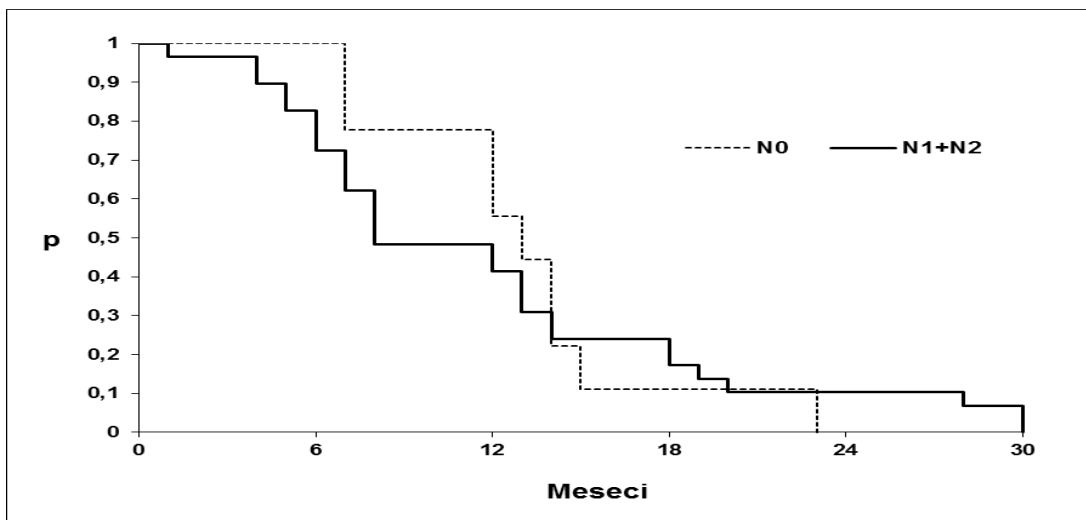
Kao što se vidi iz tabele 55, nema statistički značajne razlike u učestalosti pojave recidiva po godinama između kategorija N0 i N1+ N2 limfonodalnog statusa.

Vreme do pojave lokalnog recidiva odnosu na kategorije N0 i N1+N2 limfonodalnog statusa analizirano je kod grupe bolesnika koji su imali ove podatke (N=38). Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti, sa odgovarajućim 95%CI, prikazane su u tabeli 56.

Tabela 56. Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije N0 i N1+N2 limfonodalnog statusa

Kategorije	N (%)	Medijana (95%CI)
N0	9 (7.89%)	13 (>12)
N1+N2	29 (25.44%)	8 (7 - 14)

Na grafikonu 16 prikazane su krive vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti u odnosu na kategorije N0 i N1+N2 limfonodalnog statusa.



Grafikon 16. Kaplan Meier krive vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije N0 i N1+N2 limfonodalnog statusa (N0 – patohistološki nezahvaćeni limfni nodusi; N1- zahvaćeni intrapulmonalni i hilarni limfni nodusi; N2 – zahvaćeni medijastinalni limfni nodusi)

Nema statistički značajne razlike u vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije N0 i N1+N2 limfonodalnog statusa (Log-Rank test; $\chi^2_1=0.043$; $p=0.8365$).

Ispitivanjem učestalosti pojave lokalnog recidiva po godinama i kategorijama N1 (intrapulmonalni i hilarni LN) i N2 (medijstinalni LN) dobijeni su podaci iz tabele 57.

Tabela 57. Učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama i kategorijama N1 I N2

Lokalni recidiv	N1	N2	Bez podataka	Test
<i>1. godina</i>				Pearson χ^2 test
ne	5(45.45%)	7(38.89%)	0(0%)	$\chi^2_1=0.121$; $p=0.72795$
da	6(54.55%)	11(61.11%)	0(0%)	
bez podataka	0 (0%)	0 (0%)	3(100%)	
<i>2. godina</i>				Fisher Exact Test $p=1$
ne	1(9.09%)	2(11.11%)	0(0%)	
da	4(36.36%)	5(27.78%)	0(0%)	
već sa recidivom	6(54.55%)	11(61.11%)	3(100%)	
<i>3. godina</i>				-*
da	1(9.09%)	2(11.11%)	0(0%)	
već sa recidivom	10(90.91%)	16(88.89%)	3(100%)	
<i>4. godina</i>				-*
već sa recidivom	11(100%)	18(100%)	3(100%)	
Ukupno	11(100%)	18(100%)	3(100%)	-

*Nemoguće testiranje jer u posmatranoj godini nema bolesnika bez lokalnog recidiva

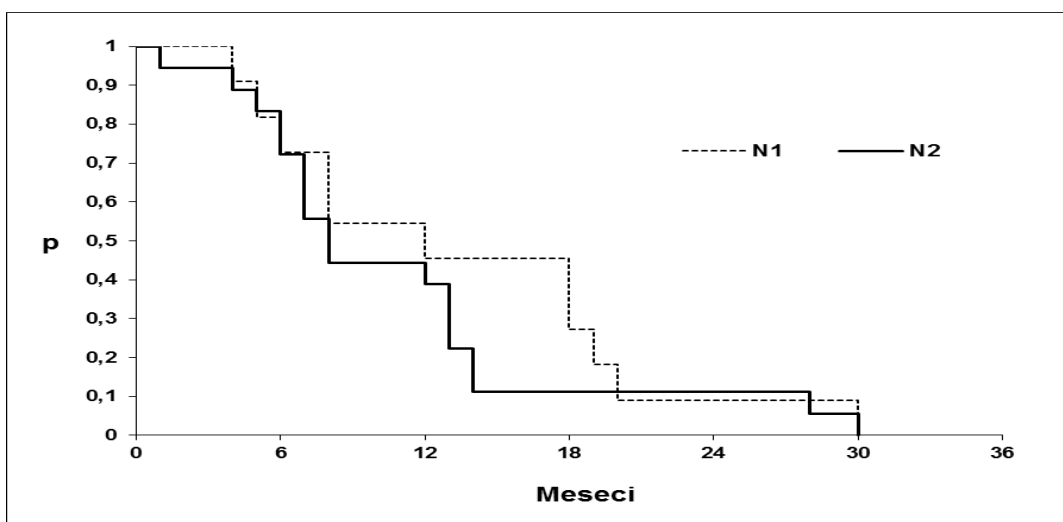
Kao što se vidi iz tabele 57, nema statistički značajne razlike u učestalosti pojave recidiva po godinama između kategorija N1 i N2.

Vreme do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije N1 i N2 je analizirano kod grupe bolesnika koji su imali ove podatke (N=29). Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti, sa odgovarajućim 95%CI, prikazane su u tabeli 58.

Tabela 58. Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije N1 i N2

Kategorije	N (%)	Medijana (95%CI)
N1	11 (9.65%)	12 (>8)
N2	18 (15.79%)	8 (7 - 14)

Na grafikonu 17 prikazane su krive vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti u odnosu na kategorije N1 i N2.



Grafikon 17. Kaplan Meier krive vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti u odnosu na kategorije N1 i N2 (N1- zahvaćeni intrapulmonalni i hilarni limfni nodusi; N2 – zahvaćeni medijastinalni limfni nodusi)

Nema statistički značajne razlike u vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije N1 i N2 (Log-Rank test; $\chi^2_1=0.735$; $p=0.3913$).

Učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama i kategorijama N0, N1 i N2 data je u tabeli 59.

Tabela 59. Učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama i kategorijama N0, N1 i N2

Lokalni recidiv	N0	N1	N2	Bez pod.	Test
<i>1. godina</i>					
ne	5 (55.56%)	5(45.45%)	7(38.89%)	1(33.33%)	Fisher Exact p= 0.7757
da	4 (44.44%)	6(54.55%)	11(61.11%)	2(66.67%)	
<i>2. godina</i>					
ne	0(0%)	1(9.09%)	2(11.11%)	0(0%)	Fisher Exact p= 0.74265
da	5(55.56%)	4(36.36%)	5(27.78%)	1(33.33%)	
već sa recidivom	4(44.44%)	5(54.55%)	11(61.11%)	2(66.67%)	
<i>3. godina</i>					
da	0(0%)	1(9.09%)	2(11.11%)	0(0%)	-*
već sa recidivom	9(100%)	10(90.91%)	16 (88.89%)	3(100%)	
<i>4. godina</i>					
već sa recidivom	9(100%)	11(100%)	18(100%)	3(100%)	-*
Ukupno	9 (100%)	11 (100%)	18(100%)	3(100%)	-

*Nemoguće testiranje jer u posmatranoj godini nema bolesnika bez lokalnog recidiva

Kao što se vidi iz tabele 59, ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti pojave lokalnog recidiva po godinama i kategorijama N0, N1 i N2.

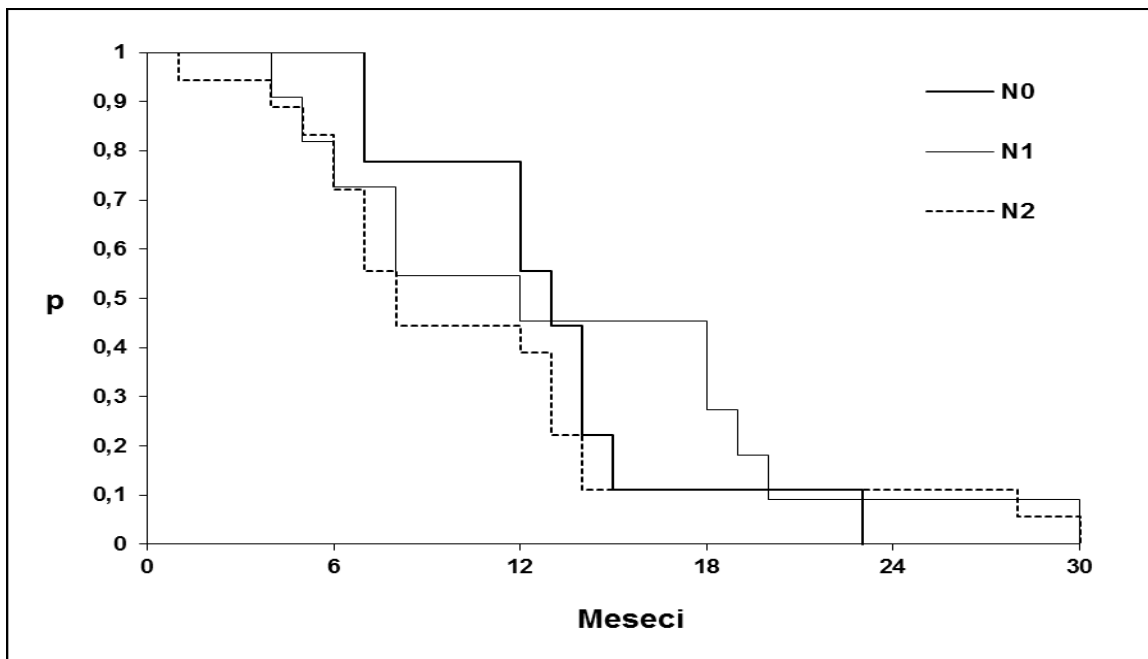
Vreme do pojave lokalnog recidiva u odnosu na N0, N1 i N2 kategorije je analizirano kod grupe bolesnika koji su imali ove podatke (N=38).

Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na N0, N1 i N2 kategorije, sa odgovarajućim 95%CI, prikazane su u tabeli 60.

Tabela 60. Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na N0, N1 i N2 kategorije

Kategorije	N (%)	Medijana (95%CI)
N0	9 (7.89%)	13 (>12)
N1	11 (9.65%)	12 (>8)
N2	18 (15.79%)	8 (7 - 14)

Na grafikonu 18 prikazane su krive vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti u odnosu na N0, N1 i N2 kategorije.



Grafikon 18. Kaplan Meier krive vremena do pojave relapsa u odnosu na N0, N1 i N2 kategorije (N0 – patohistološki nezahvaćeni limfni nodusi; N1- zahvaćeni intrapulmonalni i hilarni limfni nodusi; N2 – zahvaćeni medijastinalni limfni nodusi)

Nema statistički značajne razlike u vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije N0, N1 i N2 (Log-Rank test; $\chi^2=0.951$; $p=0.6217$).

4.2.6. LOKALNI RECIDIV U ODNOSU NA POSTOPERATIVNU TERAPIJU PO STADIJUMIMA BOLESTI I GODINAMA

Kod 91 bolesnika koji su primili bilo koji oblik postoperativne terapije (hemio, radio ili njihova kombinacija) ispitivana je, po stadijumima bolesti, pojava lokalnog recidiva u toku vremena. Svi bolesnici su dobili recidiv za najviše četiri godine.

U tabeli 61 data je učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama i oformljenim kategorijama stadijuma bolesti (radi statističke obrade združeni su stadijum I i II).

Tabela 61. Učestalost pojave lokalnog recidiva po godinama i oformljenim kategorijama stadijuma bolesti

Lokalni recidiv	stadijum I+II	stadijum IIIa	stadijum IIIb	Bez pod.	Test
<i>1. godina</i>					
ne	21(51.22%)	15(50.00%)	5(33.33%)	2(40.00%)	Pearson χ^2 test $\chi^2=1.508$; p= 0.47042
da	20(48.78%)	15(50.00%)	10(66.67%)	3(60.00%)	
bez podataka	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
<i>2. godina</i>					
ne	5(12.20%)	3(10.00%)	0(0%)	0(0%)	Fisher Exact p= 0.74569
da	16(39.02%)	12(40.00%)	5(33.33%)	2(40.00%)	
već sa recidivom	20(48.78%)	15(50.00%)	10(66.67%)	3(50.00%)	
<i>3. godina</i>					
ne	3(7.32%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	Fisher Exact p= 0.19643
da	2(4.88%)	3(10.00%)	0(0%)	0(0%)	
već sa recidivom	36(87.80%)	27(90.00%)	15(100%)	5(100%)	
<i>4. godina</i>					
ne	1(2.44%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	Fisher Exact p= 1
da	2(4.88%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
već sa recidivom	38(92.68%)	30(100%)	15(100%)	5(100%)	
Ukupno	41(100%)	30(100%)	15(100%)	5(100%)	-

Kao što se vidi iz tabele 61, ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti pojave lokalnog recidiva po godinama i oformljenim kategorijama stadijuma bolesti.

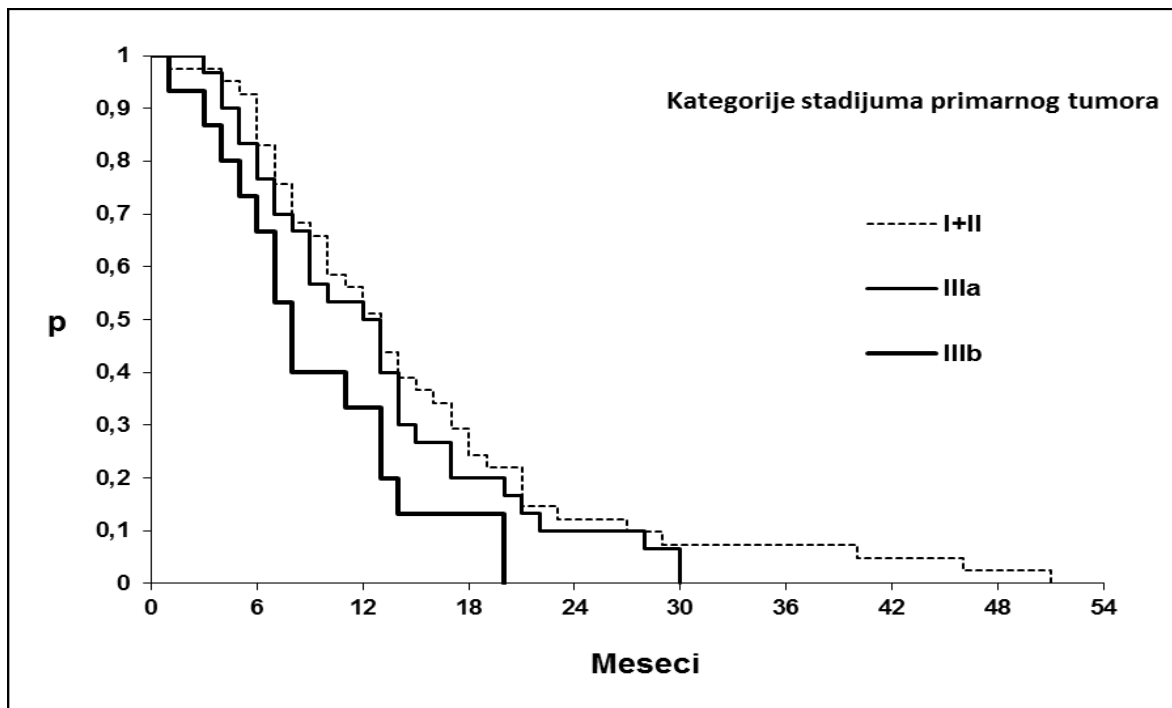
Vreme do pojave lokalnog recidiva u podgrupi sa postoperativnom konzilijarnom odlukom o daljem lečenju u odnosu na kategorije stadijuma I+II vs IIIa vs IIIb analizirano je kod grupe bolesnika koji su imali ove podatke (N=86).

Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u podgrupi bolesnika koji su imali neki vid postoperativne terapije u odnosu na kategorije stadijuma I+II vs IIIa vs IIIb, sa odgovarajućim 95%CI, prikazane su u tabeli 62.

Tabela 62. Medijane vremena do pojave lokalnog recidiva u podgrupi bolesnika koji su imali neki vid postoperativne terapije u odnosu na kategorije stadijuma I+II vs IIIa vs IIIb

Kategorije stadijuma	N (%)	Medijana (95%CI)
I+II	18 (15.79%)	8 (7 - 14)
IIIa	9 (7.89%)	13 (>12)
IIIb	11 (9.65%)	12 (>8)

Na grafikonu 19 prikazane su krive vremena do pojave lokalnog recidiva bolesti u podgrupi bolesnika koji su imali neki vid postoperativne terapiju u odnosu na kategorije stadijuma I+II vs IIIa vs IIIb.



Grafikon 19. Kaplan Meier krive vremena do pojave relapsa u podgrupi bolesnika koji su imali neki vid postoperativne terapiju u odnosu na kategorije stadijuma I+II vs IIIa vs IIIb

Nema statistički značajne razlike u vremenu do pojave lokalnog recidiva u podgrupi bolesnika koji su imali neki vid postoperativne terapiju u odnosu na kategorije stadijuma I+II vs IIIa vs IIIb (Log-Rank test; $\chi^2_2=5.44$; $p=0.0659$).

4.3. MOGUĆNOSTI OPERATIVNOG LEČENJA LOKALNOG RECIDIVA

Od značaja za ovo istraživanje bila je mogućnost lečenja lokalnog recidiva. Rezultati statističke analize su dati u sledećim poglavljima.

4.3.1. MOGUĆNOST OPERATIVNOG LEČENJA LOKALNOG RECIDIVA U ZAVISNOSTI OD NJEGOVE LOKALIZACIJE, PATOHISTOLOŠKOG TIPRA PRIMARNOG TUMORA, STADIJUMA PRIMARNOG TUMORA I VRSTE PRIMARNE OPERACIJE

U daljem toku istraživanja ispitana je mogućnost operativnog lečenja lokalnog recidiva u zavisnosti od njegove lokalizacije, zatim patohistološkog tipa i stadijuma primarnog tumora, kao i vrste operacije primarnog tumora. Svi bolesnici su dobili lokalni recidiv unutar 4 godine.

U tabeli 63 prikazana je zastupljenost pojedinih terapijskih modaliteta u lečenju lokalnog recidiva.

Tabela 63. Modaliteti lečenja lokalnog recidiva

Modaliteti lečenja	N (%)
Operacija	42 (36.84%)
Hemioterapija	38 (33.33%)
Radioterapija	15 (13.16%)
Kombinovana HT i RT	5 (4.39%)
Simptomatska Th	14 (12.28%)
Ukupno	114 (100%)

HT – hemioterapija, RT – radioterapija, Th - terapija

Kao što se vidi, operativno lečenje je bilo moguće kod 42 bolesnika (36.84%). Od drugih terapijskih modaliteta najčešće je primenjivana hemioterapija, izolovano ili u kombinaciji sa radioterapijom.

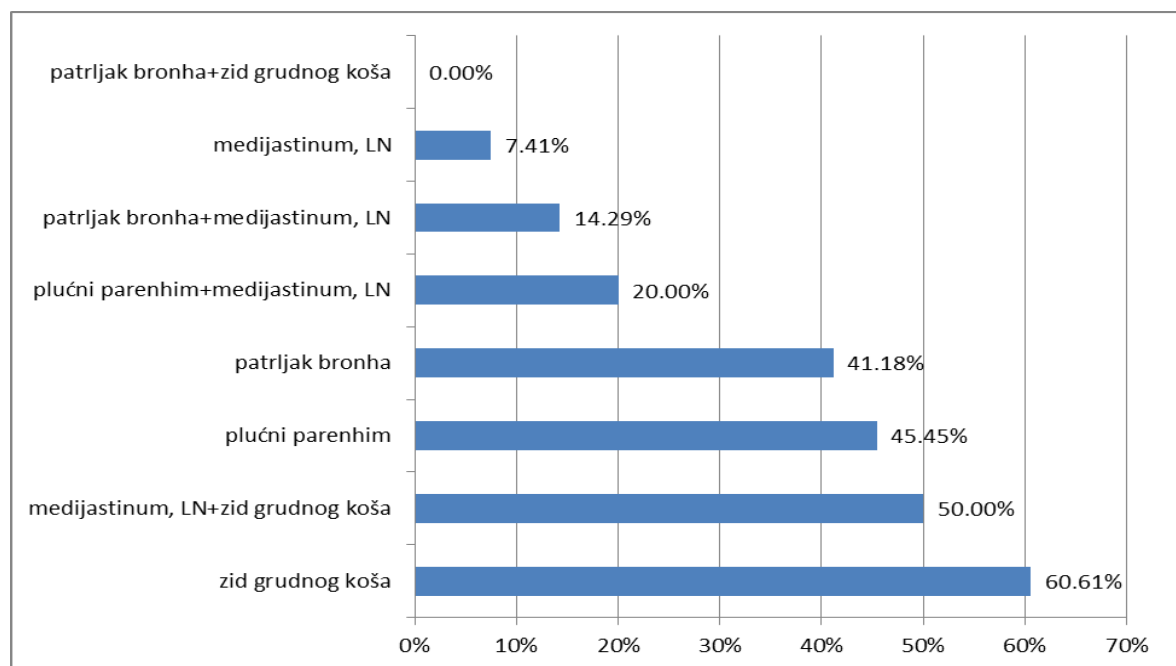
4.3.1.1. Lokalizacija lokalnog recidiva

U tabeli 64 i grafikonu 20 prikazane su lokalizacije lokalnih recidiva i mogućnost njihovog operativnog lečenja.

Tabela 64. Mogućnost operativnog lečenja lokalnog recidiva u zavisnosti od njegove lokalizacije

Lokalizacije lokalnog recidiva	Lečenje lokalnog recidiva		
	Operacija	Ostali tipovi lečenja	Ukupno
patrljak bronha	7 (41.18%)	10 (58.82%)	17 (100%)
patrljak bronha + medijastinum LN	1 (14.29%)	6 (85.71%)	7 (100%)
patrljak bronha + zid grudnog koša	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
plućni parenhim	10 (45.45%)	12 (54.55%)	22 (100%)
plućni parenhim + medijastinum LN	1 (20.00%)	4 (80.00%)	5 (100%)
medijastinum LN	2 (7.41%)	25 (92.59%)	27 (100%)
medijastinum LN + zid grudnog koša	1 (50.00%)	1 (50.00%)	2 (100%)
zid grudnog koša	20 (60.61%)	13 (39.39%)	33 (100%)
Ukupno	42 (36.84%)	72 (63.16%)	114 (100%)

LN – limfni nodusi



Grafikon 20. Zastupljenost operativnog lečenja lokalnog recidiva prema lokalizacijama (LN– limfni nodusi)

Testiranjem frekvencija primenjenih lečenja (operativno vs ostali tipovi) u odnosu na lokalizacije lokalnog recidiva, dobijena je statistički značajna razlika (Fisher Exact Test: $p < 0.001$). Naime, mogućnost operativnog zahvata je najveća u slučaju lokalnog recidiva izdvojenog u zidu grudnog koša (20/42 bolesnika, tj. 60.61%).

4.3.1.2. Patohistološki tip primarnog tumora

Mogućnost hirurškog lečenja lokalnog recidiva u zavisnosti od patohistološkog tipa primarnog tumora prikazana je u tabeli 65.

Tabela 65. Modaliteti lečenja lokalnog recidiva u zavisnosti od patohistološkog (PH) tipa primarnog tumora

PH tip primarnog tumora	Lečenje lokalnog recidiva		
	Operacija	Ostalo	Ukupno
Ca squamocellulare	32 (44.44%)	40 (55.56%)	72 (100%)
Ca squamomicrocellulare	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
AdenoCa	8 (22.86%)	27 (77.14%)	35 (100%)
Ca bronchioloalveolare	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
Large cell Ca	(0%)	4 (100%)	4 (100%)
Ca sarcomatoides	(0%)	1 (100%)	1 (100%)
Ukupno	42 (36.84%)	72 (63.16%)	114 (100%)

Od svih patohistoloških tipova primarnih tumora, jedino učestalosti skvamocelularnog i adenokarcinoma dopuštaju analizu kojom je dobijena statistički značajna razlika između njih (Pearson χ^2 test; $\chi^2_1=4.6886$; $p=0.030363$). Naime, skvamocelularni tip lokalnog recidiva je češće operabilan od adenokarcinoma.

4.3.1.3. Stadijum primarnog tumora

Mogućnost hirurškog lečenja lokalnog recidiva (vs drugi tipovi lečenja) u zavisnosti od stadijuma primarnog tumora prikazana je u tabeli 66.

Tabela 66. Modaliteti lečenja lokalnog recidiva u zavisnosti od stadijuma primarnog tumora

Stadijum primarnog tumora	Lečenje lokalnog recidiva		
	Operacija	Ostalo	Ukupno
I	15 (62.50%)	9 (37.50%)	24 (100%)
II	15 (39.47%)	23 (60.53%)	38 (100%)
III	11 (23.40%)	36 (76.60%)	47 (100%)
IV	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
Bez podataka	(0%)	4 (100%)	4 (100%)
Ukupno	42 (36.84%)	72 (63.16%)	114 (100%)

Zbog malog broja bolesnika u stadijumu IV, iz statističke analize izostavljena je ova podgrupa. Postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti pojedinih stadijuma bolesti u grupama operisanih i neoperisanih bolesnika (Pearson χ^2 test; $\chi^2_2=10.434$; $p=5.423 \cdot 10^{-3}$). Naime, najveći broj operisanih bolesnika je iz podgrupe sa stadijumom I primarnog tumora, dok su bolesnici u stadijumu II i III uglavnom tretirani drugim modalitetima lečenja.

4.3.1.4. Vrste operacija primarnog tumora

U daljem istraživanju ispitana je mogućnost operativnog lečenja lokalnog recidiva u zavisnosti od tipa primarne operacije. U tabeli 67 data je zastupljenost pojedinih podgrupa primarnih operacija u grupama operisanih i neoperisanih bolesnika sa lokalnim recidivom.

Tabela 67. Modaliteti lečenja lokalnog recidiva u zavisnosti od tipa primarne operacije

Vrsta operacije primarnog tumora	Lečenje lokalnog recidiva		
	Operacija	Ostalo	Ukupno
poštedna	4 (40.00%)	6 (60.00%)	10 (100%)
lobektomija ili bilobektomija	23 (44.23%)	29 (55.77%)	52 (100%)
ekstenzivna	4 (16.00%)	21 (84.00%)	25 (100%)
poštedna sa resekcijom zida	(0%)	4 (100%)	4 (100%)
lobekt./ bilobekt. sa resekcijom zida	10 (55.56%)	8 (44.44%)	18 (100%)
ekstenzivna sa resekcijom zida	1 (20.00%)	4 (80.00%)	5 (100%)
Ukupno	42 (36.84%)	72 (63.16%)	114 (100%)

Zbog velike učestalosti podgrupa malih obima (tabela 67), radi adekvatne statističke analize, tipovi operacija primarnog tumora svrstani su u dve kategorije:

- standardne operacije: lobektomija i bilobektomija sa resekcijom zida/bez nje i
- ostale operacije: poštedne i ekstenzivne (mogućnost pojave lokalnog recidiva veća nego kod standardnih zbog podstažiranja/prestažiranja).

Distribucija modaliteta lečenja lokalnog recidiva u ove dve kategorije data je u tabeli 68.

Tabela 68. Modaliteti lečenja lokalnog recidiva po kategorijama primarnih operacija

Operacije primarnog tumora - kategorije	Lečenje lokalnog recidiva		
	Operacija	Ostalo	Ukupno
Standardne	33 (47.14%)	37 (52.86%)	70 (100%)
Ostale	9 (20.45%)	35 (79.55%)	44 (100%)
Ukupno	42 (36.84%)	72 (63.16%)	114 (100%)

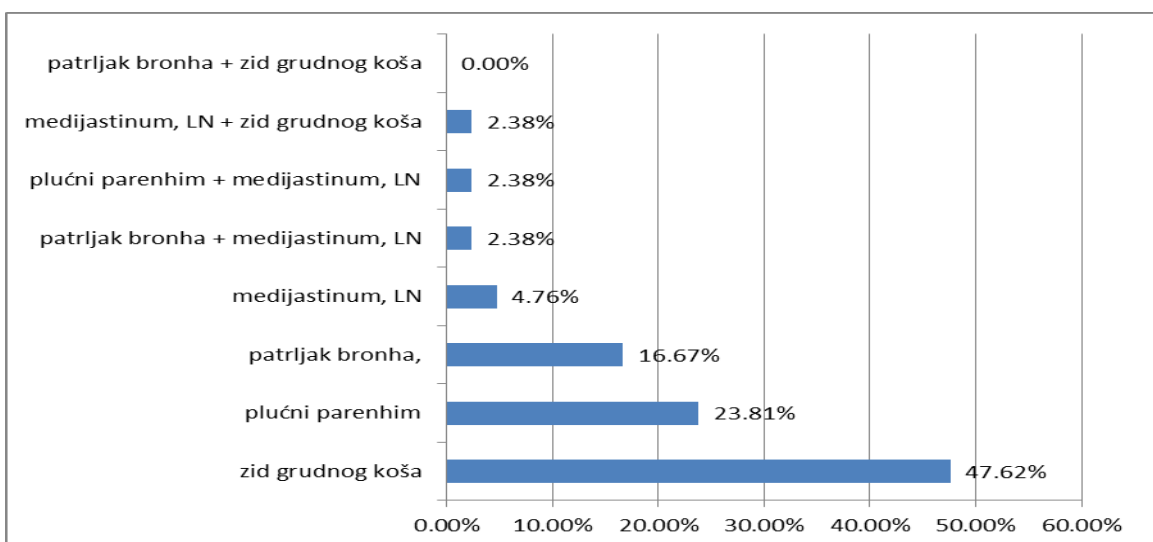
Analizom nakon grupisanja tipova operacija, pokazano je da je mogućnost hiruškog lečenja lokalnog recidiva statistički značajno učestalija kod standardnih u odnosu na ostale tipove operacija primarnog tumora (Pearson χ^2 test; $\chi^2_1=4.032747$; $p= 0.044625$).

4.3.2. NAJMANJA MOGUĆNOST OPERATIVNOG LEČENJA LOKALNOG RECIDIVA PO LOKALIZACIJAMA

U tabeli 69 i grafikonu 21 prikazana je distribucija operativnog lečenja lokalnog recidiva u uzorku prema njegovoj lokalizaciji.

Tabela 69. Distribucija operativnog lečenja lokalnog recidiva prema njegovoj lokalizaciji

Lokalizacije lokalnog recidiva	N (%)
patrljak bronha	7 (16.67%)
patrljak bronha + medijastinum LN	1 (2.38%)
patrljak bronha + zid grudnog koša	0 (0%)
plućni parenhim	10 (23.81%)
plućni parenhim + medijastinum LN	1 (2.38%)
medijastinum LN	2 (4.76%)
medijastinum LN + zid grudnog koša	1 (2.38%)
zid grudnog koša	20 (47.62%)
Ukupno	42 (100%)



Grafikon 21. Distribucija operativnog lečenja lokalnog recidiva prema njegovoj lokalizaciji (LN – limfni nodusi)

Najmanja mogućnost operativnog lečenja lokalnog recidiva bila je u slučaju njegove lokalizacije u LN medijastinuma i patrljku bronha.

4.3.3. VRSTE OPERATIVNIH ZAHVATA KOD LOKALNOG RECIDIVA

Mogućnosti hirurškog lečenja, odnosno vrste operativnih zahvata kod lokalnog recidiva, prikazane su u tabeli 70.

Tabela 70 – Vrste operativnih zahvata kod lokalnog recidiva

Vrsta operacije kod lokalnog recidiva	N (%)
<i>Sa operacijom</i>	42 (36.84%)
atipična resekcija	2 (1.75%)
lobektomija	2 (1.75%)
bilobektomija	1 (0.88%)
pneumonektomija	8 (7.02%)
intraperikardijalna pneumonektomija	5 (4.39%)
atipična resekcija sa resekcijom zida g. koša	2 (1.75%)
resekcija zida g. koša, rebara	17 (14.91%)
limfadenektomija	1 (0.88%)
ekstirpacija tumora zida g. koša	2 (1.75%)
segmentna resekcija + limfadenektomija	1 (0.88%)
pneumonektomija + limfadenektomija	1 (0.88%)
<i>Bez operacije</i>	72 (63.16%)
Ukupno	114 (100%)

Iz tabele 70 vidi se da je najčešći tip operacije kod lokalnog recidiva bila resekcija zida odnosno rebara (17/114, tj. 14.91% odnosno 17/42, tj. 40.48%).

4.3.4. POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE NAKON OPERACIJE LOKALNOG RECIDIVA

Postoperativne komplikacije nakon operacije lokalnog recidiva date su u tabeli 71.

Tabela 71 – Postoperativne komplikacije nakon operacije lokalnog recidiva

Postoperativne komplikacije	N (%)
<i>Bez komplikacija</i>	111 (97.37%)
<i>Sa komplikacijama</i>	2 (1.76%)
empijem	1 (0.88%)
hronični bol	1 (0.88%)
<i>Bez podataka</i>	1 (0.88%)
Ukupno	114 (100%)

Kao što se vidi, postoperativne komplikacije u vidu pojedinačnog empijema i hroničnog bola registrovane su kod samo 2 bolesnika.

4.3.5. TERAPIJA NAKON OPERATIVNOG ZAHVATA KOD LOKALNOG RECIDIVA

Modaliteti postoperativnih terapijskih procedura kod lokalnih recidiva, sprovedeni na osnovu konzilijarne odluke, prikazani su u tabeli 72.

Tabela 72. Postoperativna terapija kod lokalnog recidiva

Terapija kod operisanih lokalnih recidiva	Operisani
<i>Bez terapije (samo praćenje)</i>	14 (33.33%)
<i>Sa terapijom</i>	27 (64.29%)
HT	20 (47.62%)
zračenje zida g. koša i medijastinuma	1 (2.38%)
zračenje zida g. koša	2 (4.76%)
zračenje medijastinuma	1 (2.38%)
kombinovana HT i RT zida g. koša	1 (2.38%)
kombinovana HT i RT medijastinuma	2 (4.76%)
<i>Bez podataka</i>	1 (2.38%)
Ukupno	42 (100%)

HT – hemioterapija, RT – radioterapija

Iz tabele 72 vidi se da je kod ukupno 27 (64.29%) bolesnika primenjena postoperativna terapija, i to najčešće hemioterapija (kod 20 bolesnika, 47.62%).

5. DISKUSIJA

Epidemiološki podaci u našoj studiji koji se tiču polne raspodele, uticaja urbane sredine i pušačkih navika na pojavu karcinoma pluća i kasnije lokalnog recidiva, u delimičnoj su korelaciji sa studijama koje su objavili Harpole i saradnici, Goodgame i saradnici, Kawashima i saradnici i drugi autori.¹²⁸⁻¹³³ Procentualna zastupljenost ženskog pola u našoj studiji je nešto manja (21.9%) nego u većini navedenih studija, ali ipak u okvirima zvanične svetske statistike. Uticaj urbane sredine, stresa i zagađenja neosporno je bitan faktor za nastanak karcinoma pluća, a u našoj studiji bolesnici su uglavnom iz gradskih sredina (79%). Mnoge studije su pokazale da je pušenje glavni faktor rizika za nastanak karcinoma pluća,¹³⁴⁻¹⁴⁰ a kao bitan faktor ističe se i genetska predispozicija.¹⁴¹ U našoj grupi bolesnika bilo je 93% pušača, dok je pozitivnu porodičnu anamnezu imalo 11.40% bolesnika, što je značajno manje nego u studiji Coté i sar. (51%).¹⁴¹ Profesionalna ekspozicija (boje, lakovi, azbest..) kao faktor rizika javljala se u 6.1% bolesnika, dok je u radovima Parkin-a i Rushton-a taj procenat veći (21% kod muškaraca i 4% kod žena).^{142, 143}

Klinički, većina primarnih tumora je bila u T2 stadijumu (55/114 bolesnika, 48.2%), potom u T3 stadijumu (39/114, 34.2%), T1 (14/114, 12.3%) i T4 (5/114, 4.4%), dok jedan bolesnik nije imao definisan T status. Najviše bolesnika je imalo klinički N0 status na regionalnim limfnim čvorovima (72/114, 63.2%), zatim N2 (29/114, 25.4%), N1 (11/114, 9.6%) i N3 status (2/114, 1.8%). Jedan bolesnik, od ukupno 114, imao je inicijalno solitarnu metastazu u CNS-u (M1), koja je operativno zbrinuta na samom početku lečenja. Iz ovih rezultata proistekli su i nalazi kliničkih stadijuma. U inicijalnom, I kliničkom stadijumu bolesti, bilo je najviše bolesnika - 46 (40.4%), od čega 10 (8.8%) u Ia, a 36 (31.6%) u Ib. Zatim sledi III klinički stadijum sa ukupno 34 bolesnika (29.8%), od čega 28 (24.6%) u IIIa, a 6 (5.3%) u IIIb. U II kliničkom stadijumu bila su 32 bolesnika (28.1%), od čega 2 (1.8%) u IIa, a 30 (26.3%) u IIb. U kliničkom stadijumu IV bio je 1 bolesnik (0.9%), kome je u inicijalnom pristupu urađena metastazektomija u CNS-u.

U našoj grupi od 114 bolesnika, prosečna patohistološka veličina primarnog tumora bila je 50mm (od 10 do 190mm). Najčešći patohistološki tip tumora bio je

skvamocelularni (72/114, 63.2% bolesnika), a zatim adenokarcinom (35/114, 30.7% bolesnika). Preko polovine primarnih tumora bili su PH gradusa 2.

Poređenjem kliničkih i patohistoloških karakteristika primarnog tumora dobijena je statistički značajna razlika u odnosu na veličinu (parametar T) i limfonodalni status (parametar N) primarnog tumora. U našem uzorku, saglasnost između kliničkog i patohistološkog stažiranja postignuta je kod 75.4% (86/114) bolesnika za parametar T, odnosno 58.8% (67/114) bolesnika za parametar N. Preostali bolesnici su uglavnom bili klinički podstažirani (19.3% bolesnika za T, odnosno 28.1% bolesnika za N parametar). U dostupnim literaturnim podacima najviši nivo saglasnosti kliničkog i patohistološkog stažiranja kreće se od 81.6-85% za T parametar, a od 51.4-83% za N parametar.¹⁴⁴⁻¹⁴⁹ Dobijena saglasnost u našem uzorku veća je nego u istraživanju Gdeedo i sar.¹⁴⁸ gde je pravilno stažirano 54.1% bolesnika kada je reč o veličini tumora, odnosno 35.1% bolesnika kada je reč o limfonodalnom statusu, dok su ostali bolesnici uglavnom bili klinički prestažirani. Osim toga, statistička analiza je pokazala značajnu razliku između kliničkog i stadijuma primarnog tumora nakon PH verifikacije. Saglasnost je postignuta kod 60/114 tj. 52.6% bolesnika, dok je 36.8% bolesnika bilo klinički podstažirano, a 6.1% prestažirano.

Primarno lečenje naših bolesnika je u 84% (96/114) slučajeva bilo hirurško, sa postignutom makroskopskom resekcijom u zdravo (R1) kod svih bolesnika. Preostali bolesnici su neoadjuvantno lečeni (najčešće hemioterapijom). Postoperativno, 79.8% (91/114) bolesnika imalo je neki vid terapije (hemio, radio ili kombinovanu terapiju). Od ukupno 114 bolesnika, komplikacije su se javile kod 11 (9.6%) i to izolovano u vidu empijema, fistule, hemotoraksa i atelektaze pluća sa pneumonijom. U radu koji su objavili Busch i sar. plućne komplikacije su se javile kod 39% bolesnika nakon torakotomije zbog karcinoma pluća. Podaci iz literature pokazuju da neoadjuvantna terapija i stanje bolesnika pre operacije povećavaju stopu komplikacija.¹⁵⁰ Pol, stadijum bolesti i patohistološki nalaz nemaju uticaja na pojavu plućnih komplikacija.¹⁵¹

Sawyer i sar. ispitivali su faktore koji utiču na ukupno preživljavanje, vreme do pojave lokalnog recidiva i udaljenih metastaza. Pozitivan bronhoskopski nalaz, veći broj disekovanih N1 čvorova i manji T povezani su sa boljim ishodom bolesti.¹⁵² Medijana vremena do pojave lokalnog recidiva u našoj studiji iznosila je 13 meseci, nezavisno od stadijuma bolesti. U kliničkoj studiji Goodgamea i sar. recidiv se pojavio nakon

prosečno 20 meseci od inicijalne operacije nesitnoćelijskog karcinoma stadijuma I¹⁵³, dok je vreme do pojave lokoregionalnog recidiva oko 20 meseci u radu Fujimotoa i sar.¹⁵⁴. I u drugim studijama vreme do pojave recidiva je približno isto.^{129, 130, 155}

Kod svih naših bolesnika recidiv se javio u prve 4 godine od primarnog lečenja, najčešće unutar dve godine od operacije. Kao najčešće izolovano mesto pojave lokalnog recidiva u našoj studiji bio je zid grudnog koša (oko 30%), što je u radu Janga i sar. dovedeno u korelaciju sa većim T stadijumom primarnog tumora.¹⁵⁶ U podacima dostupnim u literaturi, većina autora¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ kao najčešće mesto lokalnog recidiva navodi medijastinalne limfne noduse koji su, prema Jangu i sar. povezani sa većim N stadijumom primarnog tumora. Kod Osakija i sar. najčešće mesto lokalnog recidiva jeste parenhim pluća, a na drugom mestu su medijastinalni limfni čvorovi.¹⁵⁹

Kod bolesnika u našoj studiji sa potpunim podacima, PH nalaz recidiva bio je u saglasnosti sa PH primarnog tumora u 97% slučajeva. Najčešće je bio zastupljen skvamocelularni karcinom (46%) umereno diferentovanog gradusa (38%).

Većina recidiva se detektuje tek nakon pojave simptoma ili nakon pojave senke na Rtg-u pluća, stoga je u dijagnostici recidiva na patrljku bronha najvažnija bronhoskopija.¹⁶⁰ U našoj studiji, u patohistološkom dokazivanju recidiva najviše korišćena metoda je bronhoskopija praćena biopsijom, dok je nalaz CT grudnog koša bio pozitivan kod svih kod kojih je rađen. EBUS-TBNA je senzitivna metoda u dijagnostici recidiva (peribronhijalnih parenhimskih lezija u plućima i medijastinalne limfadenopatije), koja kod nas još uvek nije u široj upotrebi.¹⁶¹

Kod 36.8% (42/114) bolesnika sa recidivom bilo je moguće primeniti operativno lečenje, a najčešći tipovi operacija, s obzirom na najčešće mesto javljanja recidiva, bile su resekcija zida grudnog koša (oko 41% bolesnika) i različite vrste pneumonektomija (33.3%). Limfadenektomija je rađena kod 52.4% bolesnika, i to samo u jednom slučaju sistemska, a u svim ostalim selektivna. Kod inoperabilnih bolesnika (63.2%) primenjen je neki vid specifičnog onkološkog lečenja. Najčešće je to bila hemioterapija (33.3% bolesnika), zatim radioterapija (13.2%) ili kombinovana hemio i radioterapija (4.4%). Simptomatsko lečenje je imalo 12.3% bolesnika. Komplikacije su se javile kod samo dva bolesnika, i to u vidu empijema kod jednog i hroničnog bola kod drugog. U studiji Zimmermanna i saradnika približno 1-2% svih recidiva karcinoma pluća tretirano je kurativnom reoperacijom sa lošim rezultatima.¹⁶² U radu Sugimurae i sar. operativno

lečenje lokalnog recidiva bilo je moguće kod približno 6% bolesnika.¹⁶³ Razlika u procentu operativno tretiranih bolesnika u našoj grupi i kod ostalih autora rezultat je najpre lokalizacije lokalnog recidiva, tj. dostupnosti (zid grudnog koša).

U našem istraživanju posebno su ispitivani prognostički faktori u vezi sa lokalnim recidivom, i to: vreme do pojave recidiva, njegove patohistološke karakteristike (tip, gradus, stadijum, veličina tumora i limfonodalni status), tip primarne operacije, tip resekcije, kao i vid postoperativne terapije nakon primarne operacije.

Obradom rezultata nije pokazana statistički značajna razlika u učestalosti i vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na patohistološki tip tumora pluća (kategorije skvamo i adeno karcinoma), što je u saglasnosti sa podacima iz radova Martinija i sar.^{164, 165} Jang i saradnici, sa druge strane, pokazali su veću incidencu recidiva u grupi skvamocelularnih u odnosu na grupu adenokarcinoma (21% naspram 17%).¹⁵⁶

Testiranjem učestalosti i vremena do pojave lokalnog recidiva u odnosu na PH gradus primarnog tumora nije pokazana statistički značajna razlika u učestalosti pojave lokalnog recidiva po godinama (tokom 4 godine), ali jeste u vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na kategorije PH gradusa primarnog tumora. Najveći broj primarnih tumora je PH gradusa 2 (umereno diferentovani, oko 53%), gradus 1 (dobro) i 3 (slabo diferentovani) ravnomerno su zastupljeni u uzorku, a samo 2 bolesnika su sa primarnim tumorom gradusa 4 (nediferentovani). Bolesnici sa PH gradusom 4 imali su statistički značajno kraće vreme do pojave lokalnog recidiva u odnosu na bolesnike sa PH gradusom 2, ali dobijeni rezultat treba prihvatiti sa rezervom zbog malog obima grupe sa PH gradusom 4 (N=2). U traženoj literaturi nisu pronađeni radovi koji su se odnosili na uticaj PH gradusa na učestalost i vreme do pojave lokalnog recidiva. U istraživanju Subotića i sar. zbog oprečnih podataka o PH gradusu u grupama bolesnika sa recidivom i bez njega (respektivno 30% vs. 21% slabo diferentovanih tumora i 20% vs. 15.9% dobro diferentovanih tumora, a najčešći gradus 2 u obe grupe), nije bilo moguće objasniti uticaj PH gradusa na pojavu recidiva.¹⁶⁶

Većina primarnih tumora u našem uzorku bolesnika bili su u IIb (29%) i IIIa (27%) stadijumu bolesti. Ukupno 15% primarnih tumora bili su uslovno inoperabilni (stadijum IIIb i IV) i zahtevali su neoadjuvantno lečenje. Vreme do pojave lokalnog recidiva je bilo progresivno kraće sa porastom stadijuma primarnog tumora (medijana

za I stadijum 20.5 meseci, medijana za IV stadijum 7 meseci). Pokazana je statistički značajna razlika u incidenci javljanja lokalnog recidiva tokom prve 2 godine od operacije u odnosu na stadijum primarnog tumora (Fisher Exact Test), ali se testiranjem po parovima kategorija stadijuma tumora, zbog malog broja bolesnika koji je opserviran, nije moglo sa sigurnošću zaključiti kod kog stadijuma primarnog tumora je bila učestalija pojava lokalnog recidiva. Sa druge strane, statistički je pokazano da bolesnici sa primarnim tumorom u stadijumu I značajno kasnije dobijaju lokalni recidiv u odnosu na bolesnike sa stadijumom II i III primarne bolesti. Ipak, ovaj podatak treba prihvatiti sa rezervom zbog veoma malog obima grupe bolesnika sa stadijumom IV bolesti (N=1). Testiranjem razlika u incidenci i vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na grupe uslovno operabilnih (stadijumi I+II+IIIa) i uslovno neoperabilnih bolesnika koji su morali proći neoadjuvantnu terapiju (stadijumi IIIb+IV) pokazano je statistički značajno češće javljanje recidiva u drugoj grupi bolesnika tokom prve godine od primarne operacije (71% u odnosu na 43% bolesnika), a duže vreme do pojave lokalnog recidiva kod uslovno operabilnih bolesnika (medijana 13 meseci u odnosu na 8 meseci kod grupe sa IIIb+IV stadijumom bolesti). Kim i saradnici ¹⁶⁷ pokazali su da je incidenca javljanja recidiva niža kod bolesnika sa Ia stadijumom primarnog tumora u odnosu na stadijume Ib, II i IIIa, te da je stadijum primarnog tumora jedini faktor od značaja za prognozu bolesnika. Slični podaci dobijeni su i u drugim studijama.^{131, 149, 154, 160, 165, 167-169}

Koike i sar. ¹⁷⁰ navode da je veličina tumora nezavisan postoperativni prognostički faktor za bolesnike u kliničkom stadijumu I. Naše istraživanje je pokazalo statistički značajnu razliku u vremenu do pojave i incidenci javljanja lokalnog recidiva u odnosu na PH veličinu tumora, odnosno da je sa porastom PH veličine tumora medijana vremena do pojave recidiva kraća, a učestalost javljanja recidiva veća. Analizom kategorija veličine primarnog tumora, češća pojava recidiva u 1. godini nakon operacije zabeležena je kod bolesnika sa tumorom većim od 70mm u odnosu na grupu bolesnika sa veličinom tumora ispod 30mm. Tako su u 13. mesecu od operacije primarnog tumora lokalni recidiv imali svi bolesnici sa primarnim tumorom većim od 70mm (medijana 9 meseci), a od bolesnika sa primarnim tumorom do 30mm njih 31% (medijana 17 meseci). Isto je potvrđeno i poređenjem grupa tumora manjih od 30mm i onih od 31 do 70mm veličine u 2. godini od operacije primarnog tumora. U više radova veličina

tumora se pominje kao značajan, ako ne i jedini prognostički faktor za pojavu relapsa bolesti.^{155, 164, 166, 171} Neki autori ukazuju da je za svaki centimetar porasta veličine tumora, rizik za progresiju bolesti u II ili III stadijum 3 puta veći.¹⁷² Drugi udvostručuju rizik za prisustvo okultnih medijastinalnih metastaza (N2) pri porastu veličine tumora sa manjeg od 1cm na preko 2cm veličine.¹⁷³ Subotić i sar. potvrdili su češću zahvaćenost medijastinalnih limfnih nodusa kod većih tumora u odnosu na tumore manjeg dijametra (40.6% vs. 22.2%).¹⁶⁶

Kada je reč o limfonodalnom statusu, pokazana je statistički značajna razlika u vremenu do pojave lokalnog recidiva, kao i incidenci lokalnog recidiva u 3. godini nakon primarnog hirurškog lečenja u odnosu na kategorije limfonodalnog statusa (PH N0, N1 i N2). Testiranjem se nije moglo zaključiti koja od kategorija je više opterećena pojavom recidiva. Do 20. meseca nakon operacije primarnog tumora svi bolesnici sa PH N1 i N2 statusom imali su lokalni recidiv bolesti (medijana 12 meseci), a od bolesnika sa PH N0 njih 38% (medijana 13 meseci). Nekoliko autora pokazalo je bolje preživljavanje kod onih bolesnika kod kojih tumor nije prelazio 3cm i kod kojih je bio zahvaćen jedan limfni čvor (N1 stadijum)¹⁶⁴ ili nijedan (N0 stadijum).^{155, 171}

U našem istraživanju analizirana je razlika u vremenu do pojave i učestalosti lokalnih recidiva kod bolesnika sa različitim PH tipom primarnog tumora, a koji su bili u istom stadijumu bolesti. Pri tom, testiranje je vršeno za period od 4 godine (jer su se za to vreme javili svi recidivi), samo za grupe skvamo- i adenokarcinoma (zbog malih frekvenci drugih PH tipova tumora) i nije bilo moguće za stadijum IV jer nije bilo bolesnika sa adenokarcinomom u ovom stadijumu bolesti. Potom je isto testiranje izvršeno za bolesnike sa istim PH tipom primarnog tumora koji su bili u različitim stadijumima bolesti, a za koje su postojali svi potrebni podaci. Nije pokazana statistički značajna razlika za navedene parametre između bolesnika sa skvamo- i adenokarcinomom u istom stadijumu bolesti. Takođe, nije pokazana statistički značajna razlika u vremenu do pojave i incidenci relapsa bolesti kod bolesnika sa adenokarcinomima u različitim stadijumima bolesti. Sa druge strane, u grupi bolesnika sa skvamocelularnim karcinomom pokazano je statistički značajno duže vreme do pojave lokalnog recidiva u ranijim stadijumima bolesti (I vs. II vs. III stadijum). Tako je medijana vremena do pojave recidiva u I stadijumu 21 mesec, u II 13 meseci, a u III 10 meseci. U dostupnoj literaturi nisu nađeni podaci o vremenu do pojave i učestalosti

recidiva u odnosu na stadijume istog PH tipa, kao ni u odnosu na različite PH tipove istog stadijuma.

Iz didaktičkih razloga, svi operativni zahvati na primarnom tumoru podeljeni su u 6 tipova operacija. Kao posebna grupa analizirane su lobektomije i bilobektomije kao standardni operativni zahvati, svi zahvati manjeg obima svrstani su u poštodne operacije, a zahvati većeg obima u ekstenzivne operacije. Zbog najvećeg broja recidiva, posebno su izdvojene operacije sa resekcijom zida grudnog koša u tipove: poštodna operacija sa resekcijom zida, lobektomija ili bilobektomija sa resekcijom zida i ekstenzivna operacija sa resekcijom zida. U našoj grupi bolesnika najčešći tip operacije bila je lobektomija ili bilobektomija (46%). Ekstenzivniji hirurški zahvati od bilobektomije bili su izvedeni kod 22% bolesnika, a resekcije grudnog koša (uz poštodnu, standardnu ili ekstenzivnu operaciju) učinjene su kod 24% bolesnika. Analizom povezanosti pojave lokalnog recidiva po godinama sa tipom primarnog operativnog lečenja (6 tipova operativnih zahvata) nije pokazana veća učestalost recidiva bolesti kod pojedinih tipova operacija. Sa druge strane, dobijena je statistički značajna razlika u vremenu do pojave lokalnog recidiva u odnosu na tip operacije primarnog tumora. Bolesnici kod kojih je izvršena standardna operacija u smislu lobektomije ili bilobektomije imaju značajno duže vreme do pojave recidiva (medijana 14 meseci, 12-20 meseci) u odnosu na iste operacije, ali uz resekciju zida grudnog koša (medijana 9 meseci, 7-14 meseci), što se povezuje sa stadijumom bolesti u trenutku njenog dijagnostikovanja, ali i sa kvalitetom hiruškog rada. Većina literaturnih podataka odnosi se poređenje vremena do pojave recidiva i preživljavanja nakon lobektomija i pneumonektomija.^{164, 166, 174}

U trenutku operacije svi bolesnici su imali R1 tip resekcije. Nakon PH verifikacije, 80% bolesnika je imalo R0 resekciju, 15% R1 (za 5% bolesnika nije bilo podataka). Analizom povezanosti tipa resekcije sa pojavom recidiva bolesti nije pokazana statistički značajna razlika u učestalosti i vremenu do pojave lokalnog recidiva po godinama u odnosu na R0 i R1 resekciju. U radu Winda i saradnika nije pokazan uticaj mikroskopski zahvaćene ivice resekcije na bronhijalnom patrljku na pojavu lokalnog recidiva. Ovakvi slučajevi u najvećem broju bili su udruženi sa peribronhijalnim širenjem, to jest zahvaćenošću medijastinalnih limfnih nodusa, pa je to bio razlog relapsa bolesti.¹⁷⁵

Ustaljeno mišljenje je da medijastinalna disekcija kod primarnih operacija karcinoma pluća utiče na bolju prognozu, odnosno preživljavanje bolesnika, i javljanje lokalnog recidiva. Poštedne operacije koje ne uključuju medijastinalnu disekciju povezane su sa većom incidencom lokalnih recidiva, koja se u literaturnim podacima kreće do 50%.¹⁶⁵

U našoj grupi bolesnika selektivna limfadenektomija kod operacije primarnog tumora urađena je kod 96.5% (110/114) bolesnika (za 4 bolesnika nisu nađeni podaci). Patohistološkom analizom primarnog tumora, 37.7% (43/114) bolesnika bilo je u N0 stadijumu, 30.7% (35/114) je imalo metastaze u intrapulmonalnim i hilarnim limfnim nodusima (N1 stadijum), a kod 28.1% (32/114) potvrđene su metastaze u medijastinalnim limfnim nodusima (N2). Recidiv u limfnim nodusima javio se kod 36% (41/114) bolesnika u prve 3 godine od operacije primarnog tumora. Kako za 3 bolesnika nismo imali podatke o vremenu javljanja recidiva, dalja statistička analiza je obuhvatila uzorak od 38 bolesnika sa recidivom u limfnim nodusima. Medijana vremena do pojave lokalnog recidiva kod bolesnika bez limfonodalnih metastaza iznosila je 13 (>12) meseci, dok je u kategoriji bolesnika sa pozitivnim limfnim nodusima (N1+N2) ona bila 8 (7-14) meseci. Ipak, nije pokazana statistički značajna razlika u incidenci i vremenu do pojave lokalnog recidiva između grupa bolesnika sa (N1+N2) i bez (N0) metastaza u limfnim nodusima. Poređenjem grupa sa limfonodalnim metastazama (N1 i N2) nije dobijena statistički značajna razlika u incidenci i vremenu do pojave lokalnog recidiva. Medijana za N1 iznosila je 12 (>8) meseci, a za grupu N2 8 (7-14) meseci. U radu Subotića i sar.¹⁶⁶ veća učestalost recidiva je potvrđena kod bolesnika sa N1 u odnosu na bolesnike sa N0 stadijumom primarnog tumora (55.6% vs. 30%). U radu Leea i sar.¹⁷⁶ pokazano je da zahvaćenost limfnih nodusa predstavlja značajan faktor preživljavanja bolesnika operisanih od karcinoma pluća, što se indirektno može dovesti u vezu sa pojavom lokalnog recidiva.

Postoperativno, 80% bolesnika imalo je neki vid terapije (hemio, radio ili kombinovanu terapiju). Nije pokazana statistički značajna razlika u učestalosti i vremenu do pojave lokalnog recidiva u podgrupi bolesnika koji su primili bilo koji vid postoperativne onkološke terapije u odnosu na kategorije stadijuma I+II vs. IIIa vs. IIIb. U dostupnoj literaturi nisu nađeni podaci sa kojima bi mogli da se porede naši rezultati

u vezi sa uticajem postoperativne terapije nakon operacije primarnog tumora na pojavu recidiva.

U našem istraživanju posebno su analizirane mogućnosti lečenja lokalnog recidiva u odnosu na njegovu lokalizaciju, PH tip i stadijum primarnog tumora i vrste primarne operacije. Kao što je već pomenuto, kod 12.3% bolesnika bolest je bila uznapredovala, te je primenjena samo simptomatska terapija. Operativno lečenje je bilo moguće kod 36.8% bolesnika, a kod preostalih je primenjen neki drugi vid specifičnog onkološkog lečenja. Najviše bolesnika je imalo lokalni recidiv na zidu grudnog koša (29%, 33/114), koji je u 60.6% slučajeva tretiran hirurškom resekcijom. Recidiv u medijastinalnim limfnim nodusima javio se kod 23.7% (27/114) bolesnika i ovaj tip recidiva je u skoro svim slučajevima (92.6%) tretiran drugim modalitetom lečenja, dok je kod 2 bolesnika učinjena medijastinalna disekcija. Recidivi ograničeni na plućni parenhim javili su se kod 19.3% (22/114) bolesnika i u 45% slučajeva bili su operabilni, dok je kod 55% primenjen neki drugi vid lečenja. Recidivi na patrljku bronha koji su se javili kod 14.9% (17/114) bolesnika u većini slučajeva (58.8%) nisu tretirani hirurški. Testiranjem frekvencija primenjenih lečenja (operativno vs. drugi vidovi lečenja) u odnosu na lokalizaciju lokalnog recidiva (Fisher Exact Test: $p < 0.001$) pokazana je statistički značajna razlika, to jest mogućnost operativnog lečenja je najveća u slučaju recidiva ograničenog na zid grudnog koša. Takođe, dobijena je statistički značajna razlika u hirurškom lečenju recidiva u odnosu na PH tip primarnog tumora (skvamocelularni vs. adenokarcinom), gde je skvamocelularni tip pružao veću mogućnost hirurške resekcije recidiva (Pearson χ^2 test). Bolesnici sa primarnim tumorom u I stadijumu, a koji su dobili recidiv, bili su statistički značajno češće operisani (62.5%) u odnosu na bolesnike u II i III stadijumu, koji su uglavnom tretirani drugim modalitetom lečenja (Pearson χ^2 test). Radi ispitivanja mogućnosti operativnog lečenja lokalnog recidiva u zavisnosti od tipa operacije primarnog tumora, a zbog malih obima ispitivanih grupa operacija, tipovi operativnih zahvata na primarnim tumorima svrstani su u dve kategorije. Standardnim operacijama obuhvaćene su lobektomije i bilobektomije sa resekcijom zida grudnog koša ili bez nje, a pod „ostale“ svrstane su poštedne i ekstenzivne operacije kod kojih je, zbog veće šanse za podstažiranjem ili prestažiranjem, i mogućnost pojave recidiva veća nego kod standardnih. Daljom analizom (Pearson χ^2 test) pokazano je da je mogućnost hirurškog lečenja lokalnog

recidiva statistički značajno veća kod učinjenih standardnih operativnih zahvata na primarnim tumorima. Pored ovoga, ispitivanje je vršeno i u pravcu najmanje mogućnosti operativnog lečenja lokalnog recidiva u zavisnosti od njegove lokalizacije, čime je pokazano da je hirurško lečenje retko bilo moguće kod recidiva u medijastinalnim limfnim nodusima i na patrljku bronha, što je u saglasnosti sa dostupnim literaturnim podacima.¹⁶⁰

Dakle, kod 42/114 bolesnika operativno lečenje lokalnog recidiva je bilo moguće i zavisilo je od lokalizacije recidiva, PH tipa i stadijuma primarnog tumora, kao i tipa operacije primarnog tumora. Mogućnost operativnog lečenja je najveća u slučaju recidiva ograničenog na zid grudnog koša, sa primarnim tumorom ne većim od 3cm, nezahvaćenim medijastinalnim limfnim nodusima, skvamocelularnog PH tipa, tretiranim lobektomijom ili bilobektomijom, sa resekcijom zida grudnog koša ili bez nje. Od svih bolesnika hirurški tretiranih zbog lokalnog recidiva (N=42), samo kod 2 javile su se komplikacije u vidu empijema ili hroničnog bola. Postoperativno, trećina bolesnika je bila na režimu redovnih kontrola, dok su preostali imali neki vid adjuvantne terapije, i to skoro polovina njih primila je hemioterapiju po standardnim protokolima lečenja za dati stadijum bolesti.

U našem istraživanju nije bilo moguće odrediti preživljavanje nakon relapsa bolesti jer je veliki broj bolesnika izgubljen iz praćenja.

6. ZAKLJUČAK

U našoj naučnoj studiji koja je obuhvatila 114 bolesnika lečenih od nesitnoćelijskog karcinoma pluća u periodu od 2002. do 2010. godine, a u skladu sa ciljevima istraživanja, izveli smo sledeće zaključke:

1. Svi lokalni recidivi nesitnoćelijskog karcinoma pluća javili su se unutar 4 godine od operacije primarnog tumora, sa medijanom od 13 meseci. Najčešća lokalizacija recidiva bio je zid grudnog koša. Najzastupljniji patohistološki tip je bio skvamocelularni karcinom umereno diferentovanog gradusa.
2. U odnosu na prognostičke faktore, u našoj grupi bolesnika:
 - a. nije pokazana statistički značajna razlika u učestalosti i vremenu do pojave recidiva u odnosu na patohistološki tip primarnog tumora;
 - b. pokazana je statistički značajna razlika u vremenu do pojave lokalnog recidiva, a u odnosu na patohistološki gradus primarnog tumora (Log-Rank test: $p=0.0333$);
 - c. u odnosu na stadijum primarnog tumora postoji statistički značajna razlika u vremenu do pojave lokalnog recidiva (Log-Rank test: $p=2.02 \times 10^{-4}$), kao i u učestalosti pojave recidiva tokom prve dve godine od operacije primarnog tumora (Fisher Exact Test: $p=0.0454$, $p=0.02909$, respektivno);
 - d. postoji statistički značajna razlika u vremenu do pojave (Log-Rank test: $p=5.4 \times 10^{-4}$) i incidenci javljanja lokalnog recidiva u 1. i 2. godini (Wilcoxon rank sum test with continuity correction: $p=2.6 \times 10^{-4}$, $p=1.23 \times 10^{-3}$, respektivno) u odnosu na patohistološku veličinu tumora kao nezavistan prognostički parametar;
 - e. pokazana je statistički značajna razlika u vremenu do pojave lokalnog recidiva (Log-Rank test: $p=0.035$), kao i incidenci javljanja lokalnog recidiva u 3. godini nakon primarnog hirurškog lečenja (Fisher Exact Test: $p=0.03497$) u odnosu na kategorije limfonodalnog statusa (patohistološki stadijumi N0, N1 i N2);
 - f. pokazano je statistički značajno duže vreme do pojave lokalnog recidiva u ranijim stadijumima bolesti (I vs. II vs. III stadijum) u grupi bolesnika sa skvamocelularnim karcinomom (Log-Rank test: $p=2.14 \times 10^{-3}$);
 - g. u odnosu na tip primarne operacije nije pokazana statistički značajna razlika u učestalosti, ali jeste u vremenu do pojave lokalnog recidiva (Log-Rank test: $p=6.56 \times 10^{-3}$): značajno duže vreme do pojave recidiva zabeleženo je u grupi

- bolesnika kod kojih su učinjene lobektomije ili bilobektomije u odnosu na iste operacije ali uz resekciju zida grudnog koša, što se povezuje sa stadijumom bolesti u trenutku njenog dijagnostikovanja, ali i sa kvalitetom hiruškog rada;
- h. nije pokazana statistički značajna razlika u učestalosti i vremenu do pojave lokalnog recidiva po godinama u odnosu na R0 i R1 resekciju;
- i. nije pokazana statistički značajna razlika u učestalosti i vremenu do pojave lokalnog recidiva između bolesnika različitih stadijuma bolesti, a koji su nakon operacije primarnog tumora imali hemioterapiju i/ili radioterapiju (80%) i onih bez postoperativne onkološke terapije.
3. Hirurško lečenje je bilo moguće kod 36.84% bolesnika.
 4. Ispitivanjem parametara od značaja za operabilnost bolesnika sa recidivom pokazano je da je mogućnost operativnog lečenja najveća u slučaju recidiva ograničenog na zid grudnog koša, ako je primarni tumor manji od 3cm, sa nezahvaćenim medijastinalnim limfnim nodusima, skvamocelularnog patohistološkog tipa, i ukoliko je primarna operacija podrazumevala lobektomiju ili bilobektomiju, sa resekcijom zida grudnog koša ili bez nje.
 5. Poređenjem kliničkih i patohistoloških karakteristika primarnog tumora dobijena je statistički značajna razlika za parametre T i N iz TNM klasifikacije (Wilcoxon rank sum test with continuity correction: $p=8.31 \times 10^{-4}$, $p=6.296 \times 10^{-3}$, respektivno), kao i za stadijum bolesti (Wilcoxon rank sum test with continuity correction: $p=2.37 \times 10^{-6}$), što govori u prilog ograničene senzitivnosti kompjuterizovane tomografije.
 6. Naš predlog za buduća naučna istraživanja bi se odnosio na uvođenje pozitron emisione tomografije, ultrazvučne bronhoskopije i endoskopske medijastinoskopije kod indikovane grupe bolesnika, kod kojih su kompjuterizovana tomografija i ostale dijagnostičke procedure ograničene senzitivnosti. Česte kontrole nakon sprovedenog primarnog onkološkog lečenja u toku prve dve godine, već navedenim imaging metodama, omogućavaju raniju detekciju lokalnih recidiva i u određenim slučajevima pružaju mogućnost naknadnog lečenja.

7. LITERATURA

1. Shields T, LoCicero III J, Ponn R. General thoracic surgery, fifth edition. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania, 1999;1:17-29.
2. Popović S. Embriologija čoveka. Respiratorni sistem. Dečije novine, 1990:167.
3. Moore KL, Persaud TVN. The respiratory system .The developing human. Clinically oriented embryology. WB Saunders Company, Philadelphia,1998:257.
4. Jaković R, Stanić V, Čemerikić-Martinović V. Embrionalni razvoj pluća. Tumori pluća. Jugoslovenska knjiga, 2000, 9-14.
5. Bucher U, Reid LM. Development of the intrasegmental bronchial tree:the pattern of branching and development of cartilage at various stages of intrauterine life. Thorax, 1961;16:207.
6. Sweeney LJ. Respiratory system. Basic concepts in embryology. The MC Graw-Hill, New York, 1998:311.
7. Sorokin SP, Hoyt RF, Shaffer MJ. Ontogeny of neuroepithelial bodies: correlations with mitogenesis and innervation. Microsc Res Tech, 1997; 37:43.
8. Hoyt RF, Sorokin SP, McDowell EM, McNelly NA. Neuroepithelial bodies and growth of the airway epithelium in developing hamster lung. Anat Rec, 1993;236:15.
9. Khor A, Gray ME, Singh G, Stahlman MT. Oncogeny of Clara cell-specific protein and its mRNA: their association with neuroepithelial bodies in human fetal lung and bronchopulmonary dysplasia. J Histochem Cytochem, 1996;44:1429.
10. Boyden EA. The mode of origin of pulmonary acini and respiratory bronchioles in the fetal lung. Am J Anat, 1974;141:317.
11. Endo H, Oka T. An immunohistochemical study of bronchial cells producing surfactant protein A in the developing human fetal lung. Early Human Develop, 1991;25:149.
12. Sadler TW. Respiratory system. Langmans medical embryology, sixth ed. Williams and Wilkins,Baltimore, 1990:228.

13. Behrman RE, Kleigman RM, Arvin AM. Nelson textbook of pediatrics, fifteenth ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 1996:10.
14. Thurlbeck WM, Churg AM, Kuhn C. Normal anatomy and histology. Pathology of the lung, second ed. Thieme, New York, 1995:11.
15. Shiratori M, Oshika E, Ung LP. Keratinocyte growth factor and embryonic rat lung morphogenesis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1996; 15: 328.
16. Hodson WA, Loosli CG, Hung KS. Development of the lung. *Lung Biology in Health and Disease*. Marcel Dekker, New York, 1977; 16:269.
17. Tos M. Development of the mucous glands in the human main bronchus. *Anat Anz*, 1968; 123:376.
18. McDowell EM, Trump BF. Conceptual review: histogenesis of preneoplastic and neoplastic lesion in tracheobronchial epithelium. *Surv Syn Pathol Res*, 1984;2:235.
19. Ayers M, Jeffery PK. Proliferation and differentiation in adult mammalian airway epithelium. *Clin Respir Physiol*, 1988;1:58.
20. Zeltner TB, Burri PH. The post-natal development and growth of the human lung II. Morphology, *Respir Physiol*, 1987;67:269.
21. Milisavljević M. Zid grudnog koša. *Klinička anatomija čoveka*. Tipografik plus Zemun, 2004, 260-70.
22. Milisavljević M. *Klinička anatomija*. Nauka, Beograd, 1996:302-17.
23. Bogdanović D. *Anatomija grudnog koša*. Savremena administracija, Beograd, 1992:70-100.
24. Radojević S. *Sistematska i topografska anatomija - Grudni koš*. Naučna knjiga, 1975:71.
25. Shields WT. *Surgical Anatomy of the lungs*. General Thoracic Surgery, second edition. Lea&Febiger, 1983;4:61.
26. Nohl-Oser HC. *Surgery of the lung*. General management and operative technique. *Surgery of the lung*. Thieme-Stratton inc, 1981; 3:43.
27. Radojević S. *Sistematska i topografska anatomija – Grudni koš*. Naučna knjiga, 1975:191.

28. Frase GR, Pare' PAJ. The pulmonary vascular system. Diagnosis of diseases of the chest, second edition. WB Saunders, 1997;1:83.
29. Bogdanović D. Morfologija i topografija bronhijalnih grana grudne aorte čoveka. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Beograd, 1975.
30. Borrie J. Primary carcinoma of the bronchus. Prognosis following surgical resection. Ann R Coll Surg Eng, 1952;10:165.
31. Greschuchna D. Ist eine preoperative mediastinoskopie beim peripheren bronchialen plattenepitheloder adenokarzinom sinnvo 11. Prax Pneumol, 1981; 35:747.
32. Greschuchna D, Maassen W. New observations of lymphatic spread of bronchogenic carcinoma. Mediastinoscopy. Odense University Press, 1971.
33. Greschuchna D, Maassen W. Die lymphogenen absiedlungswege des bronchialkarzinomas. Copenytheke. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1973.
34. Maassen W. Accuracy of mediastinoscopy. International Trends in General Thoracic Surgery. Lung cancer. WB Saunders Comp, 1985;1(3):42.
35. Tissi GM, Friedman PJ, Peters RM, Pearson G, Carr D, Lee RE, Selawry O. Clinical staging of primary lung cancer. Am Rev Resp Dis , 1983;127:659.
36. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasi in resected lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg, 1978;76:832.
37. Riquet M, Hidden G, Debese B. Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes. J Thorac Cardiovasc Surg, 1989;97:623.
38. Hata E, Hayakawa K, Miyamoto H, Hayashida R. Rationale for extended lymphadenectomy for lung cancer. Theor Surg, 1990;5:19.
39. Eri Z. Patologija respiratornog sistema. Medicinski fakultet Novi Sad. Simbol, 2002;110-4.
40. WHO classification of the malignant epithelial tumors of the lung, 2004.
41. Sobin LH, Wittekind CH. TNM classification of malignant tumors. Lung, sixth edition. International Union Against Cancer (UICC). Wiley-Liss, New York, 2002.
42. Ochsner A and DeBakey M. Carcinoma of the lung. Arch Surg, 1941; 42:209-58.

43. Mulshine JL, Henschke CI. Prospects for lung cancer screening. *Lancet* 2000; 355: 592-3.
44. Shields T.W, LoCicero III J, Ponn R.B. *General Thoracic Surgery*. Lippincott Williams&Wilkins, fifth edition, Philadelphia USA; 2000.
45. Procena za celu teritoriju Srbije na osnovu podataka IZJZ Batut za centralnu Srbiju (3)
46. Republički zavod za statistiku, Demografska statistika 2009.
47. Incidencija i mortalitet raka u Centralnoj Srbiji 2009. Registar za rak u Centralnoj Srbiji, Institut za javno zdravlje Srbije, Beograd 2011.
48. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed May 2011.
49. IARC World Cancer Report 2008 IARC 2008.
50. Wolf N. *Patology, Basic and Systemic*. WB Saunders Company Ltd, London, 1998: 458.
51. Kumar V, Cotran SR, Robbins LS. *Basic patology*, fifth edition. WB Saunders Company, Philadelphia, 1992:428-9.
52. Dunil MS. *Pulmonary patology*, second edition. Churchill Livingstone, 1987:335.
53. Popovac D. Bolesti pluća. *Velarta*, četvrto izdanje, 1996:218.
54. Proceedings of 15th International Cancer Congress, August 16- 22, 1990, Hamburg. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1990; (suppl 2).
55. Ara A et al. Cancer of the lung. Neoplasmas of the thorax. *Cancer medicine*, fifth edition; 28:88.
56. Ooi WL, Elston RC, Chen VW et al. Increased familial risk for lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1986; 76: 217-22.
57. Sellers TA, Bailey-Wilson JE, Elston RC et al. Evidence for Mendelian inheritance on the pathogenesis of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1990;82: 1272-9.
58. Jaković R, Stanić V, Ercegovac M. *Dijagnostika u grudnoj hirurgiji*. Grudna hirurgija. Publikum, 2004, 41-69.

59. Seeman MD, Staebler A, Beinert et al. Usefulness of morphological characteristics for the differentiation of benign from malignant solitary pulmonary lesions using HRCT. *Eur Radiol*, 1999;9(3):409.
60. Webb WR, Gamsu G, Stark DD et al. Evaluation of magnetic resonance sequences in imaging mediastinal tumors. *Radiology*, 1984;1 Chap.38.AJR 143:723.
61. Brinholz J. Chest wall and lung surface viewing with ultrasound. *Chest*, 1988;94(6):1275.
62. Dodić M, Goldner B, Mijović Z, Gugleta K. Ultrazvučna real-time i color Doppler dijagnostika malignoma pluća. *RAS*,1992;1:37.
63. Wagner HN. Radioisotope scanning of lungs in early diagnosis of bronchogenic carcinoma. *Lancet*,1965:344.
64. Jaković R, Stanić V, Ercegovac M. Patohistološka dijagnosika tumora pluća. *Grudna hirurgija*. Publikum, 2004, 423-30.
65. Fletcher EC, Levin DC. Flexible fiberoptic bronchoscopy and fluoroscopically guided transbronchial biopsy in the menegement of solitary pulmonary nodules. *West J Med*,1982;136:477.
66. Torrington KG, Kern JD. The utility of fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Chest*, 1993;104:1021.
67. Saito Y, Nagamoto N, Ota S, et al. Results of surgical treatment for roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992;104:401.
68. Miller DL, Allen MS, Trastek VF et al. Videothoroscopic weedge excision of the lung. *Ann Thorac Surg*, 1992;54:410.
69. Kearney DJ, Lee TH, Reilly J, et al. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Importance of predicted pulmonary function. *Chest* 1994;105:753-9.
70. Wang J, Olak J, Ferguson MK. Diffusing capacity predicts operative mortality but no long-term survival after resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:581-7.

71. Berrisford RG, Brunelli A, Rocco G, Treasure T, Utley M. The European Thoraacic Surgery Database project: modeling the risk of in-hospital death following lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:306-311.
72. British Thoracic Society; Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Working Party. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001;56:89-108.
73. A Brunelli, M. Al Refai, M. Salati, A. Sabbatini, N. J. Morgan-Hughes, G. Rocco. Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airwlof limitation: evidence for systematic measurement before lung resection *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29:567-570.
74. Wernly JA, DeMeester Tr, Kirchner PT, Myerowitz PD, Oxford DE, Golomb HM. Clinical value of quantitative ventilation-perfusion lung scans in the surgical management of bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80(4):535-543.
75. Juhl B, Frost N. A comparison between measured and calculated changes in the lung function after operation for pulmonary cancer. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1975;57:39-45.
76. Nakahara K, Monden Y, Ohno K, Miyoshi S, Maeda H, Kawashima Y. A method for predicting postoperative lung function and its relation to postoperative complications in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1985;39:260-265.
77. Ohno Y, Koyama H, Takenaka D, Nogami M, Kotani Y, Nishimura Y, Yoshimura M, Yoshikawa T, Sugimura K. Coregistered ventilation and perfusion SPECT using krypton-81m and Tc-99m-labeled macroaggregated albumin with multislice CT untility for prediction of postoperative lung function in non-small cell lung cancer patients. *Acad Radiol* 2007;14:830-838.
78. K. Yoshimoto, H. Nomori, T. Mori, H. Kobayashi, Y. Ohba, H. Shibata, S. Shiraishi, T. Kobayashi. Prediction of pulmonary function after lung lobectomy by subsegments counting, computed tomography, singl photon emission computed tomography and computed tomography: a comparative stady. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:408-413.

79. Wu MT, Pan HB, Chiang AA, Hsu HK, Chang HC, Peng NJ, Lai PH, Liang HL, Yang CF. Prediction of postoperative lung function in patients with lung cancer: comparison of quantitative CT with perfusion scintigraphy. *AJR Am Roentgenol* 2002;178:667-672.
80. Ueda K, Kaneda Y, Sudo M, Mitsutaka J, Li TS, Tanaka N, Suga K, Hamano K. Quantitative computed tomography versus spirometry in predicting air leak duration after major lung resection for cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1853-1858.
81. Ueda K, Sudoh M, Jinbo M, Li T-S, Suga K, Hamano K. Physiological rehabilitation after video-assisted lung lobectomy for cancer: a prospective study of measuring daily exercise and oxygenation capacity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:533-537.
82. Subotić D. Preoperativna procena respiratorne funkcije i operativnog rizika. Hirurško lečenje karcinoma pluća. *Lapresing, Valjevo*, 2010, 28-30.
83. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615-22.
84. Mery CM, Pappas AN, Lukanich JM et al. Long-term survival of patients with early-stage non-small cell lung cancer as a function of age and treatment modality. *Chest* 2001;121(4S):176S.
85. Jaklitsch MT, Mery CM, Bueno R et al. Lesser pulmonary resection are more common in elderly non-small cell lung cancer patients, but do not adversely affect survival. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:471A.
86. Subotić D. Obim resekcije pluća. Hirurško lečenje karcinoma pluća. *Lapresing, Valjevo*, 2010, 32-50.
87. Jaković R, Stanić V, Ercegovac M. Standardne resekcije pluća. *Grudna hirurgija. Publikum*, 2004, 131-74.
88. Medlar EM. Variations in interlobar fissures. *Am J Roentgenol*. 1947;57:723-5.
89. Lukose R, Paul S, Sunitha et al. Morphology of the lungs: Variations in the lobes and fissures. *Biomedicine* 1999;19:227-32.

90. Meenakshi S, Manjunath KY, Balasubramanyam V. Morphological variations of the lung fissures and lobes. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2004;46:179-82.
91. Shields TW 2005. Surgical anatomy of the lungs. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW eds. *General Thoracic Surgery*, 6th Edition, Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, p 63-74.
92. Kim YT, Kang CH, Sung SW, Kim JH. Local control of disease related to lymph node involvement in non-small cell lung cancer after sleeve lobectomy compared with pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1153-61.
93. Takeda S, Maeda H, Koma H, Matsubara Y, Sawabata N, Inoue M, Tokunaga T, Ohta M. Comparison of surgical results after pneumonectomy and sleeve lobectomy for non-small lung cancer. Trends over time and 20-year institutional experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:276-80.
94. Bagan P, Berna P, Pereira JCDN, Barthes FLPB, Foucault C, Dujon A, Riquet M. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy: tumor characteristic and comparative analysis of feasibility and results. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2046-50.
95. Okada M, Yamagishi H, Satake S, Matsuoka H, Miyamoto Y, Yoshimura M, Tsubota N. Survival related to lymph node involvement in lung cancer after sleeve lobectomy compared with pneumonectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:814-9.
96. Lausberg HF, Graeter TP, Wendler O, Demertzis S, Ukena D, Schafers HJ. Bronchial and bronchovascular sleeve resection for treatment of central lung tumors. *Ann Thorac Surg* 2000;70:367-72.
97. Suen HC, Meyers BF, Guthrie, Pohl MS, Sundaresan S, Roper CL, Cooper JD, Patterson GA. Favorable results after sleeve lobectomy or bronchoplasty for bronchial malignancies. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1557-62.
98. Stoelben E, Sauerbrei W, Ludwig C, Hasse J. Tumor stage and early mortality for surgical resection in lung cancer. *Arch Surg* 2003;388:116-21.
99. Deslauriers J, Gregoire J, Jacques LF, Piroux M, Guojin L, Lacasse Y. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer: a comparative analysis of survival and sites of recurrences. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1152-6.

100. Ludwig C, Stoelben E, Olschewski M, Masse J. Comparison of morbidity, 30-day mortality, and long-term survival after pneumonectomy and sleeve lobectomy for non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2005;79:968-73.
101. Burfeind WR, D'Amico TA, Toloza EM, Wolfe WG, Harpole DH. Low morbidity and mortality for bronchoplastic procedures with and without induction therapy. *Ann Thorac Surg* 2005;80:418-22.
102. Rendina EA, Venuta F, De Giacomo T, Flaishman I, Fazi P, Ricci C. Safety and efficacy of bronchovascular reconstruction after induction chemotherapy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:830-5.
103. Van Schil PE. Survival analysis after bronchoplastic resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:395-6.
104. Wahi R, Mc Murtrey MJ, De Caro LF et al. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 1989;48:33-7.
105. Tedder M, Anstadt MP, Tedder SD, Lowe JE: Current morbidity mortality and survival after bronchoplastic procedures for malignancy. *Ann Thorac Surg* 1992;54:387-91.
106. Okada M, Yamagishi H, Satake S et al.: Survival related to lymph node involvement in lung cancer after sleeve lobectomy compared with pneumonectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:814-9.
107. Dartevelle P, Macchiarini P: Techniques of pneumonectomy. Sleeve pneumonectomy. *Chest Surg Clin N Am* 1999;9:407-17.
108. Deslauriers J, Jacques LF: Sleeve pneumonectomy. *Chest Surg Clin N Am* 1995;5:297-313.
109. Serra-Mitjans M, Belda-Sanchis J, Rami-Porta. Surgical sealant for preventing air leaks after pulmonary resections in patients with lung cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005. Issue 3. Art. No.:CD003051.pub2.
110. Brunelli A, Monteverde M, Borri A, et al. Predictors of prolonged air leak after pulmonary lobectomy. *Ann Thorac Surg* 20004;77:1205-1210.
111. Robert James Cerfolio. Recent advances in the treatment of air leaks. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:319-323.

112. Abolhoda A, Liu D, Brooks A, Burt M. Prolonged air leak following radical upper lobectomy: an analysis of incidence and possible risk factors. *Chest* 1998;113:1507-10.
113. Hazelrigg SR, Nunchuck SK, LoCicero J 3rd. Video Assisted Thoracic Surgery Study Group data. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1039-43; discussion 1043-4.
114. Isowa N, Hasegawa S, Bando T, Wada H. Preoperative risk factors for prolonged air leak following lobectomy or segmentectomy for primary lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:951.
115. Ikenna Okereke, Sudish C. Murthy, Joan M. Alster, Eugene H. Blackstone, and Thomas W. Rice, Characterization and Importance of Air Leak After Lobectomy *Ann Thorac Surg* 2005;
116. Arnold PG, Pairolero PC: Intrathoracic muscle flaps: an account of their use in the management of 100 consecutive patients. *Ann Surg* 1990;211:656-62.
117. Subotić D. Indikacije za ponovnu operaciju zbog karcinoma pluća. Hirurško lečenje karcinoma pluća. *Lapresing, Valjevo, 2010, 94-103.*
118. Gajra A, Newman N, Gamble P, Kohman LJ, Graziano SL. Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1029-1033.
119. Massard G, Ducrocq X, Kochetkova EA, Porhanov VA, Riquet M. Simpling or node dissection for intraoperative staging of lung cancer: a multicentric cross-sectional study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:164-167.
120. Veeramachaneni NK, Battafarano RJ, Meyers BF, Zoole JB, Patterson GA. Risk factors for occult nodal metastasis in clinical T1N0 lung cancer: a negative impact on survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:466-469.
121. Riquet M, Manac'h D, Le Pimpec Barthes F, Dujon A, Debrosse D, Debesse B. Prognostic value of T and N in non-small cell lung cancer three centimeters or less in diameter. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:440-443.
122. Schirren J, Bergmann T, Beqiri S, Bolukbas S, Fisseler-Eckhoff A, Vogt-Moykopf I. Lymphatic spread in resectable lung cancer: can we trust in a sentinel lymph node?. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:373-380.

123. Marom EM, Servis S, Herndon 2nd JE, Patz Jr. EF. T1 lung cancers: sensitivity of diagnosis with fluorodeoxyglucose PET. *Radiology* 2002;223:453-459.
124. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Bass CS, Bartalucci AA, Mountz JM. The role of FDG-PET scan in staging patients with non-small cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2003;76:861-866.
125. Gajra A, Newman N, Gamble GB, Abraham NZ, Kohman LJ, Graziano SL. Impact of tumor size on survival in stage IA non-small cell lung cancer: a case for subdividing stage IA disease. *Lung Cancer* 2003;42:51-57.
126. Y.-C. Lee, C.-Tu Wu, S.-Wen Kuo, Y.-T. Tseng, Y.-L.Chang. Significance of extranodal extension of regional lymph nodes in surgically resected non-small cell lung cancer. *Chest* 2007;131:993-999.
127. A. Yamanaka, T. Hirai, A. Takakashi, F. Konishi. Analysis of lobar lymph node metastases around the bronchi of primary and nonprimary lobes lung cancer. Risk of remnant tumor at the root of the nonprimary lobes. *Chest*. 2002;121:112-117.
128. Harpole DH Jr, Herndon JE 2nd,Wolfe WG et al. A prognostic model of recurrence and death in stage I non-small cell lung cancer utilizing presentation,histopathology,and oncoprotein expression. *Cancer Res* 1995; 55:51-56.
129. Harpole DH Jr, Herndon JE 2nd,Young WG Jr et al. Stage I nonsmall cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer* 1995;76:787-796.
130. Goodgame B,Viswanathan A, Zoole J et al. Risk of recurrence of resected stage I non-small cell lung cancer in elderly patients as compared with younger patients. *J Thorac Oncol* 2009;4:1370-1374.
131. Hjelde H, Sundstrom S, Odegard A et al. Recurrence and survival after surgical treatment of lung cancer. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2010;130:25-28.
132. Murthy SC, Reznik SI,Ogwudu UC et al. Winning the battle, losing the war: the noncurative “curative” resection for stage I adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1067-1074.

133. Kawashima O, Ibe T, Kakegawa S et al. Surgical treatment and outcome for postoperative recurrent or second primary lung cancer. *Kyobu Geka* 2010;63:935-939.
134. Doll R, Hill A. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. *British Medical Journal* 1950;739-48
135. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma. *JAMA* 1950;143: 329-36
136. Levin MI, Goldstein H, Gerhardt PR. Cancer and tobacco smoking. *JAMA* 1950; 143; 336-8
137. Mills CA, Porter MM. Tobacco smoking habits and cancer of the mouth and respiratory system. *Cancer Res* 1950;10:539-42
138. Schrek R, Baker LA, et al. Tobacco smoking as an etiologic factor in disease. *Cancer Res* 1950;10;49-58
139. Secretan B. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol*,2009; 10(11): 1033-4
140. Peto R, Lopez A, Boreham J, Thun M. Mortality from smoking in developed countries 1950-2005 (or later). UNITED STATES, 2012.
141. Coté ML, Liu M, Bonassi S, Neri M, Schwartz AG, Christiani DC, et al. Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease: A pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Eur J Cancer* 2012;48(13):1957-68.
142. Parkin DM. 14. Cancers attributable to occupational exposures in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011;105(S2):S70-S72.
143. Rushton L, Hutchings SJ, Fortunato L, et al. Occupational cancer burden in Great Britain. *Br J Cancer* 2012;107(S1):S3-S7.
144. Fernando HC, Goldstraw P. The accuracy of clinical evaluative intrathoracic staging in lung cancer as assessed by postsurgical pathologic staging. *Cancer* 1990;65:2503–2506.
145. Lewis Jr J, Pearlberg J, Beute G, Alpern M, Kvale P, Gross B, Magilligan D. Can computed tomography of the chest stage lung cancer? Yes and no. *Ann Thorac Surg* 1990;49:591–596.

146. Izbicki J, Thetter O, Karg O, Kreusser T, Passlick B, Trupka A, Haussinger K, Woeckel W, Kenn R, Wilker D, Limmer J, Schweiberer L. Accuracy of computed tomographic scan and surgical assessment for staging of bronchial carcinoma. A prospective study. *J Thorac Cardio-vasc Surg* 1992;104:413–420.
147. Daly BDT, Mueller JD, Faling JL, Diehl JT, Bankhoff MD, Karp DD, Rand WM. N2 lung cancer: Outcome in patients with false-negative computed tomographic scans of the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:904–911.
148. Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, Van Mieghem F, Van Meer-beeck J, Van Marck E. Comparison of imaging TNM [(i)TNM] and pathological TNM [pTNM] in staging bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:224–227.
149. Sioris T, Jarvenpaa R, Kuukasjarvi P et al. Comparison of computed tomography and systematic lymph node dissection in determining TNM and stage in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:403–8.
150. Busch E, Verazin G, Antkowiak JG, Driscoll D, Takita H. Pulmonary Complications in patients undergoing thoracotomy for lung carcinoma. *Chest* 1994 Mar;105(3):760-6
151. Nagasaki F, Flehinger BJ, Martini N. Complications of surgery in the treatment of carcinoma of the lung. *Chest* 1982 Jul;82(1):25-9
152. Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, Fote RL, Deschamps C, Lange CM, Li H. Factor predicting patterns of recurrence after resection of N1 non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1999 Oct;68(4):1171-6
153. Goodgame B, Viswanathan A, Miller CR, Gao F, Meyers B, Battafarano RJ, Patterson A, Cooper J, Guthrie TJ, Bradley J, Pillot G, Govindan R. A clinical model to estimate recurrence risk in resected stage I non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 2008 Feb;31(1):22-8
154. Fujimoto T, Cassivi SD, Yang P, Barnes SA, Nicholas FC, Deschamps C, Allen MS, Pairolero PC. Completely resected N1 non-small cell lung cancer: factors affecting recurrence and long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Sep;132(3):499-506

155. Westeel V, Choma D, Clement F, Woronoff-Lemsi MC. Relevance of an intensive postoperative follow-up after surgery of non-small-cell-lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:1185–1190.
156. Jang KM, Lee KS, Shim YM, Han D, Kim H, Kwon OJ, Kim J, Kim TS. The rates and CT patterns of locoregional recurrence after resection surgery of lung cancer: correlation with histopathology and tumor staging. *J Thorac Imaging* 2003; 18(4):225-230.
157. Yano T, Hara N, Ichinose Y, Asoh H, Yokoyama H, Ohta M, Hata K. Local recurrence after complete resection for non-small-cell carcinoma of the lung: Significance of local control by radiation treatment. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1994; 107(1):8-12.
158. Hollaus PH, Wurnig PN, Pridun NS. The natural history of recurrence after bronchoplastic procedures for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2003 Aug;76(2):363-9.
159. Osaki T, Nagashima A, Yoshimatsu T, Tashima Y, Yashumoto K. Survival and characteristics of lymph node involvement in patients with N1 non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004;43:151-7
160. Miura H, Konaka C, Kato H, Kawate N, Taira O. Recurrence at the bronchial stump after resection of lung cancer. *Ann Surg.* 1994; 219(3):306-309.
161. Han SG, Yoo H, Jhun BW, Park HY, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Han J, Um SW. The role of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of recurrent non-small cell lung cancer after surgery. *Intern Med.* 2013; 52(17):1875-1881.
162. Zimmermann FB, Molls M, Jeremic B. Treatment of recurrent disease in lung cancer. *Semin Surg Oncol.* 2003; 21(2):122-127.
163. Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, Williams BA, Pairolero PC. Survival after recurrent nonsmall-cell lung cancer after complete pulmonary resection. *The Annals of Thoracic Surgery* 2007; 83(2):409-418.

164. Martini N, Burt ME, Bains MS, McCormack PM, Rusch VW, Ginsberg RJ. Survival after resection of stage II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992; 54(3):460-466.
165. Martini N, Bains MS, Burt ME, Zakowski MF, McCormack PM, Rusch VW, Ginsberg RJ. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109(1):120-129.
166. Subotic D, Mandaric D, Radosavljevic G, Stojsic J, Gajic M, Ercegovac M. Relapse in resected lung cancer revisited: does intensified follow up really matter? A prospective study. *World Journal of Surgical Oncology* 2009; 7:87.
167. Kim ES, Lee IJ, Bae YA, Lee JW, Im HJ, Jeon YH. Evaluation of factors relating to tumor recurrence and survival after resection of lung cancer. *Acta Radiol* 2009; 50(8):876-883.
168. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111:1710-1717.
169. Downey RJ. Follow-up of patients with completely resected lung cancer. *Chest* 1999; 115(6):1487-1488.
170. Koike T, Tsuchiya R, Goya T, Sohara Y, Miyaoka E. Prognostic factors in 3315 completely resected cases of clinical stage I non-small cell lung cancer in Japan. *J Thorac Oncol* 2007; 2(5):408-413.
171. Cangemi V, Volpino P, D'Andrea N, Puopolo M, Fabrizi S, Lonardo MT, Piat G. Local and/or distant recurrences in T1-2/N0-1 non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9(9): 473-478.
172. Veeramachaneni NK, Battafarano RJ, Meyers BF, Zoole JB, Patterson GA. Risk factors for occult nodal metastasis in clinical T1N0 lung cancer: a negative impact on survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33:466-469.
173. Riquet M, Manac'h D, Le Pimpec Barthes F, Dujon A, Debrosse D, Debesse B. Prognostic value of T and N in non-small cell lung cancer three centimeters or less in diameter. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:440-443.
174. Fujimoto T, Cassivi SD, Yang P, Barnes SA, Nichols FC, Deschamps C, Allen MS, Pairolero PC. Completely resected N1 non-small cell lung cancer: factors

affecting recurrence and long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:499-506.

175. Wind J, Smit EJ, Senan S, Eerenberg JP. Residual disease at the bronchial stump after curative resection for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32(1):29-34.
176. Lee YC, Wu CT, Kuo SW, Tseng YT, Chang YL. Significance of extranodal extension of regional lymph nodes in surgically resected non-small cell lung cancer. *Chest* 2007; 131(4):993-999.

8. SKRAĆENICE KORIŠĆENE U TEKSTU

TNM – Tumor, Nodus, Metastaza

AJCC - Američki komitet za karcinom

WHO – Svetska zdravstvena organizacija (World Health Organisation)

CT - kompjuterizovana tomografija

MR, NMR - magnetna rezonanca

UZ - ultrasonografija

PET - pozitron emisiona tomografija

VATS - video-asistirana torakoskopska hirurgija

FVC - forsirani vitalni kapacitet

FEV1 - forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

100FEV1/VC - Tiffeneau-indeks

FEF₅₀₋₂₅ - forsirani ekspirijumski protok pri manjim volumenima pluća

TLC - totalni plućni kapacitet

FRC - funkcionalni rezidualni kapacitet

ITGV – intratorakalni gasni volumen

RV – rezidualni volumen

VC - vitalni kapacitet

pO₂ - parcijalni pritisak kiseonika

pCO₂ - parcijalni pritisak ugljen-dioksida

Dl_{co} - difuzioni kapacitet

MVV - maksimalna voljna ventilacija

Tc^{99m} – tehnećijum

SPECT - Single photon-emisiona kompjuterizovana tomografija

PH – patohistološki

Rtg – rentgen

R – hirurška resekcija (tipovi: R0, R1, R2)

SD - standardna devijacija

α – nivo statističke značajnosti

CI - interval poverenja (*confidential interval*)

N – broj bolesnika u uzorku nad kojim je vršena statistička analiza

CNS – centralni nervni sistem

Ca – karcinom (*carcinoma*)

Ca squamocellulare – skvamocelularni karcinom

Adeno Ca - adenokarcinom

HT – hemioterapija

RT – radioterapija

Th – terapija

LN – limfni nodusi

FNAB – biopsija tankom iglom (*Fine Needle Aspiration Biopsy*)

TRU-CAT – biopsija specijalnom iglom većeg dijametra

OP – operativni zahvat

9. BIOGRAFIJA

Dejan Stojiljković rođen je u Smederevu, 10.09.1973. godine, gde je završio osnovnu školu i gimnaziju. Nosilac je Vukove diplome, kao i diploma Mihajlo Petrović-Alas i Svetozar Marković. Medicinski fakultet je završio u Beogradu 2000. godine, sa prosečnom ocenom 8.03. Vojsku je služio 2000/2001. godine u Vojnoj policiji i ambulanti, kao lekar u Beogradu i Rumi. Po povratku iz vojske obavezni lekarski staž završava u okviru Zemuskog KBC-a. Državni lekarski ispit polaže 2002. godine, kada dobija i posao u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije (IORS) i specijalizaciju iz grudne hirurgije. Magistarske studije iz onkologije sa temom: "Komparativna evaluacija dijagnostičke senzitivnosti različitih citoloških i histoloških metoda u dijagnozi centralno i periferno lokalizovanih karcinoma pluća", upisane 2000. godine, završava 2005. godine u Kragujevcu sa odličnim uspehom. Godine 2004. odlazi na jednomesečno usavršavanje iz oblasti hirurgije dojke u Evropski onkološki institut u Milanu. U svom Institutu ima zvanje predavača u edukativnom programu za pacijente i medicinsko osoblje u okviru Evropskog edukativnog programa. Bio je učesnik naučnog projekta 1649 Ministarstva nauke Srbije u periodu 2002-2004. godine. Specijalizaciju iz grudne hirurgije završava 2007. godine sa odličnim uspehom. U okviru Evropskog projekta EUSOMA-ESO-ESSO-EONS "The Multidisciplinary Approach on Breast Cancer Care", u julu 2010. godine provodi mesec dana na usavršavanju u Univerzitetnoj klinici u Ulmu, Nemačka. Trenutno obavlja funkciju Direktora Službe hirurgije na Klinici za onkološku hirurgiju IORS-a. Autor je ili koautor ukupno 44 rada, od kojih dva objavljena u časopisima sa impakt faktorom, jedan u SCIE indeksiranom časopisu, dva u časopisima Medline baze, jednog u *in extenso* formi u zborniku međunarodnog skupa, 29 u formi sažetka u zbornicima međunarodnog skupa i 9 u formi sažetka u zborniku nacionalnog skupa. Član je Evropskog udruženja onkoloških hirurga (ESSO), Balkanske unije onkologa (BUON), Udruženja onkoloških hirurga Srbije (UOHS) i Srpskog lekarskog društva. Govori i piše na engleskom jeziku. Živi u Beogradu, sa suprugom i ćerkom Ljubicom.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Dejan V. Stojiljković

Broj upisa _____

Izjavljujem

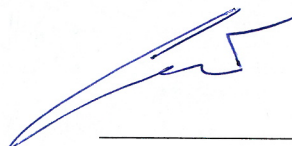
Da je doktorska disertacija pod naslovom

"Uticaj preoperativnih faktora i primenjene operative procedure na incidencu i
mogućnosti lečenja recidiva nesitnoćelijskog karcinoma pluća"

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranta

U Beogradu, 16.12.2013.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Dejan V. Stojiljković

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada “Uticaj preoperativnih faktora i primenjene operative procedure na incidencu i mogućnosti lečenja recidiva nesitnoćelijskog karcinoma pluća”

Mentor dr Dragan Mandarić, redovni profesor u penziji, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Komentor dr Radan Džodić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Potpisani Dejan V. Stojiljković

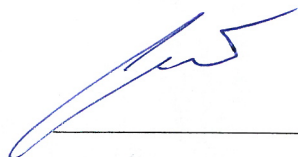
Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datuma odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranta

U Beogradu, 16.12.2013.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“Uticaj preoperativnih faktora i primenjene operativne procedure na incidencu i mogućnosti lečenja recidiva nesitnoćelijskog karcinoma pluća”

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo – nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranta

U Beogradu, 16.12.2013.

