



Univerzitet u Nišu



Medicinski fakultet u Nišu

Gordana V. Antuleska - Belčeska

**KOMPARATIVNA ANALIZA PARAMETARA VIŠEREDNE  
KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE I  
PATOHIŠTOLOŠKIH NALAZA KOD KARCINOMA PLUĆA**

-DOKTORSKA DISERTACIJA -

**Niš**

**2014**

**Mentor:**

**Prof. dr Sladjana Petrović**



University of Niš



Faculty of Medicine of Niš

Gordana V. Antuleska - Belčeska

**COMPARATIVE ANALYSIS OF PARAMETERS FOR MULTI-SLICE COMPUTED TOMOGRAPHY AND HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS IN LUNG CANCER**

- Ph.D. THESIS -

Niš

2014

Mentor:

Prof. dr Sladjana Petrović

**MENTOR:**

Prof. dr Sladjana Petrović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Nišu, katedra Radiologija

**KOMISIJA:**

Prof. dr Lidija Ristić, predsednik - vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Nišu, katedra Interna medicina - Pneumoftizilogija

Prof. dr Sladjana Petrović , mentor i član

Prof. dr Tatjana Stošić- Opinćal, član sa Medicinskog Fakulteta u Beogradu

Prof. dr Zoran Radovanović, član - vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Nišu, katedra Radiologija

Prof. dr Dragan Stojanov, član - vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Nišu, katedra Radiologija

Zahvaljujem se mojoj mentorici, Prof. dr Petrović, na ukazanom poverenju, nesebičnoj, velikodušnoj pomoći i podršci od samog početka, mogućnosti da sledim svoje istraživačke ideje, etapno sve do same realizacije.

Zahvaljujem se i akademiku, Prof. dr Miloradu Mitkoviću, koji mi je pokazao put ka uspehu.

Takođe, zahvaljujem se i svojoj porodici i majci, na strpljenju i veru u mene.

**HVALA VAM !**

- Najvažnije za naučnika nisu njegove diplome, niti broj godina njegovog naučnog rada, pa niti iskustvo, nego posve jednostavno, njegova intuicija.
- Život je kao vožnja biciklom, treba neprestano ići napred, bez zaustavljanja, da se ne izgubi ravnoteža.

**Albert Einstein**

- *Hominem agnoscis ex operibus suis.*  
Čoveka prepoznaješ po njegovim delima.

**Ciceron**

**Rad posvećujem mojoj deci**



## SADRŽAJ

<b>1.SAŽETAK .....</b>	<b>8</b>
<b>2.SUMMARY .....</b>	<b>10</b>
<b>3.UVOD .....</b>	<b>12</b>
<b>3.1. Anatomija i fiziologija pluća.....</b>	<b>16</b>
<b>3.2. Faktori rizika.....</b>	<b>17</b>
<b>3.3. Simptomatologija i znaci bolesti.....</b>	<b>19</b>
<b>3.4. Lokalni simptomi i intratorakalno širenje.....</b>	<b>20</b>
3.4.1.Ekstratorakalne metastaze.....	21
3.4.2.Paraneoplazijski sindrom.....	21
<b>3.5.Dijagnostika karcinoma pluća.....</b>	<b>22</b>
3.5.1.Dijagnostika mikrocelularnog karcinoma pluća.....	23
3.5.1.1.Inicijalna evaluacija.....	23
3.5.1.2.Dopunska evaluacija.....	23
<b>3.6.Tretman karcinoma pluća.....</b>	<b>24</b>
<b>4. HISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA KARCINOMA PLUĆA.....</b>	<b>25</b>
<b>4.1. Adenokarcinom.....</b>	<b>26</b>
<b>4.2. Karcinom pločastih ćelija.....</b>	<b>26</b>
<b>4.3. Karcinom malih ćelija.....</b>	<b>27</b>
<b>4.4. Karcinom velikih ćelija.....</b>	<b>27</b>
<b>4.5. Klinička podela karcinoma pluća.....</b>	<b>27</b>
<b>4.6. TNM klasifikacija.....</b>	<b>28</b>
4.6.1. T-staging.....	29
4.6.2. N-staging.....	31
4.6.3. M-staging.....	35
<b>5. RADIOLOŠKI MODALITETI U DIJAGNOSTICI KARCINOMA PLUĆA.....</b>	<b>36</b>
<b>5.1. Rentgenografija pluća.....</b>	<b>36</b>
<b>5.2. Kompjuterizovana tomografija (CT).....</b>	<b>37</b>
5.2.1. Istorijat CT.....	37
<b>5.3. Endobronhijalni i endoezofagealni ultrazvuk.....</b>	<b>38</b>
<b>5.4. Magnetna rezonanca (MR).....</b>	<b>39</b>

<b>5.5. Pozitron emisiona tomografija (PET) .....</b>	<b>39</b>
<b>6. CT MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA PLUĆA.....</b>	<b>40</b>
<b>7. CILJEVI I HIPOTEZE.....</b>	<b>44</b>
<b>7.1. Hipoteze rada.....</b>	<b>44</b>
<b>8. BOLESNICI I METODOLOGIJA.....</b>	<b>45</b>
<b>8.1. Bolesnici.....</b>	<b>45</b>
<b>8.2. Karakteristika bolesnika.....</b>	<b>46</b>
<b>8.3. Patohistološki uzorak.....</b>	<b>46</b>
<b>8.4. Tretman pacijenata.....</b>	<b>46</b>
<b>8.5. Podaci za studiju .....</b>	<b>46</b>
8.5.1. lokalizacija tumora.....	47
8.5.2. Izgled rubova tumorske mase.....	47
8.5.3. Veličina primarnog tumora.....	47
8.5.4. Struktura tumora.....	48
8.5.5. Izgled okoline tumora.....	48
8.5.6. Odnos tumora sa medijastinalnim strukturama.....	48
8.5.7. Odnos tumora i pleure.....	48
8.5.8. Infiltracija lobarnih i segmentnih bronha.....	49
8.5.9. Determinacija morfoloških karakteristika karcinoma prema TNM klasifikaciji i komparacija sa patohistološkim i operativnim nalazom.....	49
<b>8.6. Tehnika CT pregleda.....</b>	<b>49</b>
<b>9. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA.....</b>	<b>50</b>
<b>10. REZULTATI.....</b>	<b>51</b>
<b>10.1. ISPITIVANA GRUPA HIRURŠKI TRETIRANIH PACIJENATA.....</b>	<b>65</b>
<b>10.2. ISPITIVANA GRUPA INOPERABILNIH PACIJENATA.....</b>	<b>84</b>

<b>10.3. REZULTATI KONTROLNE GRUPE.....</b>	<b>89</b>
<b>11. DISKUSIJA.....</b>	<b>94</b>
<b>11.1. Demografske karakteristike tumora.....</b>	<b>94</b>
11.1.1. Duvan i karcinom pluća.....	95
11.1.2. Profesionalna ekspozicija i karcinom pluća.....	97
11.1.3. Socioekonomski status i karcinom pluća.....	98
11.1.4. Hereditet i karcinom pluća.....	99
<b>11.2. CT staging i komparativna TNM analiza kod karcinoma pluća.....</b>	<b>101</b>
11.2.1. Tip tumora, lokalizacija i stadijum bolesti.....	102
11.2.2. Morfološke karakteristike tumora i višeredni CT.....	103
11.2.3. Sekundarni depoziti i CT.....	105
11.2.4. Senzitivnost i specifičnost MSCT.....	106
<b>11.3. O screeningu karcinoma pluća.....</b>	<b>108</b>
11.3.1. Preporuke.....	110
<b>12. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>111</b>
<b>13. LITERATURA.....</b>	<b>115</b>
<b>14. BIOGRAFIJA.....</b>	<b>125</b>
<b>15. PRILOG 1- izjava o autorstvu.....</b>	<b>126</b>
<b>16. PRILOG 2- izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorske disertacije.....</b>	<b>127</b>
<b>17. PRILOG 3- izjava o korišćenju.....</b>	<b>128</b>

## 1. SAŽETAK

### KOMPARATIVNA ANALIZA PARAMETARA VIŠEREDNE KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE I PATOHISTOLOŠKIH NALAZA KOD KARCINOMA PLUĆA

**CILJ:** Glavni cilj ovog istraživanja je da pokaže da je MSCT metoda izbora, "zlatni standard" u dijagnostici i stadiranju karcinom pluća. Komparativni prikaz CT nalaza sa dobivenom patohistološkom TNM klasifikacijom, potvrdio je i mogućnosti ovog imaging modaliteta u određivanju morfoloških karakteristika pojedinih patohistoloških tipova karcinoma pluća.

**ISPITANICI I METODE:** Istraživanje predstavlja prospektivno – retrospektivnu studiju kod pacijenata sa karcinomom pluća. U njemu su uključeni 173 bolesnika sa patohistološki potvrđenim NSCLC i SCLC. U interes studije, a za olakšanje statističke analize, sve pacijente smo podelili u dve grupe: operabilni (117) i inoperabilni (56). Analizirane su CT morfološke karakteristike karcinoma pluća kao i demografske karakteristike

**REZULTATI:** Prosečna uzrast ispitanika bila je  $60,2 \pm 8,7$  godina. U pogledu statusa pušenja, većina su pušači, dužina pušačkog staža je iznad 20 godina, a u vezi intenziteta pušenja podeljeni su u tri grupe: grupa pušača sa više od 20 godina pušačkog staža i više od jedne kutije cigareta dnevno - 49.13 %, pušači sa više od 20 godina pušačkog staža i 1 kutiju cigareta dnevno-5,78%, grupa pušači koji puše više od 20 godina ali ne u kontinuitetu - 15,61%. Profesionalna ekspaniranost je zastupljena kod 16,18 % ispitanika, dok je pozitivna porodična istorija prisutna kod 20,81 % ispitanika. Najčešće zastupljen je adenokarcinom 40,46 %, zatim planocelularni karcinom sa 34.68 %. Senzitivnost MSCT imaging metode u T stadiranju karcinoma pluća, uzimajući patohistološki nalaz kao referentnu vrednost, kreće se od 72,73 % do 99,8% , specifičnost kreće od 94 % do 99,3% , dok globalna tačnost kreće se od 97.43 % do 98.29%. Senzitivnost MSCT-a u N-stadiranju karcinoma pluća, kreće se od 68,7% do 71,00%, specifičnost je veća i kreće se od 92,3 do 94,1%, dok globalna tačnost kreće od 85,3 do 86,1%.

**ZAKLJUČAK:** Ovim istraživanjem smo potvrdili da je MSCT “zlatni standard” u preoperativnom stadiranju pacijenata sa karcinom pluća. Višeredna kompjuterizovana tomografija omogućuje detaljan prikaz ne samo veličinu tumora, već i prikaz njegovih morfoloških karakteristika.

**KLJUČNE REČI:** MSCT, karcinom pluća, pušački status, profesionalna eksponiranost, porodična istorija, TNM, senzitivnost, specifičnost

**NAUČNA OBLAST:** Radiologija

**UŽA NAUČNA OBLAST:** Plućna radiologija

## 2. SUMMARY

### **COMPARATIVE ANALYSIS OF PARAMETERS FOR MULTI-SLICE COMPUTED TOMOGRAPHY AND HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS IN LUNG CANCER**

**AIM:** The main aim of this research is to demonstrate that the MSCT is a modality of choice, the "gold standard" for diagnosis and staging of lung cancer. Comparison of CT findings with histopathologically confirmed TNM stage confirmed also ability of this imaging modality in determination of morphological characteristics of certain histologic types of lung cancer.

**PATIENTS AND METHODS:** This research represents a prospective - retrospective study of patients with lung cancer. A total of 173 patients with histologically confirmed NSCLC and SCLC were included. In the interest of the study, and to facilitate statistical analysis, all patients were divided into two groups: operable (117) and inoperable (56). We analyzed the CT morphological characteristics of lung cancer as well as demographic characteristics.

**RESULTS:** Mean age of the participants was  $60.2 \pm 8.7$  years. With regard to smoking status, the majority were smokers, the period of smoking was over 20 years, but in relation to duration and intensity of smoking patient were divided into three groups: smokers who smoked more than 20 years and more than a pack per day - 49.13%, smokers who smoked more then 20 years and a pack per day – 5.78% and group of smokers who smoked more than 20 years but intermittently - 15.61%. Occupational exposure is positive in 16.18% of patients, while a positive family history is present in 20.81% of patients. The most common type of cancer is adenocarcinoma 40.46%, followed by squamous cell carcinoma 34.68%. The sensitivity of MSCT imaging modality in T staging of lung cancer, taking pathohistological results as reference value, ranges from 72.73% to 99.8% and specificity ranges from 94% to 99.3%, while the global accuracy ranges from 97.43% to 98.29%. The sensitivity of MSCT in N staging of lung cancer ranges from 68.7% to 71%, the specificity was higher ranging from 92.3 to 94.1%, while the global accuracy ranges from 85.3% to 86.1%.

**CONCLUSION:** In our study, we confirmed that MSCT is the "gold standard" in the

preoperative staging of patients with lung cancer. Multi detector computerized tomography provides detailed information not only on tumor size but also provides information on morphological characteristics of tumor.

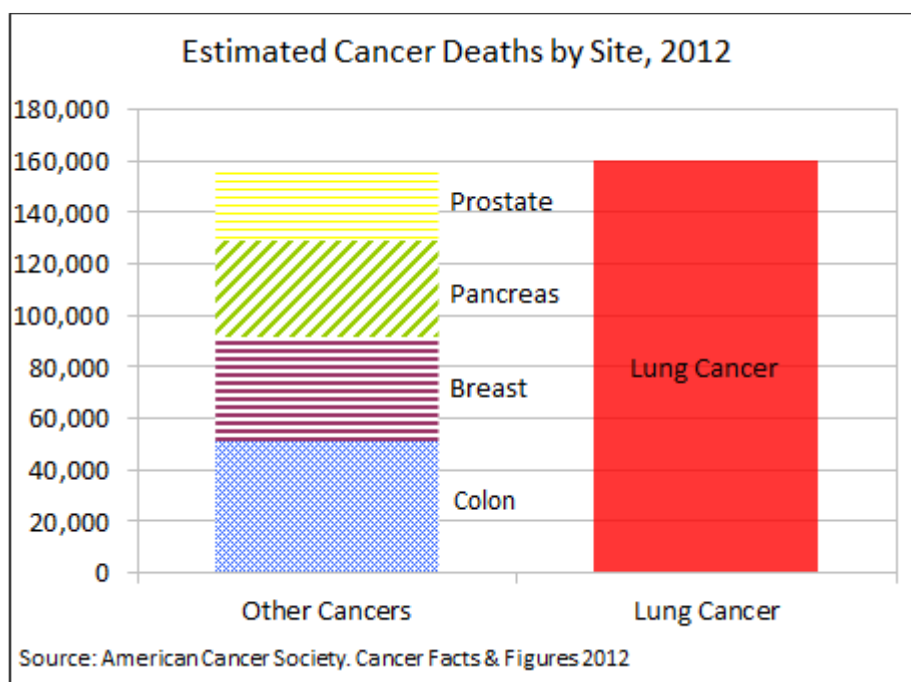
**KEY WORDS:** MSCT, lung cancer, smoking status, occupational exposure, family history, TNM, sensitivity, specificity

**ACADEMIC EXPERTISE:** Radiology

**SPECIAL TOPICS:** Pulmonary radiology

### 3. UVOD

Rak pluća je u svetu najčešća maligna bolest kod muškaraca, dok se kod žena nalazi na drugom mestu. Istovremeno je vodeći uzrok smrti među svim karcinomima (1), Sl.1. U svetu se svake godine otkrije 1 200 000 novih slučajeva karcinoma pluća, a godišnje umire oko 1 000 000 bolesnika (2). U trenutku postavljanja dijagnoze samo 15% bolesnika su u I stadijumu bolesti (3). Uprkos napretku hirurgije i brojnim novim hemoterapeuticima, prognoza bolesti i preživljenje bolesnika se bitno ne menjaju zadnjih dvadesetak godina (4). Ukupno je petogodišnje preživljenje za sve stadijume i histološke tipove je 12% (5). Kasno otkrivanje karcinoma pluća je i osnovni razlog što je uspeh lečenja ove bolesti mali, a samim tim smrtnost velika.

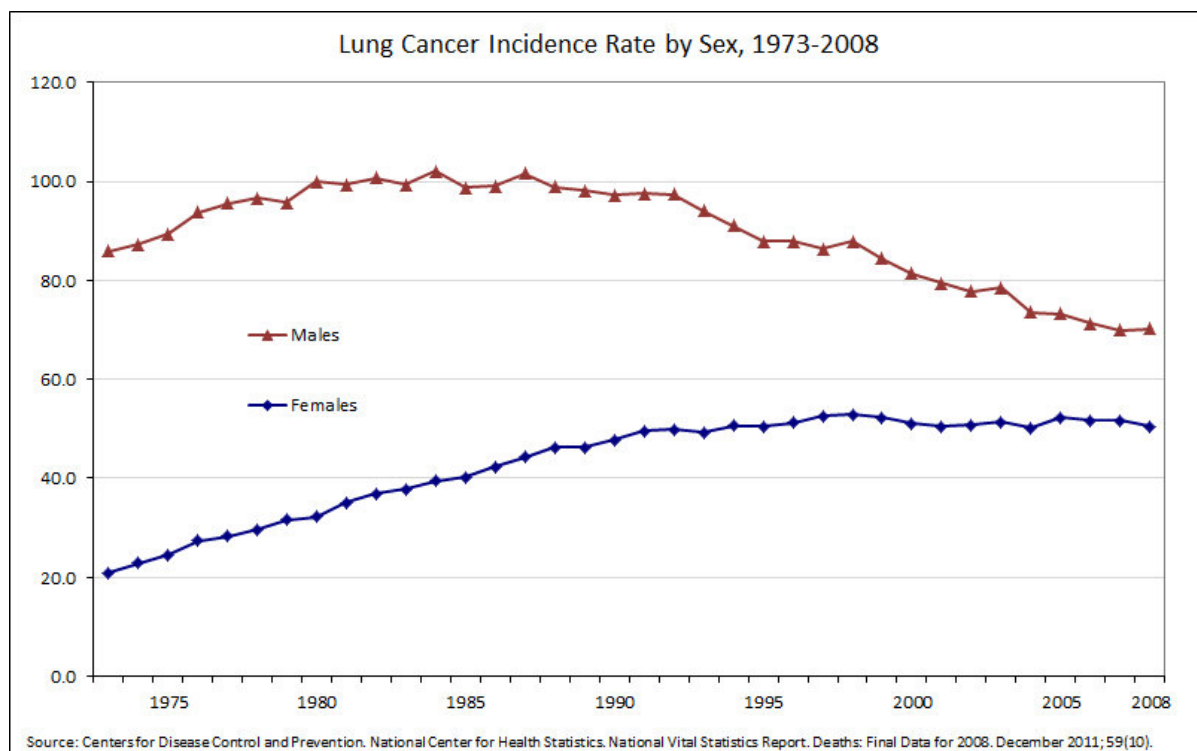


Sl.1 American Cancer Society. Cancer Facts and Figures, 2012

Izvor: [http:// www.lung.org/lung-disease/lung-cancer/resources/facts-figures/lung-cancer-fact-sheet.html](http://www.lung.org/lung-disease/lung-cancer/resources/facts-figures/lung-cancer-fact-sheet.html)



Karcinom pluća je u Sjedinjenim Američkim Državama (6) vodeći uzrok smrtnosti od karcinoma, čineći 28% svih smrti uzrokovanih karcinomima (32% kod muškaraca, 25% kod žena).Sl. 2



## Sl 2. Zastupljenost karcinoma pluća po polovima

Izvor: <http://www.lung.org/lung-disease/lung-cancer/resources/facts-figures/lung-cancer-fact-sheet.html>

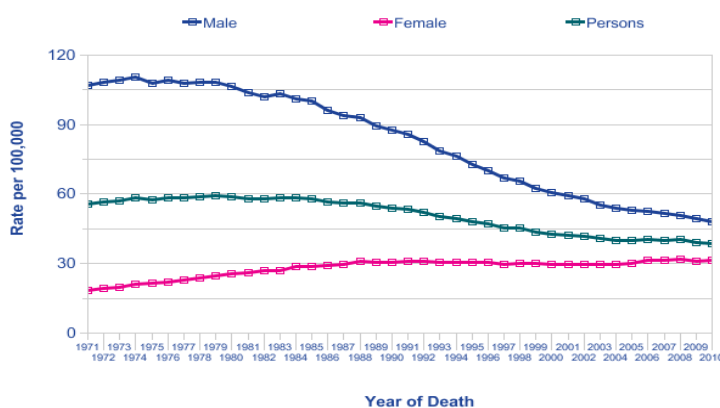
Svake godine u svetu od raka oboli preko 10 miliona osoba (7). Procenjuje se da trenutno u svetu ima oko 23 miliona osoba kojima je u poslednjih 5 godina otkriveno maligno obolenje i koje su završile lečenje ili je lečenje još u toku.



Sl.3 Standardizirane incidence i mortalitet kod muške populacije, na 100 000 stanovnika, u svetu, 2008

Izvor:<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/lung/incidence/>

Najveća stopa obolevanja beleži se u razvijenim zemljama. Sl.3 Prema procenama Međunarodnog udruženja za borbu protiv raka u Evropi (International Association for the Study of Lung Cancer - IASLC) (8), u naredne dve decenije (do 2025 god.) u zemljama jugoistočne Evrope, udvostručiće se broj novoobolelih osoba od raka, kao posledica visoke učestalosti faktora rizika i starenja stanovništva.



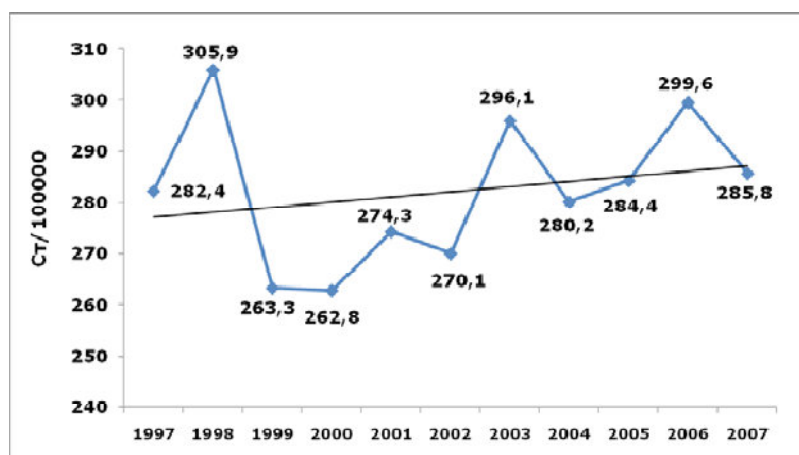
Sl. 4 Mortalitet od karcinoma pluća u Velikoj Britaniji, u period 1971-2010

Izvor: Office for National Statistics, Mortality Statistics: Deaths registered in England and Wales  
<http://www.ons.gov.uk/ons/search/index.html?newquery=series+dr>

Karcinom pluća je i u Velikoj Britaniji (9) vodeći uzok smrtnosti. Sl.4

Procenjuje se da je u Srbiji u 2006 godini približno obolelo oko 5200 osoba, a umrlo 4500 ljudi od karcinoma pluća (10). Sa reorganizacijom populacionog registra za rak u centralnoj Srbiji od 1996 do danas, stope oboljevanja su se udvostručile. Na teritoriji centralne Srbije u periodu od 2002 do 2008 godine, godišnje je u proseku od malignih bolesti oboljevalo 23.730 osoba (12.302 muškaraca i 11.428 žena), dok je približno 13.507 osoba (7665 muškaraca i 5842 žena) umiralo od raka.

U Republici Makedoniji (11), u periodu od 1997-2007, broj novih malignih neoplazmi pokazuje pozitivnu rastecu tendenciju. U 1997 godine broj novih slučajeva malignih neoplazmi je 5643 (stopa 282.4/100.000 stanovnika), dok je u 2007 godine broj novoobolelih 5841(285.8/100.000stanovnika). Sl.5



Sl. 5 Učestalost malignih neoplazmi u RM , 1997-2007

Izvor: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gov/issues/212466>

U Hrvatskoj (12) je karcinom bronha i pluća najčešći uzrok raka kod muškaraca, a kod žena je na trećem mestu. Rizik oboljenja za uzrast između 30 – 74 godine za muškarce je oko 14%, a za žene nešto manji oko 10%. Bolest se najčešće javlja posle četrdesete godine života, i to više kod pušača. Vrhunac incidence je između 55 i 60 godina života.

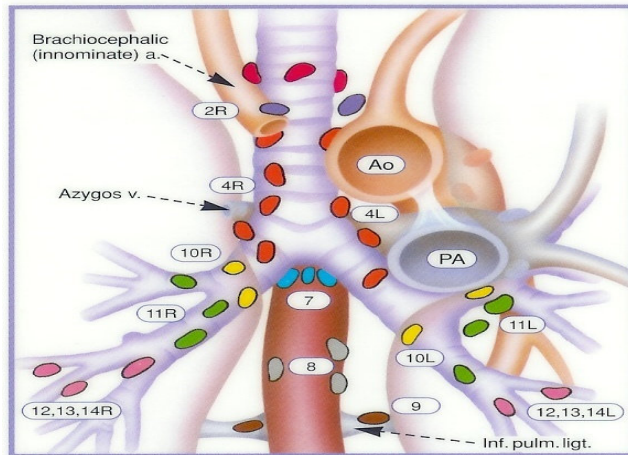
U proteklom petogodišnjem razdoblju, u Bosni (13), među registrovanim obolelim od raka je više muškaraca. U 2009. godini taj odnos je 53,1% muškaraca prema 46,9% žena, slično kao

i 2008. godine (53,7% prema 46,3%). Deset najčešćih lokalizacija raka čini ukupno 77,5% svih registrovanih slučajeva raka kod muškaraca: pluća, bronh i traheja (25,9%); dok prostata je druga sa 10,7%, a karcinom rektuma je treći, zastupljen sa 7,4%.

### **3.1. Anatomija i fiziologija pluća**

Pluća se nalaze u okviru grudne šupljine, zauzimajući njen najveći deo. Zaštićena su rebrima. Sastoje se od levog (pulmo sinister) i desnog (pulmo dexter) plućnog krila. Levo plućno krilo ima dva, a desno tri režnja (lobus) koji se dalje dele u režnjiće (lobulus).S1.6 Spolja su pluća obavijena opnom koja se naziva pleura (porebrica). Unutrašnji deo te opne, koji pokriva plućna krila, zove se visceralna pleura, a spoljni deo koji oblaže zid grudnog koša je parietalna pleura. Pluća su donjim delom naslonjena na diafragmu, mišićna pregrada koja se nalazi između grudne i stomaćne šupljine.

Dušnice ili bronhi (bronchus) nastaju na donjem kraju dušnika (trachea), koji se deli na levi glavni bronh koji vodi u levo plućno krilo i desni glavni bronh koji vodi u desno plućno krilo. Svaki glavni (principalni) bronh ulazi u plućno krilo, gde se dalje grana u lobarne bronhije (bronhusi 2. reda). Glavni levi bronh deli se u dva lobarna bronha, a desni glavni bronh u tri lobarna bronha, za svaki režanj po jedan. Dalje se svaki lobarni bronh unutar svoga režnja deli u segmentne bronhije (bronhusi 3 reda), od kojih dalje nastaju bronhiole (bronchiolae), kao i terminalne bronhiole (bronchiolae terminales). Bronhioli se razlikuju od bronha po tome što ne sadrže rskavice i žlezde u svojim zidovima. Daljnjim grananjem bronhiola dolazi se do duktalnih kanalčića (ductuli alveolares) na čijim krajevima nalaze se alveole. Osnovna gradbena jedinica pluća je acinus, u kojem ulazi po jedan terminalni bronhiol koji se dalje grana u manje segmente s alveolama. U alveole se odvija razmena gasova. Svaki plućni režanj ( lobulus) sastoji se od petnaestak acinusa.(14)

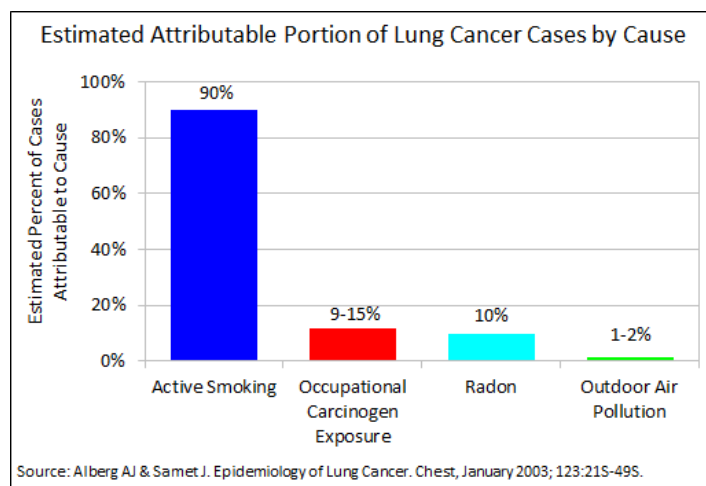


Sl.6 Anatomija pluća

Izvor: <http://www.edoctoronline.com>

### 3.2. Faktori rizika

Ser Richard Doll, sa svojom izjavom da je pušenje neopozivi uzrok karcinoma pluća, još 1950 godinu, ušao je u medicinsku istoriju i postao zdravstveni klasičar koji je prvi ukazao na povezanost pušenja i raka pluća.(15) Sl.7



Sl. 7 Procena pojave karcinoma pluća prema izloženosti rizik-faktora

Izvor: <http://www.lung.org>

Danas se pušenje smatra najvažnijim uzrokom karcinoma pluća. (16) Oko 90% karcinoma pluća kod muškaraca i 78% karcinoma pluća kod žena može se povezati s dugogodišnjim pušenjem.(17) Tek 1964. godine epidemiološka studija dokazala je ovu povezanost,(18) a kasnije su potvrdile i druge epidemiološke studije.(19) Rizik od karcinoma pluća među pušačima raste dužinom pušačkog staža i brojem popušanih cigareta na dan. Većina pušača ne razvija karcinom pluća, dok 10-15% nepušača oboli od ovog karcinoma.(20) Stoga se razmišlja i o nekim drugim uzrocima, kao što su izloženost dimu cigarete, različiti profesionalni karcinogeni, već postojeće nemaligne bolesti pluća itd.(21)

Za nastanak karcinoma pluća smatraju se odgovornim i okolišni faktori i individualna podložnost okolišnim agensima. Za oko 90% slučajeva raka pluća odgovorno je pušenje, a izlaganje kancerogenima na poslu (okupacijska ekspozicija) odgovorno je za približno 9-15% slučajeva raka pluća. Duvanski dim sadrži oko 300 štetnih supstanci, sa oko 40 poznatih kancerogena. Za poliaromatske ugljovodonike i nitrozamin-NNK poznato je da uzrokuju oštećenje DNA.

Ostali faktori rizika su: izloženost radonu, azbestnoj prašini, naftnim derivatima, zagađenost vazduha, hronične obstruktivne bolesti pluća, tuberkulozni bolesnici, genetska predispozicija.

Procenjeno je da je radon odgovoran za 2–9% pojava raka pluća u zemljama Evrope. Kancerogeni učinak radona multiplicira se kod pušača. Nekoliko industrijskih karcinogena, kao što su arsen, azotni oksid, azbest, herbicidi, insekticidi i drugi povećavaju rizik za nastanak raka pluća.(22)

Pozitivna porodična anamneza karcinoma pluća u prvom stepenu srodstva dva puta povećava rizik za pojavu ovog malignoma.(23)

Različite studije sugeriraju da i virusi, kao što su HPV (human papiloma virus), EBV (Epstein-Barr virus) i u manjoj meri SV 40 (simian virus), mogu biti uključeni u nastanak karcinoma pluća.

Dok se većina slučajeva raka pluća povezuje s pušenjem, činjenica da nisu svi pušači konačno razvili rak pluća ukazuje na to da i drugi uzroci, kao što su genetska predisponiranost, mogu imati ulogu u razvoju raka pluća. Brojne studije su pokazale da je rak pluća verovatniji i kod pušača i kod nepušača koji u krvnom srodstvu imaju oboljelog od raka pluća. Nedavno je provedena do sada najveća studija o genetskom istraživanju raka pluća.

Uključivala je više od 10.000 ljudi iz 18 zemalja, a provela ju je Međunarodna agencija za istraživanje raka (IARC). Identifikovana je mala regija u genomu (DNK), koja sadrži gene koji povećavaju osetljivost na rak pluća kod pušača. Specifični geni, koji se nalaze na kratkom („q“) kraku hromosoma 15, kodiraju proteine koji stupaju u interakciju s nikotinom i drugim otrovima iz duvana (geni za nikotinske acetilholinske receptore).(24,25)

Syrjanen (26), 2002. godine objavio je studiju, objedinjujući veći broj studija o prisutnosti HPV-a u ćelijama karcinoma pluća s velikom geografskom različitosti i nesrazmerom u rezultatima, tvrdeći da se mogućnost o latentnoj HPV infekciji, kao zajedničkom karcinogenu, ne može isključiti.

Najnovija studija koja obedinjuje rezultate incidence HPV-a kod karcinoma pluća na oko 4500 slučajeva, sugeriše da bi HPV mogao biti drugi važan faktor u razvoju karcinoma pluća posle pušenja.

### **3.3. Simptomi i znaci bolesti**

Klinički poremećaji udruženi sa karcinomom pluća su veoma različiti i simptomi bolesti su često neodređeni i nespecifični. Samo kod malog broja bolesnika, u odsustvu bilo kakvih simptoma bolesti, na rentgenografiji pluća učinjenoj iz drugih razloga, uočavaju se promene suspektne za tumorske. Asimptomnu bolest ima kod 7–10% bolesnika, manje od 5% bolesnika sa bronhogennim mikrocelularnim karcinomom. Kada postoje simptomi bolesti, radi se o već odmakloj bolesti.

Simptomi i znaci bolesti (27,28,29) mogu biti:

- opšti (slabost, anoreksija, gubitak na telesnoj masi);
- zbog primarnog tumora (kašalj, dispneja, bol u grudima, hemoptizije);
- intratorakalnog širenja (promuklost, disfagija, stridor, sindrom kompresije gornje šuplje vene, Pancoast tumor, Hornerov sindrom);
- zbog udaljenog širenja (uvećanje perifernih limfnih žlezda, neurološki poremećaji, bol u kostima, abdominalni bol);
- paraneoplastični sindrom (nemetastatskom bolešću prouzrokovane sistemske manifestacije). Ovaj sindrom obuhvaća različite endokrine, osteoartikularne, neurološke, kožne, sudovne i psihičke poremećaje.

### 3.4. Lokalni simptomi i intratorakalno širenje

Najšešći simptom bolesti je kašalj. Bolesnici imaju perzistentni kašalj ili promene u karakteristikama kašlja, ređe u napadima ili zacenjujući. U velikom broju slučajeva, karcinom pluća je centralno lokalizovan i može dovesti do postopstruktivne pneumonije. Neuspešno lečenje akutnog pogoršanja hronične opstruktivne bolesti tokom nekoliko nedelja, treba da pobudi sumnju na neoplazmu. Hemoptizije su čest simptom, najčešće minimalne. Na učinjenoj radiografiji pluća obično se vide promene, ali normalna radiografija pluća ne isključuje tumor. Dispneja se razvija rano. Obično je udružena sa pojačanjem kašlja i iskašljavanja. Osećaj teskobe, nelagodnosti u grudima je čest simptom i postoji u oko 60% slučajeva. Retrosternalni bol javlja se zbog uvećanih torakalnih limfnih žlezda. Kada bol postane intenzivan, lokalizovan i perzistentan, obično upućuje na direktnu invaziju pleure i zida grudnog koša ili metastaze u rebrima. Maligni pleuralni izliv se javlja u 16–20% bolesnika i zavisno od veličine, može dodatno da pogorša postojeću dispneju. Invazija u rebra ili kičmeni pršljen izaziva kontinuirani lokalizirani bol. Bol pod skapulom koji se širi duž gornjeg ekstremiteta može biti uzrokovan tumorom plućnog vrha ili gornjeg sulkusa, Pancoast tumor. (30)

Simptomatologija zavisi od lokalizacije tumora:

- Promuklost je čest simptom. Nastaje zbog infiltraciju povratnog laringealnog nerva i češće postoji kod tumora lokalizovanih u levom hemitoraksu. Disfagija nastaje zbog uvećanja mediastinalnih limfnih žlezda koje vrše kompresiju na jednjak, ređe zbog direktne tumorske invazije.
- Stridorozno disanje je posledica kompresije na dušnik usled rasta tumora i/ili metastatski uvećanih mediastinalnih limfnih žlezda. Nekada endoluminalni rast tumora dovodi do kritične centralne opstrukcije i stridoroznog disanja.
- Sindrom gornje šuplje vene (SVC) nastaje bilo zbog kompresije i/ili infiltracije zidova vene malignim procesom, ili tromboze unutar krvnog suda usled oštećenja endoluminalne površine. Klinička slika je karakteristična i odlikuje se edemom i pletorom lica i vrata, edemom konjunktiva i proširenjem vena i venula na vratu i zidu grudnog koša. Bolesnici se žale na glavobolju, poremećaj vida i svesti. SVC je u 2/3 slučajeva prouzrokovan karcinomom pluća.



- Povremeno postoji maligni perikardni izliv, zbog tumorskog rasta ili metastatske bolesti i može biti uzrok klasičnih simptoma tamponade perikarda.

### **3.4.1. Ekstratorakalne metastaze**

U momentu otkrivanja karcinoma pluća metastatsku bolest ima više od 1/2 bolesnika, multiple lokalizacije u 43% slučajeva. (28) Simptomatologija je određena lokalizacijom metastatske bolesti, oštećenjem zahvaćenog organa, veličinom i brojnošću metastaza. U približno 1/3 bolesnika simptomi bolesti su posledica udaljenih metastaza. Intrakranijalne metastaze postoje kod 9–15% bolesnika. Mogu prouzrokovati uporne glavobolje, nauzeju, povraćanje, žarišnu neurološku simptomatologiju, konfuziju i psihičke poremećaje. Metastaze u kičmenoj moždini su ređe. Metastaze u jetri postoje kod 10–27% bolesnika, međutim, testovi funkcije jetre su retko poremećeni sve dok metastaze nisu brojne i velike. Česte su i metastaze u nadbubrežnim žlezdama, 6–31% bolesnika, najčešće asimptomne. Supraklavikularne i prednje cervikalne limfne žlezde su uvećane kod 15–30% bolesnika. Utvrđivanje uvećanih limfnih žlezda ili potkožnih čvorića kao znak metastatske bolesti, kod 1–5% bolesnika, veoma je korisno, jer olakšava dijagnostiku i procenu raširenosti bolesti. Bol u kostima se javlja u 6–13% slučajeva, metastaze u kostima ima 24–41% bolesnika (26) i može biti zahvaćen bilo koji deo skeleta.

### **3.4.2. Paraneoplazijski sindrom**

Paraneoplazijski sindrom (22) je grupa kliničkih poremećaja udruženih sa malignom bolešću, koji nisu posledica direktnih fizičkih efekata primarnog tumora ili metastatske bolesti. Postoji kod 10–20% bolesnika, pre svega kod sitnoćelijskog karcinoma, i kliničke manifestacije mogu biti veoma različite. Nije vezan za veličinu primarnog tumora i u pojedinim slučajevima može da prethodi dijagnozi bolesti. S druge strane, može nastati kasno u evoluciji bolesti, ili može biti prvi znak recidiva bolesti. Precizan mehanizam nastanka paraneoplazijskog sindroma nije potpuno jasan, ali u mnogim slučajevima pojava je vezana za produkciju biološki aktivnih supstanci, bilo od strane tumora (polipeptidni hormoni i citokini) ili kao odgovor na tumor (antitela).

### 3.5. Dijagnostika karcinoma pluća

Cilj dijagnostičkih postupaka je potvrda dijagnoze bolesti, bliže određivanje tipa karcinoma, precizna procena raširenosti bolesti i procena opšteg stanja.

Dijagnostički postupak obuhvata:

- ✓ anamnezu i fizički pregled,
- ✓ laboratorijske analize,
- ✓ radiološku dijagnostiku,
- ✓ neinvazivnu i invazivnu internističku dijagnostiku,
- ✓ hiruršku dijagnostiku,
- ✓ ocenu opšteg stanja,
- ✓ multidisciplinarnu odluku o lečenju.

Inicijalni postupci u proceni raširenosti bolesti kod bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom pluća obuhvataju (27,29):

- ❖ anamnezu i klinički pregled;
- ❖ radiografiju pluća;
- ❖ laboratorijske analize (kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, testove funkcije jetre i bubrega, alkalnu fosfatazu, laktat dehidrogenazu, koncentraciju natrijuma u serumu);
- ❖ kompjuterizovanu tomografiju grudnog koša proširenu na gornji abdomen do nivoa nadbubrega (CT sken).

Dodatna ispitivanja u sklopu raširenosti bolesti (CT ili MRI glave, scintigrafija kostiju i dr.) usmeravaju se samo prema simptomima i sugestivnim laboratorijskim testovima.

Kada rezultati inicijalno učinjenih kliničkih ispitivanja nameću mogućnost hirurškog lečenja, ispitivanja treba dopuniti:

- ❖ PET/CT skenom, ako je dostupan. U slučaju pozitivnog nalaza u medijastinalnim limfnim žlezdama, potrebna je biopsija žlezde radi potvrde metastatske bolesti;
- ❖ ako je PET sken nedostupan ili rezultati ne dovode do zaključka, potrebno je učiniti biopsiju

limfnih žlezda većih od 1 cm. Citološki/histološki uzorci se mogu dobiti iglenom aspiracijom pod kontrolom endobronhijalnog i endoezofagealnog ultrazvuka, ili medijastinoskopijom;

- ❖ CT/MRI mozga i scintigrafiju skeleta, ako PET sken nije učinjen, a klinički je određen III stadijum TNM klasifikacije.

Dodatno, ako je moguće kurativno lečenje (hirurško ili radikalna zračna terapija) treba učiniti:

- ❖ biopsiju solitarne metastaze, da bi se dobio dokaz metastatske bolesti. Preporuka se ne odnosi za CNS;
- ❖ utvrditi citološki/histološki etiologiju pleuralnog i perikardnog izliva.

### **3.5.1. Dijagnoza mikrocelularnog karcinoma pluća**

#### **3.5.1.1. Inicijalna evaluacija**

U cilju postavljanja dijagnoze i preciznog određivanja stadijuma sprovodi se inicijalna evaluacija koja obuhvata srovođenje sledećih analiza i procedura: anamneza i klinički pregled, laboratorijske – hematološke i biohemijske analize, elektrolitski status i laboratorijska procena funkcije jetre, ureja i kreatinin, radiografija pluća, CT pregled toraksa i gornjeg abdomena, NMR mozga ili CT mozga, scintigrafija kostiju i dr. Ukoliko se inicijalnim ispitivanjem dokaže proširena bolest (ED-extensive disease), primena dopunskih staging procedura je opciona. (31)

#### **3.5.1.2. Dopunska evaluacija**

Torakocenteza ako je prisutan pleuralni izliv na radiografiji pluća, eventualno pleuroskopija ili videoasistirana torakoskopija.

Prisustvo izliva nije elemenat koji označava proširenu bolest u sledećim slučajevima:

- ukoliko se utvrdi postojanje male količine pleuralnog izliva nedostupne za torakocentezu, čak i ultrazvučno ili CT vođenom punkcijom;
- ukoliko su tri citološka nalaza izliva negativni na prisustvo malignih ćelija;
- ukoliko izliv nije hemoragičan i ako nije eksudat i klinička procena ukazuje da pleuralni izliv nije povezan sa tumorom.

Biopsija kostne srži – inicijalno to nije rutinska procedura.

Scintigrafija kostiju i radiografija kostiju zavisno od simptoma ili nalaza.

Medijastinoskopija/EBUS, EUS, eventualno VATS ukoliko se planira resekcija u ranom stadijumu.

### 3.6. Tretman karcinoma pluća

Lečenje karcinoma pluća određeno je općim stanjem bolesnika, histološkim tipom karcinoma i stadijumom bolesti. Pri tom, adekvatan preoperativni „staging“ i „restaging“ medijastinalnih limfnih žlezda je od ogromnog značaja, jer od toga zavisi izbor terapijskog postupka, a samim tim prognoza i ishod lečenja.

Hirurška terapija, tj. resekcija rezervisana je pre svega za rane stadijume NSCLC, I i II, ukoliko su zadovoljeni svi potrebni uslovi, bilo kao jedini vid lečenja, bilo kao deo multimodalitnog pristupa, s adjuvantnom (postoperativnom) terapijom u određenim indikacijama. Kod kompletno reseciranog NSCLC, dokazano je da adjuvantna hemioterapija poboljšava preživljavanje u subpopulaciji pacijenata sa ranim stadijumom bolesti. (32,33) U lokalno uznapredovaloj bolesti hirurgija se ređe primenjuje, posebno kao primarni pristup. Multimodalitetni pristup je osnovni terapijski princip (hemio- i radioterapija, eventualno hirurgija), a odluka o modalitetu lečenja uveliko i najpre zavisi od precizno utvrđenog stadijuma bolesti. Pritom je za odluku o terapijskom pristupu naročito od značaja za nehomogenu grupu stadijuma III, status medijastinumskih limfnih žlezda (N2), s aspekta zahvaćenosti malignim procesom, i to ne samo zavisno od specifične lokalizacije, već i od broja zahvaćenih žlezda i vremena njihove patohistološke dijagnostike (pre- ili per i postoperativno). Savremena saznanja ukazuju da je konkurentna hemoradioterapija superiorna u odnosu na sekvencijalnu terapiju za pacijente sa neresektabilnim stadijumom III NSCLC. (34,35) Hirurgija se veoma retko primenjuje u pacijenata u IV stadijumu bolesti. (36,37,38)

Inicijalna klinička evaluacija pacijenta sa SCLC (small cell lung cancer) ili mikrocelularnim karcinomom pluća podrazumeva najpre preciznu patološku procenu patohistološkog tipa, jer je često mikrocelularni karcinom udružen sa nemikrocelularnim tipom karcinoma pluća. Prognoza mešovitog histološkog tipa mikro/nemikrocelularnog karcinoma pluća određena je biologijom agresivnijeg mikrocelularnog histološkog tipa, te tumor mešovite histologije treba i u dijagnostičkom i u prognostičkom smislu smatrati mikrocelularnim histološkim tipom. Pre početka terapije potrebno je uraditi kompletne hematološke i biohemijske analize, radiografiju pluća, CT toraksa i gornjeg abdomena, eventualno CT mozga i scintigrafiju skeleta. Magnetna rezonanca mozga je potrebna ako CT mozga nije dovoljan za zaključak o prisustvu metastaza. Proširenost mikrocelularnog

karcinoma pluća obuhvaćena je definicijom dva stadijuma u sistemu godinama korišćene Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALCSG) klasifikacije: ograničena bolest (limited disease) i proširena bolest (extensive disease). Ograničena bolest je tumor koji se nalazi u jednom hemitoraksu i može biti obuhvaćen jednim prihvatljivim radioterapeutskim poljem, tj. podrazumeva eventualno prisustvo kontralateralnih hilarnih, i/ili ipsilateralnih, i/ili kontralateralnih supraklavikularnih nodusa, i/ili prisustvo perikardnog, i/ili ipsilateralnog pleuralnog izliva bez obzira na citologiju. (39) Proširena bolest označava proširenost tumora izvan granica ipsilateralnog hemitoraksa, prisustvo malignog pleuralnog i/ili perikardnog izliva, ili prisustvo udaljenih meta promena. Danas prevladava mišljenje da i mikrocelularni karcinom pluća treba klasifikovati po TNM klasifikaciji kao za nemikrocelularni karcinom pluća, koja je razvijena od strane International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). (40)

Terapijski standard za pacijente s ograničenom bolešću (LD SCLC) je kombinovano lečenje hemioterapijom i radioterapijom, konkurentno ili sekvencijalno. Terapijski standard je za pacijente s ekstenzivnom bolešću (ED SCLC) hemioterapija u kombinaciji sa ranom primenom mera palijativne terapije i zbrinjavanja

#### **4. HISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA KARCINOMA PLUĆA**

Karcinom pluća obuhvata heterogenu grupu tumora epitelnog porekla s različitim stepenom maligniteta, koji nastaju iz ćelija dišnog epitela bronha, bronhiola i alveola. Histološka klasifikacija karcinoma pluća standardizirana je prema predlogu Svetske zdravstvene organizacije (World Health Organization - WHO) i Međunarodnog udruženja za istraživanje karcinoma pluća (International Association for the Study of Lung Cancer - IASLC). (41)

Prema podacima Svetske Zdravstvene Organizacije (World Health Organization,WHO), četiri najčešća histološka tipa čine 96% svih primarnih neoplazmi pluća. (42) To su: karcinom malih ćelija, adenokarcinom, karcinom pločastih ćelija kao i karcinom velikih ćelija. Ostalih 5% čine karcinoid, karcinom bronhhijalnih žlezda i ostali ređi tipovi karcinoma. Od drugih malignih tumora u plućima se mogu naći primarni limfom kao i sarkom pluća.

## **4.1. Adenokarcinom**

Najčešći histološki tip, javlja se u 35% svih karcinoma pluća. Adenokarcinom je najčešći karcinom pluća kod bolesnika koji nisu nikada pušili i kod žena, kao i u mlađim uzrasnim grupama (ranije od 45 godina). Uglavnom se javlja kao periferna masa. (43) Incidenca mu je u postojanom porastu, posebno kod žena, u sporedbi s karcinomom pločastih ćelija koji je ranije bio najčešći plućni karcinom. U ovoj grupi pripada i bronhoalveolarni karcinom, kao poseban kliničkopatološki entitet, koji nastaje iz pneumocita tipa II i može se manifestirati kao solitarni periferni čvor, multifokalna bolest ili kao infiltrat koji imitira pneumoniju i brzo se širi od jednog do drugog režnja.

Bronhoalveolarni karcinom (44) je podtip dobro diferenciranih plućnih adenokarcinoma, redak je i nalazi se u 3% od svih karcinoma pluća, a karakteriše ga letimičan, promptni način rasta duž alveolarnih septa bez invazivne komponente. Histopatološki se karakteriše rastom malignih ćelija duž intaktnih alveolarnih septa. Može se na osnovu histopatoloških kriterijuma podeliti u najmanje dva tipa, mucinozni i nemucinozni. Bronhoalveolarni karcinomi se obično nalaze na periferiji pluća i često su subpleuralni, mada u oko 10% slučajeva mogu biti i centralno lokalizovani. Mogu biti čvrsti, ako su udruženi sa ožiljkom ili dezmozoplastičnom reakcijom, ili mucinozni, ako su udruženi sa signifikantnom produkcijom mucina. Tumori mogu biti solitarni ili multipli. Plućne metastaze iz kolona, dojke, pankreasa, ovarijuma i drugih lokalizacija, mogu rasti duž alveolarnih septa i imitirati bronhoalveolarni karcinom. Povećani limfni čvorovi u mediastinumu nisu tipični za ovaj podtip karcinoma. Češće se, od drugih tipova karcinoma, razvija kod nepušača, posebno žena. Ređe je smešten centralno, kao hilarna ili perihilarna masa, a zahvaća pleuru i torakalni zid u oko 15% slučajeva, što je češće nego kod ostalih histoloških tipova karcinoma. Brzorasteći, rano metastazira i kasno daje simptome, pa ima lošu prognozu.

## **4.2. Karcinom pločastih ćelija**

Ovaj karcinom čini 30% svih karcinoma pluća i najviše je povezan s pušenjem.(45) Preko 90% ovog karcinoma razvija se kod pušača. Pokazuje dva osnovna tipa rasta: intraepitelni sa ili bez subepitelne invazije ili endobronhalni polipoidni rast. Razvija se u nekoliko stadijuma od hiperplazije bazalnih ćelija, pločaste metaplazije, atipične pločaste metaplazije, karcinoma

in situ, do invazivnog karcinoma. Obično nastaje u proksimalnim dišnim putevima, te dovodi do bronhalne opstrukcije, opstruktivne pneumonije ili hemoptize.

### **4.3. Karcinom malih ćelija**

Ovaj je karcinom neuroendokrinog porekla.(46) Nalazi se u oko 25% svih karcinoma pluća, a oboleli su većinom pušači. Uglavnom je centralno pozicioniran, sa tendencijom širenja u okolno tkivo, perihilarno, kao i infiltracijom submukoze bronha i okolnog tkiva, tako da dovodi do ekstramuralne kompresije bronha s posledovatelnom atelektazom. Često ga prati opsežna limfadenopatija i velika sklonost ranom metastaziranju, kao i razvijanje paraneoplastičnog sindroma. Klinički simptomi često su odraz diseminacije bolesti.

### **4.4. Karcinom velikih ćelija**

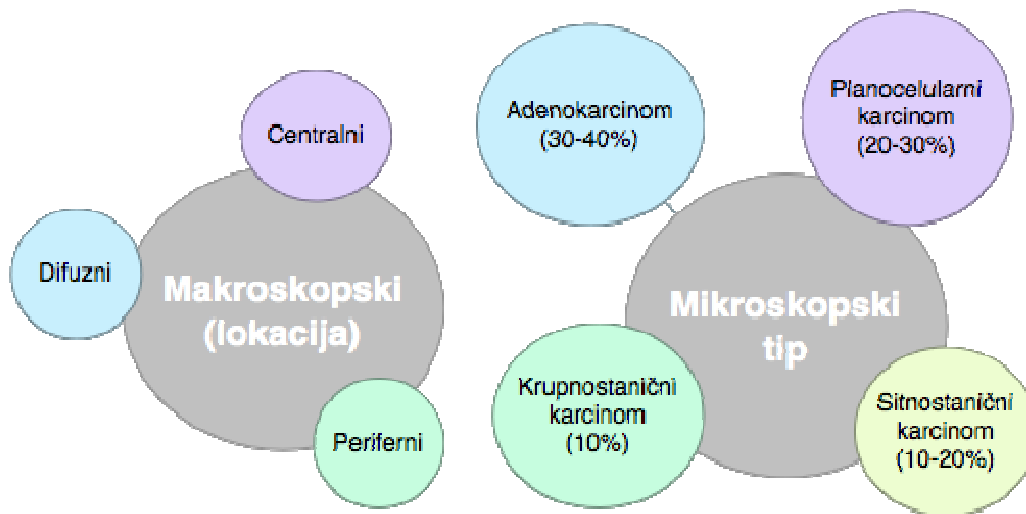
Četvrti po frekventnosti pojavljivanja (10% svih karcinoma pluća),(47) a oboleli su većinom pušači. Obično raste kao veliki periferni nekrotični tumor. Mnogi tumori, koji su nekada bili dijagnosticirani kao karcinomi velikih ćelija, danas su poznati kao slabo diferencirani karcinomi žlezdanih ćelija ili karcinomi pločastih ćelija. Ustanovljena varijanta, koja čini 3% svih karcinoma pluća, je povezana i s lošom prognozom.

### **4.5. Klinička podela karcinoma pluća**

Osim histološke klasifikacije karcinoma pluća, u svakodnevnom kliničkom radu više se koristi klinička podela karcinoma pluća. Sl.8 U određivanju i planiranju terapije, a zbog kliničko-bioloških karakteristika, karcinom pločastih ćelija, karcinom žlezdanih ćelija i karcinom velikih ćelija razmatraju se kao jedna grupa tumora tzv. ne-malih ćelija ( non-small cell lung carcinoma, NSCLC)(48,49). Karcinom malih ćelija (small cell lung carcinoma, SCLC) je, što se tiče brzine umnožavanja i metastaziranja, biološki agresivniji i bolje reaguje na hemioterapiju u usporedbi s karcinomima ne-malih ćelija, pa čini drugu grupu raka pluća. U vreme dijagnostikovanja, ovaj karcinom je većinom već razvio diseminirane metastaze, pa su hemioterapija i zračenje najčešći tretman za njega(50). Bolesnici s karcinomom ne-malih ćelija tretiraju se hirurški, ukoliko je bolest u ranom stadijumu ili hemioterapijom i zračenjem u naprednutim stadijumima.(51,52) Osim karcinoma malih i ne-malih ćelija, u kliničkoj

podeli karcinoma pluća, postoji i treća grupa koju čine ostali karcinomi u kojoj spadaju karcinoid, adenoid-cistični karcinom i mukoepidermoidni karcinom.

### Tipovi raka pluća, lokacijski i mikroskopski



Sl. 8 Tipovi karcinoma pluća

Izvor:[http:// www.perpetuum-lab.com.hr](http://www.perpetuum-lab.com.hr)

#### 4.6. TNM klasifikacija

Kompletni naziv TNM sistema je Međunarodni sistem za određivanje proširenosti karcinoma pluća (The International Staging System for Lung Cancer, ISSLC). Koncept TNM sistema proizlazi iz signifikantnog odnosa anatomske proširenosti karcinoma i prognoze bolesti. U kliničkim istraživanjima i svakodnevnoj praksi to je kao internacionalni jezik, služi kao baza za razmenu informacija među kliničara i istraživača, vodič je u izboru odgovarajuće terapije i evaluaciji prognoze bolesti. TNM sistem je prihvaćen od Internacionalne unije za borbu protiv karcinoma (Union Internationale Contre le Cancer – UICC) i od Odbora Američkog društva protiv karcinoma (American Joint Committee on Cancer – AJCC).(53) Sadašnje 7. izdanje TNM klasifikacije potiče iz 2009. godine i prema novodonešenim kriterijumima, može se koristiti ne samo za karcinoma ne-malih ćelija pluća, već i za karcinoma malih ćelija pluća i bronhopulmonalne karcinoidne tumore.(54)

T deskriptor opisuje karakteristike primarnog tumora, N deskriptor označava prisustvo metastaza u regionalnim limfnim žlezdama, a M deskriptor upućuje na postojanje ekstratorakalnih metastaza. (55).



#### 4.6.1. T-staging

Prodor primarnog tumora u medijastinum s infiltracijom njegovih struktura znači da je bolest u inoperabilnom stadijumu. S1.9 Kod karcinoma desnog gornjeg reznja, treba pažljivo analizirati njegov odnos s gornjom šupljom venom, desnim glavnim bronhom i karinom. Karcinom levog gornjeg reznja može se širiti oko luka aorte, leve glavne plućne arterije i može ući u aortopulmonalni prozor. Karcinom srednjeg reznja i lingule može infiltrirati perikard i srce. Karcinomi donjih reznjeva mogu infiltrirati levi atrijum, donju plućnu venu, ezofagus i dijafragmu. Tumori desno, takođe mogu infiltrirati venu kavu inferior, a oni levo descendentnu aortu.

T – tumor	
maligne stanice u iskašljaju ili ispirku bronha, ali se ne vide radiološki ili bronhoskopski	TX
nema dokaza postojanja primarnog tumora	T0
Carcinoma in situ	Tis
tumor ≤2cm	T1a
tumor >2cm i ≤3cm	T1b
tumor >3cm i ≤5cm	T2a
tumor >5cm i ≤7cm	T2b
tumor >7cm; koji se izravno širi; dodatni čvorovi u istom reznju	T3
dodatni čvorovi u drugom ipsilateralnom* reznju	T4

\*na istoj strani

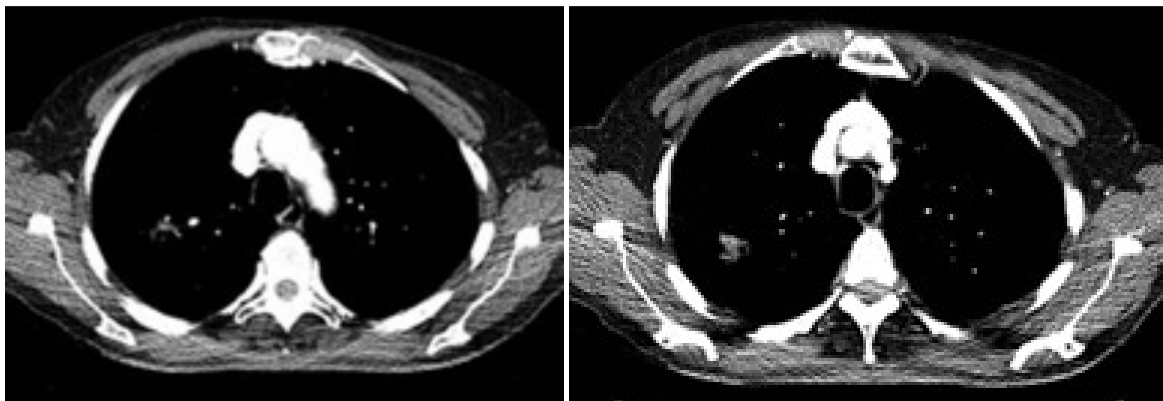
#### S1.9 TNM klasifikacija 2009, T-staging

Izvor:<http://www.zdravlje.gov.rs/.../Vodici/Vodic%20za%20dijag...>

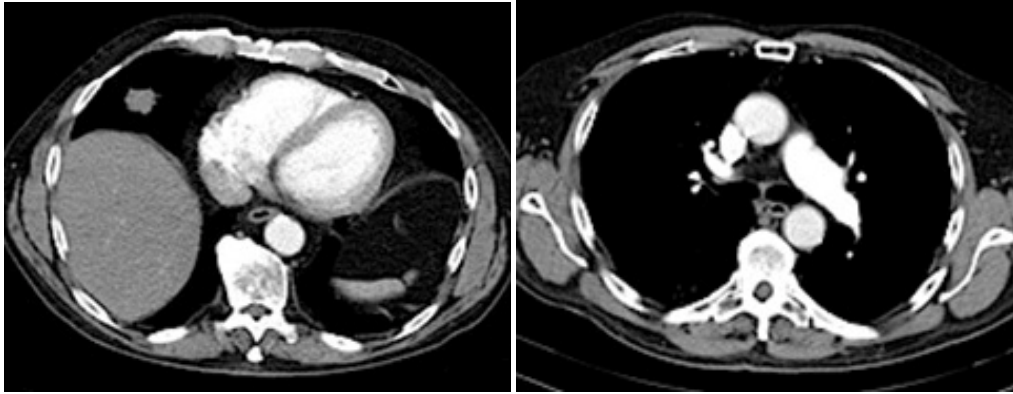
Senzitivnost CT-a u proceni infiltracije medijastinuma je ograničena i nije uvek u skladu s intraoperativnim nalazom. (56) Ako se među tumora i medijastinuma nalazi medijastinalno masno tkivo ili plućni parenhim, onda karcinom gotovo sigurno ne infiltrira medijastinum. (57) Ako je tumor u direktnom kontaktu s medijastinalnom pleurom bez vidljivog sloja masti ili parenhima između tumora i medijastinuma, to još uvek ne znači da je medijastinum infiltriran: što je taj kontakt manji, to je i manja verovatnoća invazije medijastinuma. Smatra se da je tumor resektabilan ako direktan kontakt među tumora i medijastinuma je manji od 3 cm i tumor obuhvata manje od 90% cirkumference aorte ili drugih krvnih sudova. (58) Aplikacijom kontrastnog sredstva dodatno se potvrđuje ili

isključuje invazija vaskularnih struktura medijastinuma. Ako tumor infiltrira srce, velike krvne sudove, traheju ili karinu, ezofagus i kičmu, onda se klasificira kao T4 tumor ili inoperabilni stadijum IIIB. Tumor koji infiltrira torakalni zid (uključujući i Pancoast tumor), dijafragmu i medijastinalnu pleuru klasificira se kao T3 tumor ili još operabilni IIIA stadijum. Sl.10,11,12

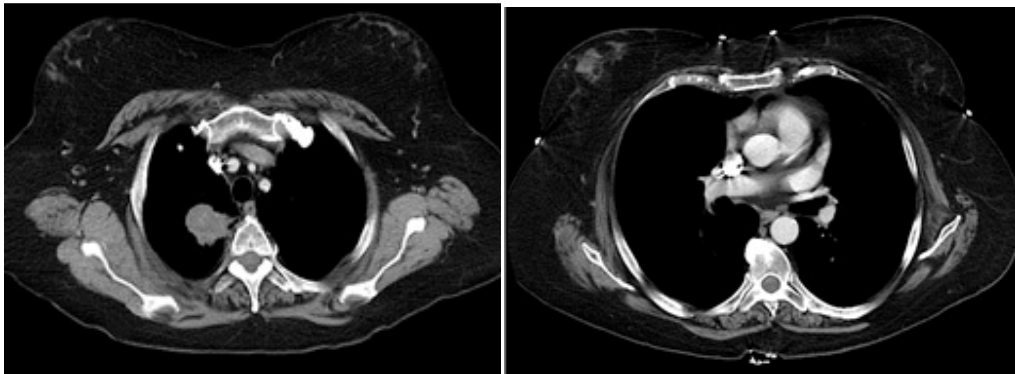
Sigurni znaci infiltracije torakalnog zida su osteoliza rebra s tumorskom masom denziteta mekog tkiva, koja okružuje rebra i koja infiltriše muskulaturu i subpleuralnu mast. Znaci koji su pokazatelj za infiltraciju parijetalne pleure su zadebljana pleura, kontakt tumora i pleure veći od 3 cm ili ako je tupi ugao među tumora i pleure. Ovi znaci nisu u potpunost pouzdani. Pleura može biti zadebljana i kod inflamatornih procesa, ožiljaka ili kod formiranih plakova. Pleuralni izliv je nešto češći kod adenokarcinoma. Ukoliko se u izlivu dokaže prisutnost malignih ćelija, tumor se klasificira kao T4 i kao takav je inoperabilan. Merenje denziteta pleuralnog izliva nije pouzdano u proceni i razlikovanju hemoragičnog od seroznog izliva. Resektabilnost tumora ovisi i o njegovom odnosu s bronhima i karinom. Dvo i trodimenzionalnim rekonstrukcijama kao i multiplanarnim prikazom može se vrlo dobro prikazati endobronhalna lokalizacija tumora i njegov odnos s okolinom. (59) Ako je tumor u potpunosti okružen plućnim parenhimom, multiplanarnom rekonstrukcijom može se proceniti da li prelazi granicu interlobijuma.



Sl.10 Tumorska masa u gornjem lobusu desno, sa iregularnim rubovima, dijametar 2cm, medijastinalni prozor CT uredan, CT staging – T1aN0M0



Sl.11 Tumorska masa sa dijametrom 2,5cm, u desnom donjem lobusu, sa ravnim rubovima, bez prisustvo limfnih čvorova u medijastinumu, CT staging - T1bN0M0



Sl. 12 Tumorska masa u desnom gornjem lobusu, nehomogena, lobulirana, dijametrom 3,5cm., bez prisustvo limfnih čvorova u medijastinumu, CT staging- T2aN0M0

#### 4.6.2. N-staging

CT daje detaljne informacije o prisustvu, veličini, lokalizaciji i morfološkim karakteristikama hilarnih i medijastinalnih limfnih žlezda. Njihov izgled, rubovi i denzitet ne mogu pomoći u diferencijaciji benignih od malignih limfnih žlezda, jedino je veličina donekle pouzdan kriterijum. Sl.13 Senzitivnost i specifičnost veličine kao kriterijum u proceni infiltracije limfnih žlezda metastatskim procesom je istraživana u brojnim kliničkim studijama i iznosila je od 50 do 90%. (60) Razlog velikim varijacijama u rezultatima je način merenja veličine čvora, neki autori su merili širi promer, a drugi veći promer limfnog čvora. Konsenzusom je konačno dogovoreno da se meri uži promer limfnog čvora, pa tako svaka limfna žlezda čiji je promer veći od 1 cm, smatra se promenjenom. Sl.14,15,16,17,18 Problem

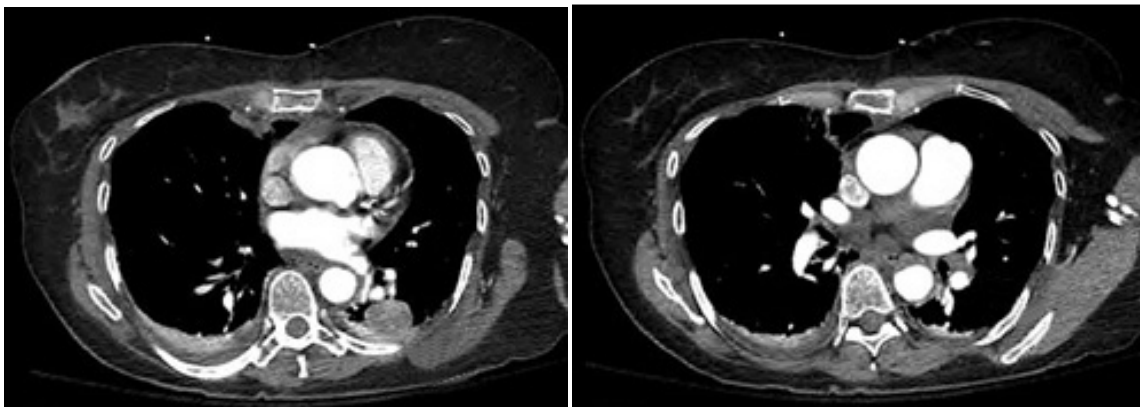
je pri tome što limfne žlezde mogu biti uvećani i zbog nemalignih uzroka, pa tako reaktivna hiperplazija može se sresti kod atelektaze ili opstruktivne pneumonije uzrokovane tumorom, ali i kod tuberkuloze i drugih infekcija. (61) Kod adenokarcinoma i slabodiferenciranih tumora metastatski izmenjeni limfni čvorovi mogu izgledati „normalno“ i biti manji od 1 cm u kraćem promeru. Današnji je stav da pozitivan nalaz na CT-u, prema CT kriterijumima, limfne žlezde veće od 1 cm u najmanjem dijametru su patološki uvećane i nalaz je suspektan za metastatske promene žlezda. Kod pacijenta s normalnim CT nalazom, nije potrebna predoperativna biopsija žlezda i takvi pacijenti idu direktno na operaciju.

#### N – limfni čvorovi

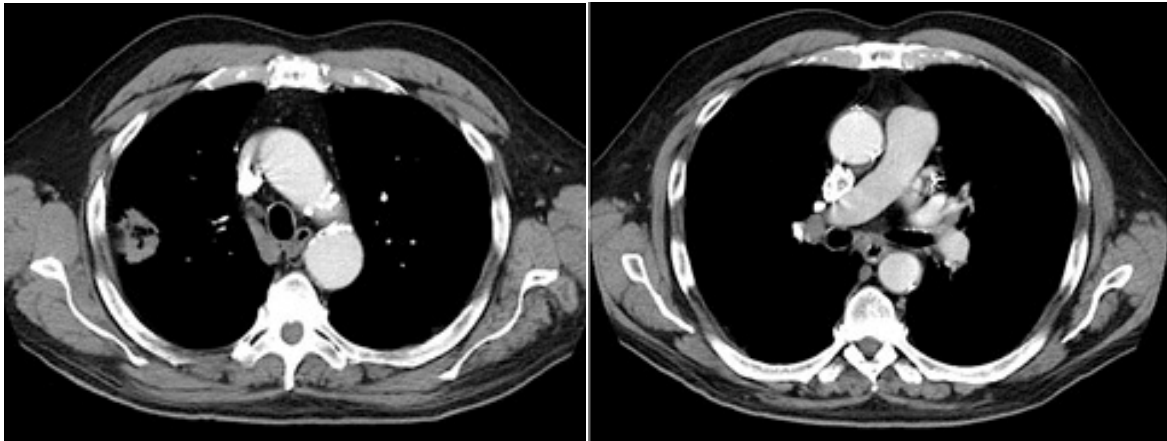
regionalni limfni čvorovi se ne mogu procijeniti	NX
limfni čvorovi nisu zahvaćeni	N0
zahvaćeni ipsilateralni bronhopulmonarni limfni čvorovi ili hilarni čvorovi	N1
zahvaćeni ipsilateralni medijastinalni ili subkarnarni limfni čvorovi	N2
zahvaćeni medijastinalni, hilarni, bilo koji supraklavikularni čvorovi	N3

#### Sl.13 TNM klasifikacija 2009. N-staging

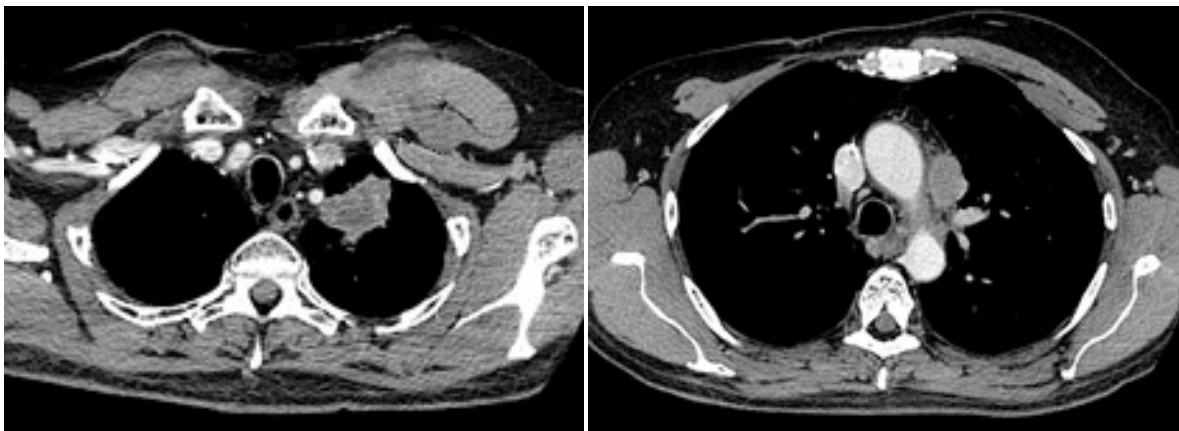
Izvor:<http://www.zdravlje.gov.rs/.../Vodici/Vodic%20za%20dijag...>



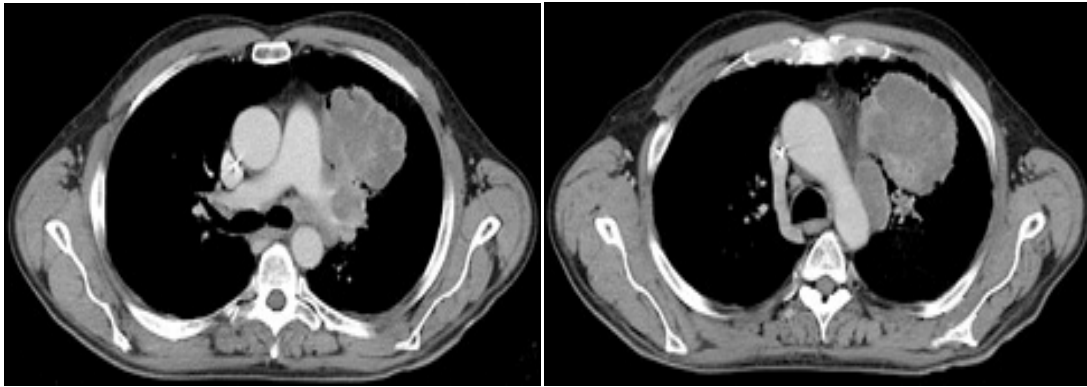
Sl.14 Tumorska masa u levom donjem lobusu, nehomogena, lobulirana, rubovi ravni, dijametar 3 cm, sa hilarnom limfadenopatijom levo, CT staging - T1bN1M0



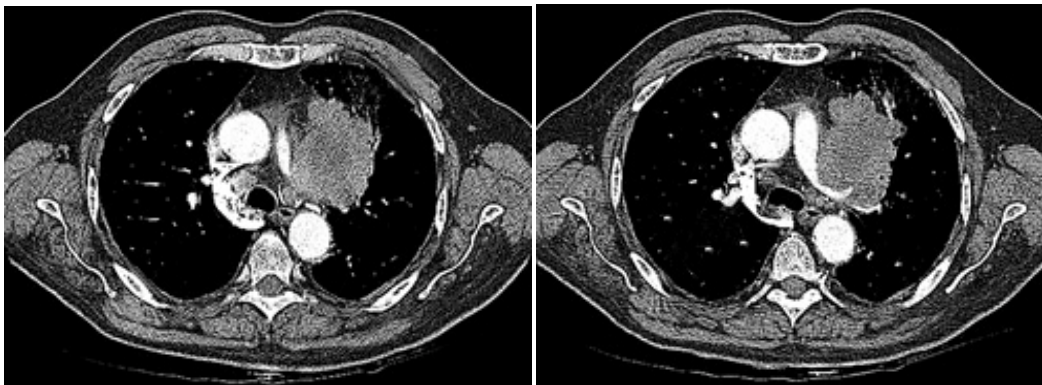
Sl. 15 Tumorska masa u donjem lobusu desno, sa pozitivnim vazдушnim bronhogramom, lobulirana, dijametar 3,5cm, sa ipsilateralnom donjom hilarnom limfadenopatijom, CT staging – T2aN1M0



Sl. 16 Tumorska masa u gornjem levom lobusu, nehomogena, lobulirana, iregularnost rubova, dijametar 4cm, sa limfadenopatijom u aortopulmonalnom prozoru, CT staging - T2aN2M0



Sl. 17 Tumorska lobulirana nehomogena masa u levom gornjem lobusu, dijametar 6,5cm, sa paraaortalnom limfadenopatijom, CT staging – T2bN2M0



Sl. 18 Primarna infiltracija u levom gornjem lobusu sa paratrahealnim limfnim čvorovima na kontralateralnoj strani, CT staging - T3bN2M0

Ovakav stav zasniva se na činjenici potvrđenu u brojnim studijama, koje su pokazale da bolesnici s mikroskopskim metastazama u limfnih žlezda „normalne“ veličine, imaju bolju prognozu od bolesnika s metastazama u uvećanim limfoglandulama. Lažno negativni CT nalazi u pogledu metastaza limfnih žlezda su veći, što je viši T status tumora i kod adenokarcinoma.



### 4.6.3. M-staging

Dosadašnji stav o ekstratorakalnom stadiranju bio je da ga treba sprovesti samo u slučaju kada pacijent koji je kandidat za operaciju, ima simptome koji bi mogli biti uzrokovani metastatskom bolešću. Sl.19 Konsenzus o tome da li treba uraditi ekstratorakalni staging i kod asimptomatskih pacijenata još uvek ne postoji.

M – metastaze	
prisustvo udaljenih metastaza se ne može procijeniti	MX
nema udaljenih metastaza	M0
zahvaćenost pleure (maligni pleuralni izljev ili pleuralni čvorovi)	M1a
odvojeni čvorovi u kontralateralnom pluću (iste histologije)	M1a
udaljene metastaze	M1b

#### Sl.19 TNM klasifikacija 2009, M-staging

Izvor:<http://www.zdravlje.gov.rs/.../Vodici/Vodic%20za%20dijag...>

Današnja klinička istraživanja predlažu da se ekstratorakalni staging ipak treba učiniti kod svakog pacijenta s nemikrocelularnim karcinomom bez obzira na simptome, a pogotovo ako se planira operativni zahvat. Ekstratorakalnih metastaza ima kod 20-25% bolesnika s novo dijagnosticiranim N0 adenokarcinomom i kod 15% bolesnika s novo dijagnosticiranim N0 planocelularnim karcinomom. (62) Najčešće karcinom pluća metastazira u mozak, kosti, jetra i nadbubrežne žlezde. Adenokarcinom najčešće metastazira u mozak. Nakon završenog intratorakalnog staginga, rutinski se pregled nastavlja u CT gornjeg abdomena.

Metastaze u nadbubrežnim žlezdama ima kod oko 10% bolesnika s nemikrocelularnim karcinomom pluća. Promene u nadbubrežnim žlezdama su česte, dve trećine tih lezija su benigni adenomi koji se razlikuju od adrenalnih metastaza po tome što imaju denzitet masti i što su obično manji od 3 cm. Denzitet od 10 HU ili manji, patognomoničan je za benignu adrenalnu leziju. Adenomi nakon intravenske aplikacije kontrasta, slabo imbibiraju kontrast, dok metastaze rapidno imbibiraju kontrast, nakon što se isti bavno eliminiše.

Za prikaz metastaza u jetri treba aplicirati intravenski kontrast, zbog toga što su one često izodenzne s okolnim jetrenim parenhimom. Iako je ultrazvuk metoda izbora za prikaz jetrenih metastaza, prednost CT-a je što može prikazati delove jetre koji su ponekad nedostupni za UZ. Iako MR ima veću senzitivnost u otkrivanju moždanih metastaza, CT je i dalje

standardna metoda u stadiranju mozga. Pretraga se radi kada pacijent ima neurološke simptome, a rutinski kod adenokarcinoma i karcinoma velikih ćelija. Asimptomatske moždane metastaze nađu se u 3-10% nemikrocelularnih karcinoma.

## **5. RADIOLOŠKI MODALITETI U DIJAGNOSTICI KARCINOMA PLUĆA**

Za dijagnostiku karcinoma pluća, za ranu dijagnostiku bolesti, procenu veličine i ocenu progresije bolesti, koriste se brojne radiološke ( imaging) metode, kao što su radiografija pluća, kompjuterizirana tomografija (CT), endobronhijalni (EBUS) i endoezofagealni ultrazvuk (EUS), magnetna rezonanca (MR), pozitron emisiona tomografija (PET).

Uprkos različitim dijagnostičkim modalitetima i sofisticiranim tehnikama, rentgenska snimka pluća i višeredna kompjuterizovana tomografija (MSCT) i dalje ostaju rutinske pretrage u dijagnostici i stagingu karcinoma pluća.

### **5.1. Rentgenografija pluća**

Rentgenski snimak je inicijalni pregled pluća i zapravo je jedina metoda za dijagnostiku asimptomatskog karcinoma pluća. Snima se u stojećem stavu u dubokom inspirijumu, a budući da rentgenski zrak prolazi kroz toraks od leđa prema prsima, prikladan naziv je sumacijski snimak u posteriorno-anteriornom pravcu. U svakodnevnom radu, skraćeno se naziva PA radiografija. Kod bolesnika koji ne mogu stajati, snima se u ležećem položaju, a x-zrak prolazi u anteriorno-posteriornom smeru, pa se takav snimak naziva AP snimak pluća. Profilni snimak nadopunjuje sumacijski PA snimak i prikazuje anatomske strukture ili lezije koje se zbog srca i velikih krvnih sudova ne vide na PA grafiji.(63) Time se postiže trodimenzionalni prikaz i tačna lokalizacija tumora. Nakon što se otkrije nodus, korisno je pregledati ranije rentgenske snimke, radi komparacije i procenu dinamike procesa. Ukoliko nodus postoji duže vreme, dve godine i više, smatra se da je vrlo mala mogućnost da se radi o malignoj leziji. Ako je nodus novonastali, tada je velika verovatnost da je maligni. (64) Ako se na radiografiji detektuje tumor s kontralateralnom medijastinalnom limfadenopatijom ili osteolizom skeleta, onda je dalji radiološki staging nepotreban. (65,66)



## **5.2. Kompjuterizovana tomografija (CT)**

Uz brojne savremene imaging modalitete, višeredna (multislice) kompjuterizovana tomografija (MSCT), ostaje i dalje „zlatni standard“ u radiološkom stagingu karcinoma pluća, zbog detaljnog prikaza morfoloških karakteristika samog tumora, kao i zbog procene njegovog stadijuma. (67) CT je metoda izbora i kod rutinskog praćenja bolesnika u postoperativnom razdoblju, u kojem se procenjuje uspeh terapije ili se detektuje recidiv bolesti. U poređenju sa radiografijom, MSCT pruža dopunske važne informacije o lokalizaciji tumora, njegovoj veličini i izgledu, lokalnoj i udaljenoj proširenosti. (68) Prednost ovog imaging modaliteta je u tome što prikazuje torakalne strukture u aksijalnim presecima, uz mogućnost dvo i trodimenzionalne rekonstrukcije, velika rezolucija gustine tkiva (density resolution) i široki dinamički raspon sive skale (dynamic range). Zbog poprečnih preseka, jasno se mogu razdvojiti strukture ili lezije koje su se superponirale s drugim strukturama na rentgenskom snimku pluća. Zbog velike rezolucije, omogućen je i prikaz pojedinih struktura medijastinuma u odnosu na medijastinalno masno tkivo. Nijedna druga imaging tehnika ne može u jednoj ekspoziciji istovremeno prikazati plućni parenhim, meka tkiva i kosti.

Aplikacijom kontrastnog sredstva krvne sudove srca i medijastinuma se bolje diferenciraju od okolnog tkiva ili tumorske mase. Iako je CT „zlatni standard“ u proceni proširenosti karcinoma pluća, njegova senzitivnost i specifičnost je limitirana u proceni invazije medijastinuma, invazije torakalnog zida, kao i u proceni metastaza u limfnim čvorovima. U dosadašnjim istraživanjima dokazano je da oblik i denzitet limfnih žlezda nisu pouzdani u diferenciranju benignih od malignih limfnih čvorova, te je konsenzusom određeno da se limfni čvor promera većeg od 1 cm smatra promenjenim.

### **5.2.1. Istorijat CT**

Nakon otkrića rentgenskih zraka, kompjuterizovana tomografija predstavlja najveći napredak u radiologiji. Zato su zaslužni inženjer Godfrey Hounsfield i matematičar Allen Cormack, koji su za ovo otkriće 1979 godine dobili Nobelovu nagradu. Razvoj kompjuterizovane tomografije odvijao se u više faza, pa su poznate četiri generacije CT uređaja. Generaciju CT-a određuje u prvom redu struktura detektora i međusobni odnos i način kretanja rentgenske cevi i detektora. Ovisno o odnosu brzine rotacije i translacije stola

kao i broj detektora, razlikuju se tri tipa CT-a: konvencionalni CT, singleslice CT, spiralni CT i multislice (MSCT) ili multidetektorski CT (MDCT). (69)

Kratak vremenski interval snimanja smanjuje artefakte nastale pulsacijama srca i respiratornim pokretima, a zadržavanje daha je vrlo kratko, što je bitno kod teških bolesnika. Tako na primer, za snimanje toraksa dužine 30 cm potrebno je sa 16-MSCT 6 do 10 sekundi skeniranja. Kompjuterskom obradom dobivenih podataka nastaju slike sa visokom prostornom rezolucijom, sa mogućnošću trodimenzionalne rekonstrukcije i multiplanarni prikaz. Izbor kolimacije sloja može se učiniti nakon skeniranja bolesnika, za razliku od spiralnog CT-a, gde se širina kolimacije mora odabrati pre početka snimanja i više se ne može promeniti. Posebnom obradom podataka dobivenih tokom snimanja, može se prikazati unutrašnja površina traheobronhijalnog sistema. Ova se tehnika naziva virtuelna bronhoskopija.

### **5.3. Endobronhijalni i endoezofagealni ultrazvuk**

Endobronhijalni ultrazvuk (EBUS), endobronhijalni ultrazvuk uz korišćenje bioptičkih igala (EBUS-TBNA, Real time endoscopy) i endoezofagealni ultrazvuk (EUS) od koristi su u ispitivanju regionalne rasprostranjenosti karcinoma pluća i u preciznijem određivanju stadijuma bolesti.(70) EBUS-om se može odrediti dubina prodora tumora u strukture bronhijalnog zida i zahvatanje peribronhijalnih struktura. Mini sonda je primenjiva u istraživanju malih, perifernih promena u parenhimu pluća. Kada su promene u plućima solitarne, periferne i manje od 2 cm, EBUS je od veće dijagnostičke vrednosti nego standardna bronhoskopija, a kod promena većih od 3 cm vrednosti su slični. U proceni hilarne i medijastinalne limfadenopatije, izuzev subkarinarne lokalizacije, EBUS-TBNA je veće dijagnostičke vrednosti od TBNA. U ispitivanju paraezofagealnih žlezda od koristi je EUS. Senzitivnost EBUS-TBNA i EUS metode u utvrđivanju maligno izmenjenih medijastinalnih limfnih žlezda je 85–94%, zavisno od lokalizacije i veličine žlezda. U slučaju negativnog nalaza, neophodna su dodatna ispitivanja. Ovim tehnikama se ne mogu istraživati subaortne medijastinalne limfne žlezde.

#### **5.4. Magnetna rezonanca (MR)**

Magnetna rezonanca (MR) je dijagnostički imaging modalitet koji nema rutinsku primenu u stagingu karcinoma pluća, već je kao metoda komplementarna CT-u. (71) Njena je prednost mogućnost multiplanarnog prikaza i velike različitosti u intenzitetu tkiva tumora od okolnih mekotičnih struktura bez aplikaciju kontrastnog sredstva. Prednost je i odsustvo jonizirajućeg zračenja. Za utvrđivanje invazije tumora u medijastinum, aortu, torakalni zid i kičmu, MRI je nešto bolja, ali ne značajno. Preporučuje se za ispitivanje tumora gornjeg sulkusa.

#### **5.5. Pozitron emisija tomografija (PET)**

U poređenju sa standardnim CT nalazom, PET sken je superioran u proceni tumorskih promena u medijastinumu i vanplućne lokalizacije bolesti. Tačnost PET skena za medijastinalne metastaze je 74%, (72) senzitivnost 74–84%, specifičnost 73– 89%, ima negativnu prediktivnu vrednost 93% i pozitivnu prediktivnu vrednost 79%. Kada je nalaz PET skena pozitivan ili su limfne žlezde medijastinuma uvećane, bez obzira na nalaz PET skena, neophodna je histološka potvrda bolesti. U slučaju negativnog PET skena i uvećanih limfnih žlezda u medijastinumu 16 mm i više (CT nalaz), metastatska bolest se može utvrditi u 21% slučajeva. PET sken ima veliku tačnost (89–96%) za istraživanje ekstratorakalnih metastaza. Udaljene metastaze, nepotvrđene konvencionalnim tehnikama, mogu se utvrditi u 4–14% slučajeva. Najveću vrednost ima za istraživanje metastaza u nadbubrezima i kostima. Lažno negativni rezultati se javljaju kada su tumorske promene manje 5–7 mm, a lažno pozitivni u infekciji i upalama. Nije od koristi za detekciju metastaza u CNS-u, zbog velike metaboličke aktivnosti glukoze u normalnom moždanom tkivu. Kombinacija pozitron emisije tomografije i kompjuterizovane tomografije, PET/CT sken je superiornija u poređenju sa PET skenom i standardnim CT skenom u proceni T i N bolesti kod karcinoma pluća. U bolesnika sa limfnim žlezdama medijastinuma manjim od 1 cm ima 14,4% lažno negativnih nalaza. Kod bolesnika sa mikrocelularnim karcinomom pluća se ne preporučuje, osim kada se razmatra hirurško lečenje, može da zameni scintigrafiju skeleta i od pomoći je kod planiranja zračne terapije.

## 6. CT MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA PLUĆA

Primarni karcinom pluća može imati centralnu ili perifernu lokalizaciju. Centralnu lokalizaciju ima kod oko 40% tumora, a perifernu kod ostalih 60%. (73) Centralni tip karcinoma radiološki se manifestuje atelektazom parenhima ili infiltracijom parenhima distalno od opstrukcije, uz proširenje hilusa, koje ne mora uvek biti evidentno. Lumen bronha može biti opstruiran ektramuralnom kompresijom ili intraluminalnom lokalizacijom tumora. Opstrukcija bronha dovodi do ometanja ventilacije i zastoj sekreta, što favorizuje razvoj postopstruktivne pneumonije. Ovaj način se uglavnom odnosi na planocelularni karcinom, jer je najčešće on centralno lokalizovan, dok je adenokarcinom češće periferni tip.

Distelektaza je parcijalni kolaps plućnog parenhima. Atelektaza se očituje kompletnim smanjenjem volumena plućnog parenhima, a ovisno o obimu opstrukcije može se ili ne mora videti zračni bronhogram unutar kolabiranog parenhima. Prema lokalizaciji tumora, sama atelektaza može biti segmentna, lobarna ili atelektaza celog plućnog krila. Zbog smanjenje volumena parenhima, dolazi do ipsilateralnog pomeranja interlobarnih fisura, medijastinuma, dijafragme i rebara. Nakon aplikacije kontrastnog sredstva, može se unutar kolabiranog parenhima prikazati i sam tumor, zbog njegove pojačane imbibicije kontrastom.

Mukoidna impakcija nastaje kada tumor opstruira lumen bronha, a distalno od opstrukcije, unutar lumena dolazi do retencije sekreta s posledovatelnom dilatacijom bronha. Na CT-u se mukoidna impakcija prikazuje kao tubularna struktura, a ponekad je jedino vidljiva promena u parenhimu, pa kao takva je indirektni znak centralne opstrukcije. Postopstruktivna pneumonija nastaje zbog zastoja sekreta u slabo ventiliranom parenhimu, što uslovljava razvoj bakterijske infekcije. Zato, svaka pneumonija s prolongiranim tokom ili pneumonija koja u kratkom vremenskom periodu recidivira u istom lobusu, mora pobuditi sumnju za tumorsku opstrukciju bronha.

Parcijalna opstrukcija bronha tumorom može dovesti do valvularnog mehanizma, koji u ekspirijumu ne dozvoljava izlaz vazduha, pa nastaje „air trapping“ koji se na CT-u manifestuje kao lokalno smanjenje denziteta parenhima distalno od okludiranog bronha. Ako se snimanje uradi u ekspirijumu, područje „air trapping“-a se bolje ističe u odnosu na ostali nepromenjeni parenhim.

Uvećanje hilusa je vrlo česta manifestacija karcinoma pluća, a može biti uzrokovano tumorom koji je centralno lociran, metastatski proširenim hilarnim limfoglandulama ili konsolidiranim parenhimom. Postkontrastni CT može razjasniti uzrok uvećanog hilusa

diferenciranjem vaskularnih struktura hilusa od tumora, konsolidiranog parenhima ili uvećanih limfnih žlezda. Proširenje medijastinuma nastaje zbog izmenjenih limfnih žlezda ili propagacije tumora u medijastinum. Kontrastno opacificirane krvne sudove lako se diferenciraju u okviru tumorske mase ili unutar limfnih konglomerata, što olakšava procenu proširenost bolesti. Elevacija dijafragme je znak maligne infiltracije n. phrenicusa. Maligna limfangioza nastaje zbog širenja malignih ćelija limfnim putem ili zbog opstrukcije hilarnih i medijastinalnih limfnih žlezda s konsektivnim retrogradnim zastojem limfe. Na HRCT ovo se manifestuje kao zadebljana interlobularna septa. Pleuralni izliv nastaje zbog centralne limfne opstrukcije ili kao rezultat direktne infiltracije pleure, a kod poststenotične pneumonije može se javiti kao parapneumonični izliv. Infiltracijom perikarda nastaje i perikardni izliv.(74)

Periferni tip karcinoma raste dalje od hilusa, u segmentnim i subsegmentnim bronhijima, raste nešto sporije nego centralno lokalizovani tumor, a zbog svoje lokalizacije kasno daje simptome. Periferni tip se najčešće manifestuje kao solitarni plućni nodus ili kao tumor. Vrlo retko ima „pneumoničnu“ formu nehomogenog infiltrata. Pojam solitarni plućni nodus podrazumeva kružnu leziju dijametra manjeg od 3 cm. Termin tumor označava leziju nepravilnog oblika promera većeg od 3 cm. Tumori lokalizovani periferno u subpleuralnom parenhimu, mogu infiltrirati pleuru i torakalni zid, kao što je tumor gornjeg sulkusa ili Pancoast tumor. Znaci infiltracije pleure su zadebljana pleura i pleuralni izliv. Znaci infiltracije torakalnog zida su osteoliza rebara i kičme, kao i ekstrapleuralna tumorska masa, koja prolazi kroz interkostalni prostor i infiltriše torakalnu muskulaturu.

Periferni plućni karcinom generalno javlja se kao nodus s određenim morfološkim karakteristikama koje ukazuju na malignu prirodu bolesti. Radiološka evaluacija svake lezije sastoji se od detaljne analize ivice lezija, strukture, odnosa lezije s neposrednom okolinom, kao i odnos lezije s visceralnom pleurom. CT zbog svoje visoke prostorne i kontrastne rezolucije, precizno prikazuje rubove tumora kao što su lobulacija, spikulacija, oštra ili neoštra granica tumora, odnos prema okolini itd. Lobuliranost je česta morfološka karakteristika koja ukazuje na neramnomerni rast pojedinih delova tumora. Unilateralno uvlačenje ruba lezije ili umbilikus (Riglerov znak) ukazuje na usporeni rast jednog dela tumora. Spikulacije ili corona radiata su brojne nepravilne trake različitih dužina, koji se od ivice nodusa zrakasto šire u okolinu, a najbolje se prikazuju na tankim CT slojevima. Ovo je znak visokog rizika da se radi o malignom nodusu. Spikulacije nastaju zbog dezmodoplastične reakcije okolnog tkiva, koja dovodi do stvaranje fibroznih traka. Spikulacije mogu nastati i

zbog zadebljenih interlobularnih septa, koje su rezultat širenja tumorskih čelija limfnim putem ili zbog fibroze - posledica tumorske opstrukcije perifernih krvnih sudova.

Ponekad karcinom može imati oštre i ravne nelobulirane rubove prema okolnom parenhimu, ali ta je morfološka karakteristika ipak češća kod benignih nodusa. Kod perifernih tipova karcinoma lokaliziranim u blizini pleure, često se nađe pleuralna traka (pleural tail sign). To je fibrozna lezija koja se prati od ruba tumora do pleure, koja pri tome može biti deblja ili šatorasto izvučena. Pažljivom analizom okoline karcinoma, mogu se uočiti i vaskularne strukture koje konvergiraju prema tumora i koje ulaze u njegovu strukturu. Ovaj znak se naziva znak krvnih sudova ili pozitivni angiogram (vessel sign). CT u korelaciji s klasičnim rentgenom omogućuje bolji prikaz malih struktura, kao što su bronhi i njihov odnos s nodusom. Prikaz bronha koji direktno ulazi u tumor, naziva se znak bronha (bronchus sign) i kao takav se češće nalazi kod malignih lezija.

Zadebljenje bronhovaskularnog snopa oko samog tumora nastaje zbog limfnog širenja karcinoma duž vezivnog tkiva, oko zidova bronha i zidova krvnih sudova. Manifestuje se proširenjem njihovog zida, nešto češće se javlja kod adenokarcinoma. (75) Oko samog tumora može se naći područje mlečnog stakla opacifikacije (ground glass), koje se još naziva halo znak (halo sign). Patološki halo znak odgovara edemu ili području hemoragije, a može se javiti i kod pneumonične infiltracije ili nakon biopsije. Prema Zwirewichu,(76) halo znak je posledica širenja tumora limfnim putem u okolinu. Unutar tumora ili lezije mogu se naći hipodenzna područja poput vazdušnih bula ili tubularne strukture, koja odgovaraju malim bronhima ili bronhiolima ispunjenim vazduhom, a koji su još intaktni u vezi tumorskog patološkog procesa. Ovaj znak se naziva pozitivni vazdušni bronhogram (air bronchogram), a često se vidi kod adenokarcinoma i bronchioloalveolarnog karcinoma.

Zbog patološke vaskularizacije i brzog rasta, struktura tumora je uglavnom nehomogena s područjima nekroze, što se dobro prikazuje na postkontrastnoj seriji zbog dobre postkontrastne imbibicije tumora u odnosu nekrotičnog tkiva. Nakon kontrasta, stepen atenuacije nodusa (CT nodule enhancement), direktno ovisi o vaskularizaciji lezije, veći je kod malignih nodusa. Ako nakon aplikacije kontrasta, denzitet lezije poraste za manje od 15 HU, lezija se može smatrati benignom. Brzim rastom tumora, u područjima nekroze nastaje kavitacija. Sama kavitacija može biti bilo koje veličine, obično je ekscentrično postavljena, a zidovi su joj debeli i iregularni. Ako se šupljina drenira putem bronha, onda se unutar nje vidi i hidroaerični nivo.

Medicinski stručnjaci specijalizirani za rak pluća objavili su u prestižnom listu New England Journal of Medicine rezultate zadnjeg istraživanja National Lung Cancer Screening

Trial (NLST), kojim je ukazano na mogućnost smanjenje mortaliteta uz rano otkrivanje bolesti. U tom pogledu, kasno otkrivanje karcinoma i kasni terapijski tretman više košta nego ranije sprovedeni tretmani, kaže Dr Henschke Claudia, profesor radiologije i šef torakalnog oddela u Presbyterian Hospital, Weill-Cornell Medical Center u Njujorku. Sa druge strane, dr Joseph Bokar, onkolog Univerziteta u Klivlendu, Ohajo, smatra da prekin pušenja je puno efikasniji od bilo koji skrining program.(77)

Ovim istraživanjem je dokazano da sistematski pregledi (screening) niskom dozom (low dose) spiralnom kompjuterizovanom tomografijom (LDCT) smanjuju smrtnost od raka pluća za 20%. U ovom istraživanju, CT je kao modalitet upoređivan s ranom dijagnostikom uz pomoć radiografije pluća, metodom koja se standardno koristi prilikom sistematskih pregleda.(78) U trenutku postavljanja dijagnoze samo mali broj bolesnika (oko 15%) je u ranom stadijumu, a preko 50% bolesnika se nađe u inoperabilnom stanju. Najbolji uspesi lečenja se postižu u najranijem stadijumu. Zato se sve više nameće potreba za CT screening pluća kod rizičnih grupa, mada su stavovi oko toga još uvek podeljeni.

## 7. CILJEVI I HIPOTEZE

Imajući na umu široku primenu MSCT u dijagnostici karcinoma pluća glavni cilj ove doktorske teze je da se pokaže da je MSCT metoda izbora u dijagnostici karcinoma pluća i ukaže na značaj ove metode u dijagnostici, TNM klasifikaciji i određivanju morfoloških karakteristika pojedinih patohistoloških tipova karcinoma pluća.

Pored glavnog, postavljeni su i dodatni ciljevi:

1. Utvrđivanje pojave karcinoma pluća prema demografskim karakteristikama (pol, uzrast, socioekonomski status);
2. Utvrđivanje korelacije između pojave karcinoma pluća i faktora rizika (pušenje, profesionalna ekspaniranost, nepušači (pasivni pušači));
3. Analiza nasledne komponente kod članova iste porodice;
4. Radiološka determinacija morfoloških karakteristika karcinoma pluća: lokalizacija tumora, izgled tumorske mase, veličine tumorske mase, izgled okoline tumora, odnos tumora sa medijastinalnim strukturama, lokalizacija limfonodusa u medijastinumu, odnos tumora i visceralne pleure, infiltracija bronha;
5. Determinacija morfoloških karakteristika karcinoma prema TNM klasifikaciji i komparacija sa patohistološkim i operativnim nalazom;

### 7.1. Hipoteze rada

Na osnovu postavljenih ciljeva, definisana je **glavna i pomoćne hipoteze** istraživanja:

**HA:** MSCT ima visoku senzitivnost i specifičnost u dijagnostici i određivanju stadijuma karcinoma pluća.

Pomoćne hipoteze:

HA 1: pušači sa više od jedne kutije cigareta dnevno i više od 20 godina pušačkog staža imaju signifikantno veći rizik za pojavu karcinoma pluća;



HA 2: postoji bitna razlika u uzrastu i pojavi karcinoma pluća sa predominacijom kod pacijenata sa više od 50 godina starosti;

HA 3: hereditet uvećava mogućnost pojavljivanja karcinoma;

HA 4: pozitivna prediktivna vrednost (PPV) MSCT staging-a je velika i u korelaciji je sa operativnim patohistološkim nalazom.

## **8. BOLESNICI I METODOLOGIJA**

Ovo istraživanje predstavlja prospektivno – retrospektivnu studiju kod pacijenata sa karcinomom pluća.

Istraživanje je sprovedeno u Opštoj Bolnici u Prilepu, Klinici za torakalnu i vaskularnu hirurgiju u Skoplju, RM.

### **8.1. Bolesnici:**

Grupu pacijenata ( ispitanika ) sačinjavaju svi pacijenti sa karcinomom pluća koji su imali preoperativni CT staging i koji su adekvatno prosleđeni na kliniku ili institut za adekvatni tretman, i za koje imamo povratni patohistološki nalaz. Za testiranje hipoteza u vezi ispitivanja prediktivnih uticaja pojedinih faktora, studija je proširena sa kontrolnom grupom od 131 uslovno zdravih pacijenata, koji su došli na odel za radiološku dijagnostiku iz drugog razloga, ne zbog problema sa plućima i koji anamnestički nikad nisu imali simptome od strane respiratornog sistema.

## **8.2. Karakteristika bolesnika:**

Analiza je obuhvatila primarni, preoperativni MSCT pregled kod ukupno 173 pacijenata sa karcinomom pluća, koji su bili upućeni na MSCT pregled pluća u bolnici u Prilepu, a nakon toga su bili podvrgnuti hirurškom tretmanu, na Klinici za torakalnu i vaskularnu hirurgiju u Skoplju, ili upućeni na onkološki tretman u Institut za radiologiju i onkologiju, takođe u Skoplju. Korišćeni su njihovi podaci iz istorije bolesti, kao i postoperativni i patohistološki nalazi. Svaki pacijent je bio upoznat sa načinom izvođenja MSCT pregleda. Podatci kontrolne grupe su uzeti preko anketnim upitnikom, koji svaki pacijent je popunio svojevolejno, sa ciljem utvrđivanja faktora rizika za karcinom pluća.

## **8.3. Patohistološki uzorak**

Patohistološki uzorci su bili biopsijski uzorci prilikom bronhoskopije, otvorene biopsije prilikom manjeg hirurškog zahvata ili perkutane transtorakalne biopsije, kao i uzorci resektiranog tkiva tumora i limfnih žlezda.

## **8.4. Tretman pacijenata**

Svi bolesnici operisani su na Klinici za torakalnu hirurgiju u Skoplju. Pacijentima je ovisno lokalnog proširenja tumora učinjena torakotomija s lobektomijom, bilobektomijom ili pulmektomijom uz medijastinalnu limfadenektomiju.

Inoperabilni pacijenti su prosleđeni na Institut za onkologiju u Skoplju.

## **8.5. Podaci za studiju**

Ovo je prospektivno-retrospektivna studija, u kojoj je uključeno 173 bolesnika sa patohistološkim potvrđenim NSCLC i SCLC. U interesu studije, a za olakšanje statističke analize, sve pacijente smo podelili u dve grupe: operabilni(117) i inoperabilni(56). Retrospektivno su analizirani predoperativni CT nalazi (predoperativni staging), koji je kompariran sa postoperativnim patohistološkim nalazima, kod operabilnih pacijenata, ili sa

patohistološkim nalazima sa bronhoskopije, medijastinoskopije itd. kod inoperabilne grupe. Ostali podatci su izvučeni iz istorije pacijenta. Klinički podatci uzeti za svakog pacijenta su: starost, pol, socio-ekonomski status (zanimanje), pušač/nepušač i dužina pušačkog staža (koliko cigareta puši dnevno), lokalizacija tumora, histološki tip tumora.

Rađena je radiološka determinacija morfoloških karakteristika karcinoma pluća:

#### **8.5.1. lokalizacija tumora:**

a) desno:

- gornji lobus;
- srednji lobus;
- donji lobus;

b) levo:

- gornji lobus;
- lingula;
- donji lobus;

#### **8.5.2. izgled rubova tumorske mase:**

- ravni i glatki rubovi su oni čija je granica jasno određena prema okolnom parenhimu;
- lobulirane (lobulirani rubovi nastaju zbog neujednačenog rasta pojedinih delova tumora, a prema okolnom parenhimu mogu biti jasno ili slabo definirani);
- sa corona radiata (spikulirani rubovi s brojnim nepravilnim trakama različitih dužina koji se od ruba tumora zrakasto šire u okolinu);

#### **8.5.3. veličina primarnog tumora:**

- do 2 cm;
- od 2 - 3 cm;
- od 3 - 5 cm;

- od 5-7 cm;
- veći od 7 cm;

#### **8.5.4. struktura tumora:**

- homogena (jednakog denziteta kroz čitav volumen lezije);
- nehomogena (hipodenzna područja odgovaraju područjima nekroze unutar lezije);
- vazdušni bronhogram (hipodenzna područja unutar tumora, koja odgovaraju malim bronhima ili bronhiolima ispunjenim vazduhom, koji su još intaktni od tumorskog ili drugog patološkog procesa);
- prisustvo kavitacije unutar tumorske mase;

#### **8.5.5. izgled okoline tumora:**

- ground glass opacifikacije (područja mlečnog stakla atenuacije duž same cirkumference tumora);
- znak bronha ( bronh koji direktno ulazi u tumor, ili bronh koji je odmaknut tumorom);
- prisutan angiogram (prisutnost vaskularne strukture koje konvergiraju ili ulaze u tumor);
- zadebljanje bronhovaskularnog snopa (zadebljale zidove bronha i vaskularnih struktura koji idu ka tumora ili su u njegovoj blizini);

#### **8.5.6. odnos tumora sa medijastinalnim strukturama:**

- prisustvo limfnih nodusa sa dijametrom većim od 10 mm;
- lokalizacija limfonoda (ipsilateralna i/ili kontralateralna);

#### **8.5.7. odnos tumora i pleure:**

- prisustvo atelektaza;
- retrakcija pleure (fibrozni tračak od tumora ide ka pleuru, koja pri tome je izvučena ali nije zadebljana);

- pleuralna efuzija (prisustvo transudata u pleuralnom prostoru);

#### **8.5.8. infiltracija lobarnih i segmentnih bronha;**

#### **8.5.9. Determinacija morfoloških karakteristika karcinoma prema TNM klasifikaciji i komparacija sa patohistološkim i operativnim nalazom;**

### **8.6. Tehnika CT pregleda:**

Radiološki CT staging izvodio se višerednom kompjuterizovanom tomografijom (MSCT) grudnog koša i gornjeg abdomena na aparatu Siemens Somatom Emotion-16, Fly (DE), Germany. Bolesnici su skenirani po standardnoj proceduri, u dorzalnom dekubitusu, od gornje torakalne aperture do donjih polova bubrega, u punom inspirijumu, sa urađenom nativnom i postkontrastnom serijom. Parametri MSCT-a su: 120 kV, 40 mA, scan time 12,8-14,1 sekundi, standardni slojevi kolimacije od 10 mm. Kontrast je apliciran injektorom OptiVantage TM DH, Mallinckrodt, UK, 2006. Data količina kontrasta putem injektora je 50ml Optiray 300, 30 ml fiziološkog rastvora, flow 2,0 ml/sec., delay 30 sec. Dodatno su bile urađene i rekonstrukcije na 1,5 mm na postkontrastnoj seriji. Svi MSCT tomogrami su analizirani u parenhimskom (kernel B70, window lung) i medijastinalnom (kernel B31 medium, window mediastinum) prozoru. Za analizu korišćeni su aksijalni tomogrami, MPR, MIP i VRT rekonstrukcije.

Korišćenjem TNM sistema zasnovanog na veličini tumora (T 1–4), zahvaćenosti limfnih žlezda (N 1–4) i prisustvu metastaza (M 0-1), napravljena je korelacija preoperativnog CT staging-a sa patohistološkim i operativnim nalazom, čime je utvrđen značaj MSCT stadiranja u tretmanu bolesnika sa karcinomom pluća.

U skladu s radiološkim, hirurškim i patohistološkim nalazom, definiran je stadijum bolesti prema TNM klasifikaciji iz 2009 godine.

## 9. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Za statističku obradu podataka dobiveni tokom ovog istraživanja, urađena je baza podataka koja je unesena u statistički program SPSS for Windows 13,0.

Za opisivanje distribucije analiziranih varijabli korišćeni su deskriptivne statističke metode. Testiranje razlike između pojedinih varijabli je analizirano sa Chi –square testom za kvalitativnu ili t- testom za nezavisne uzorke i Analysis of Variance za kvantitativne varijable.

Za određivanje korelacije između pojedinih metoda je korišćena Spearman Rank Order Correlation, dok validitet dijagnostičkih metoda je analiziran određivanjem: senzitivnosti, specifičnosti, PPV, NPV i globalnu tačnost.

Za kvantifikovanje povezanosti određenih faktora rizika i učestalost karcinoma pluća je izračunat unakrsni odnos - Odds ratio (OR) 95% CI. Za određivanje nivoa signifikantnosti t.j. značajnosti, je uzeta vrednost  $p < 0,05$ , a za visoko značajna vrednost  $p < 0,01$ .

## 10. REZULTATI

U ovoj studiji predstavljeni su rezultati dobijeni obradom i analizom podataka 173 ispitanika, pacijenata sa karcinomom pluća.

Pol ispitanika: u istraživanju su bili uključeni 132 muškaraca ( 76.3 %) - ispitanika muškog pola i 41 ( 23,7 %) žena- ispitanica. Prosečna starost ispitanika bila je  $60,2 \pm 8,7$  godina, najmlađi pacijent u studijskoj populaciji je starosti 31 godinu, najstariji je imao 75 godina. Penzioneri u strukturi društveno - ekonomskog statusa čine 80 ispitanika ili 46.25%, a aktivni – za rad sposobnu grupu sačinjavaju 59 ispitanika ili 34,1 %.

U pogledu statusa pušenja, većina su pušači, dužina pušačkog staža je iznad 20 godina, a u vezi intenziteta pušenja podeljeni su u tri grupe: grupa pušača sa više od 20 godina pušačkog staža i više od jedne kutije cigareta dnevno - 49.13 %, pušači sa više od 20 godina pušačkog staža i 1 kutiju cigareta dnevno - 5,78%, grupa pušača koji puše više od 20 godina ali ne u kontinuitetu - 15,61%. Profesionalna eksponiranost je zastupljena kod 16,18 % ispitanika, dok je pozitivna porodična istorija prisutna kod 20,81 % ispitanika. ( Tab.1, Grafikon 1)

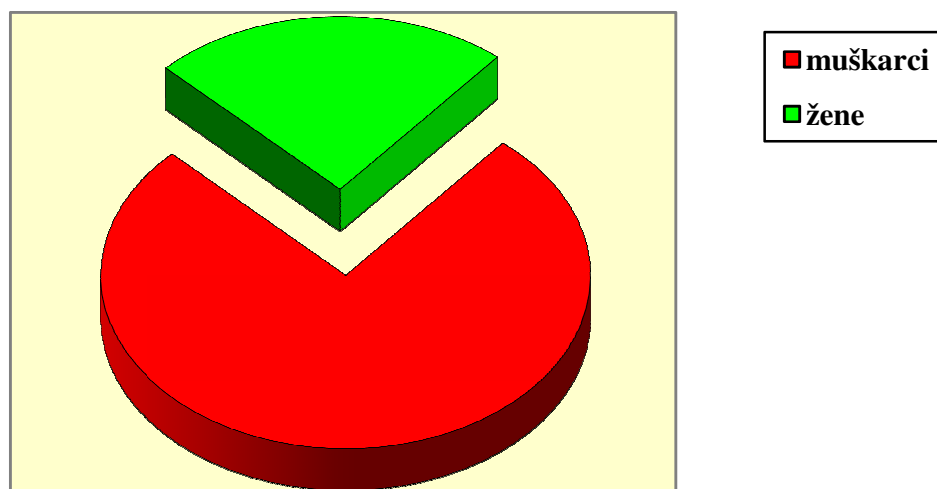
Tab.1 Distribucija pacijenata prema demografskim karakteristikama - IG

N=173	N (%)
<i>Pol</i>	
Muškarci	132(76,3%)
Žene	41(23,7%)
<i>Uzrast (godine)</i> mean=60,2±8,7 min=31 max=75	
<i>Socioekonomski status</i>	
Nezapošljen	34(19,65%)
Zaposlen	59(34,1%)
Penzioner	80(46,25%)
<i>Pušački status</i>	

Puši više od 20 godina i više od jedne kutije na dan	85(49,13%)
Puši više od 20 godina, do 1 kutiju na dan	10(5,78%)
Puši više od 20 godina, povremeno	27(15,61%)
Nepušač	51(29,48%)
<b>Profesionalna ekspozicija</b>	
Ne	145(83,82%)
Da	28(16,18%)
<b>Hereditet</b>	
Ne	137(79,19%)
Da	36(20,81%)
NSCLC	157(90,75%)
SCLC	16(9,25%)

Od 173 ispitanika sa karcinomom pluća, 117 ( 67,63%) su hirurški tretirani t.j. pripadaju grupi primarno resektabilnih tumora, dok je kod preostalih 56 (32,37%) predoperativni staging pokazao da su inoperabilni, zbog čega su bili upućeni na dalji tretman u Institut za onkologiju. (Tab.2)

**Grafikon 1. Struktura pacijenata sa karcinomom pluća po polu**





Tab.2 Distribucija pacijenata prema stadijumu bolesti i tretmanu

	N	%
Operirani	117	67,63
Inoperabilni	56	32,37
Ukupno	173	100

Distribucija zastupljenosti pojedinih tipova karcinoma pluća je prikazana u Tab.3. Kao što je navedeno u našoj seriji, najčešće zastupljen je adenokarcinom - 40,46 %, zatim planocelularni karcinom sa 34,68 %. Adenoskvamozni tip karcinoma pluća je najmanje zastupljen, sa 5,78%.

Tab.3 Distribucija pacijenata u odnosu PH nalaza

Patohistološka dijagnoza	N	%
Adenokarcinom	70	40,46
Planocelularni Ca	60	34,68
Mikrocelularni Ca	20	11,56
Bronhioloalveolarni Ca	13	7,51
Adenoskvamozni Ca	10	5,78
Ukupno	173	100

U trenutku dijagnostikovanja karcinoma, najviše je karcinoma u PH T2a stadijumu, a najmanje je u PH T1a stadijumu, samo jedan pacijent.Tab.4

Tab.4 Distribucija pacijenata prema PH-T stadijumu

Stadijum tumora	Vrsta tumora					Uk.
	Adeno karcinom	Plano celularni	Mikro celularni	Bronho alveolarni	Adeno skvamozni	
T1a	0	1(2,63%)	0	0	0	1
T1b	20(43,48%)	10(26,32%)	1(10%)	2(15,38%)	5(50%)	38
T2a	20(43,48%)	17(44,74%)	5(50%)	5(38,46%)	2(20%)	49

<b>T2b</b>	5(10,87%)	7(18,42%)	2(20%)	4(30,77%)	0	18
<b>T3a</b>	1(2,17%)	3(7,89%)	2(20%)	2(15,38%)	3(30%)	11
<b>Ukupno</b>	46	38	10	13	10	117

Pearson Chi-square: 22,7110, df=16, p=,12

U pogledu zastupljenosti po polu,(Tab.5, Grafikon 6) kod muških ispitanika u grupi, najveći broj i proporcija - 51 ( 38,64 %) imaju mikrocelularni karcinom, dok u ženskoj grupi ispitanika više od polovine ispitanika - 22 ( 53,66 % ) imaju adenokarcinom. Svih 10 pacijenata sa adenoskvamoznim karcinomom su muškarci. Opisane razlike u distribuciji patohistološke dijagnoze karcinoma pluća među muškarcima i ženama su statistički značajne ( Hi-kvadrat = 11,37 df = 4 p = 0,023 ) .

Tab.5 Zastupljenost polova kod plućnog karcinoma

<b>Pol</b>	<b>Tip tumora</b>					<b>Uk.</b>
	<b>Adeno karcinom</b>	<b>Plano celularni</b>	<b>Mikro celularni</b>	<b>Bronho alveolarni</b>	<b>Adeno skvamozni</b>	
Muškarci	48(36,36%)	51(38,64%)	12(9,09%)	11(8,33%)	10(7,58%)	132
Žene	22(53,66%)	9(21,95%)	8(19,51%)	2(4,88%)	0	41
Ukupno	70	60	20	13	10	173

Pearson Chi-square: 11,36, df=4, p=0,023

Ispitanici sa različitim tipovima raka pluća ( Tab.6, Grafikon 5) imaju visoko značajno različitu prosečnu uzrast ( p = 0,0008 ). Pacijenti sa SCLC t.j. karcinomom malih ćelija su sa najmanjom prosečnom starošću, veoma znatno mlađi od pacijenata sa bronhoalveolarnim tipom karcinoma ( p = 0,0017 ). Bolesnici sa adenoskvamoznim tipom ( p = 0,009 ), pripadaju najstarijoj uzrasnoj grupi - 65,30 ± 7,57 godina.

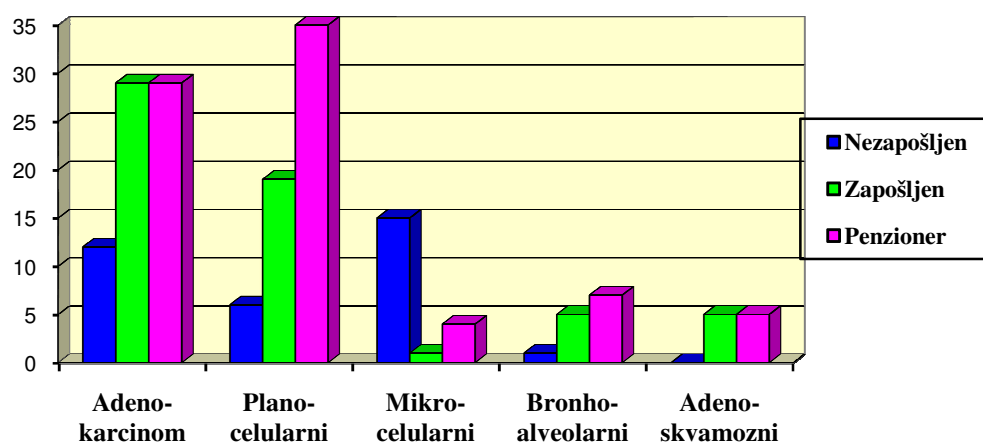
Tab.6 Tipovi karcinoma i starost pacijenata

	N	Uzrast (mean±SD)
Adenokarcinom	70	58,81±9,59
Planocelularni	60	62,73±6,14
Mikrocelularni	20	54,65±10,67
Bronhoalveolarni	13	60,31±6,42
Adenoskvamozni	10	65,30±7,57

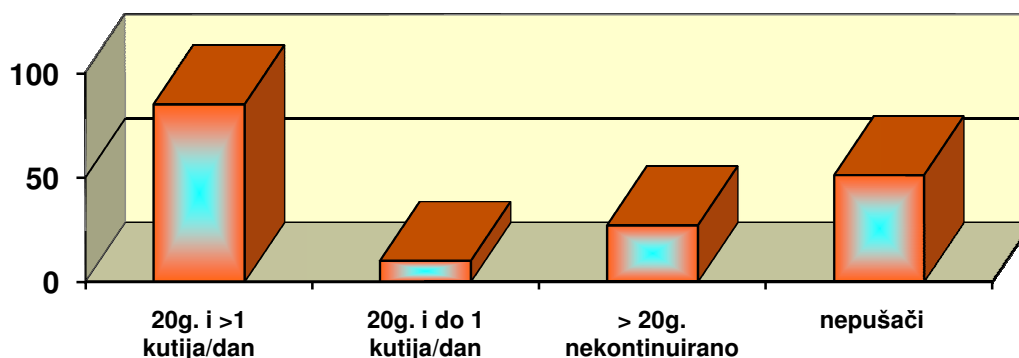
Analysis of Variance F=4,99 p=0,0008

Hi kvadrat testom pokazali smo da ispitanici sa različitim tipovima raka pluća imaju visoko signifikantnu razliku i u pogledu društveno-ekonomskog statusa ( Hi-kvadrat=49,56 df=8 p=0,000). ( Grafikon 2) U grupi nezapošljenih, najčešće je prisutan karcinom malih ćelija – 44,12%, što se poklapa i sa godinama starosti. U grupi zapošljenih, većina su sa adenokarcinomom 49,15%, dok je najveći procenat među penzionerima planocelularni tip karcinoma pluća.

**Grafikon 2. Socio - ekonomski status i karcinom pluća kod operativnih bolesnika**



**Grafikon 3. Pušački status pacijenata sa karcinom pluća**



Pušački status ispitanika je u visokoj signifikantnoj povezanosti sa tipom karcinoma pluća ( Hi-kvadrat = 34,05 df = 12 p = 0,00067 ). U kategoriji najstrastvenijih pušača, odnosno onih koji puše više od 20 godina i više od jedne kutije cigareta dnevno, 41.18 % imaju adenokarcinom, 40 % su pušači sa planocelularnim tipom. U grupi pušača sa dužinom pušačkog staža više od 20 godina, i do jedne kutije cigareta dnevno, 30 % ispitanika su sa adenokarcinomom, planocelularnim i bronhoalveolarnim tipom karcinoma. Grupa pušača koji puše više od 20 godina, ali ne u kontinuitetu, uprkos adenokarcinoma kao najzastupljen - 29,63%, visok procenat 25,93 % pripada i na planocelularnom i adenoskvamoznom tipu, dok u grupi nepušača dominira adenokarcinom u 47.06 % ispitanika.( Grafikon3) Profesionalna ekspozicija - izloženost na radnom mestu faktorima rizika je u visokoj signifikantnoj povezanosti sa pojavu određenog tipa karcinoma pluća ( Hi-kvadrat = 14,03 df = 4 p = 0,007). (Tab.7) U grupi ispitanika bez ekspozicije na radnom mestu, adenokarcinom je najčešći registrovani tip tumora, kod 63 ispitanika ( 43,45% ), dok je grupa sa profesionalnom izloženosti faktora rizika ( 46,43 % ) ili 13 ispitanika sa planocelularnim tipom. Mikrocelularni tip ili karcinom malih ćelija je češći među ispitanicima bez profesionalnoj izloženosti, dok bronhoalveolarni tip je češće povezan sa profesionalnoj ekspoziciji - 6 ispitanika ili 21.43 %.

Tab.7 Tip karcinoma pluća prema profesionalnoj ekspoziciji

Profesionalna ekspozicija	Vrsta tumora					Uk.
	Adenokarcinom	Planocelularni	Mikrocelularni	Bronhoalveolarni	Adenokarcinom	
Nema	63(43,45%)	47(32,41%)	19(13,1%)	7(4,83%)	9(6,21%)	145
Prisutna	7(25%)	13(46,43%)	1(3,57%)	6(21,43%)	1(3,57%)	28
<b>Ukupno</b>	<b>70</b>	<b>60</b>	<b>20</b>	<b>13</b>	<b>10</b>	<b>173</b>

Pearson Chi-square: 14,04, df=4, p=0,007

U vezi herediteta, primenjujući Hi-kvadrat test,(Tab.8) pokazali smo da hereditet ima visoku signifikantnu povezanost sa tipom karcinoma koji se javlja u obe grupe (Hi-kvadrat = 11,28 df = 4 p = 0,02). U grupi bez herediteta, najčešće registrovani tip raka pluća je planocelularni tip, zastupljen sa 38,69%, zatim adenokarcinom, prisutan u 37,23 % ispitanika, dok je u grupi sa nasleđem, najčešće zastupljen adenokarcinom sa 52,78 %, a drugi po redu je mikrocelularni - tip malih ćelija, dijagnostikovao kod 22,22% ispitanika.

Tab.8 Distribucija pojedinih tipova karcinoma pluća i hereditet

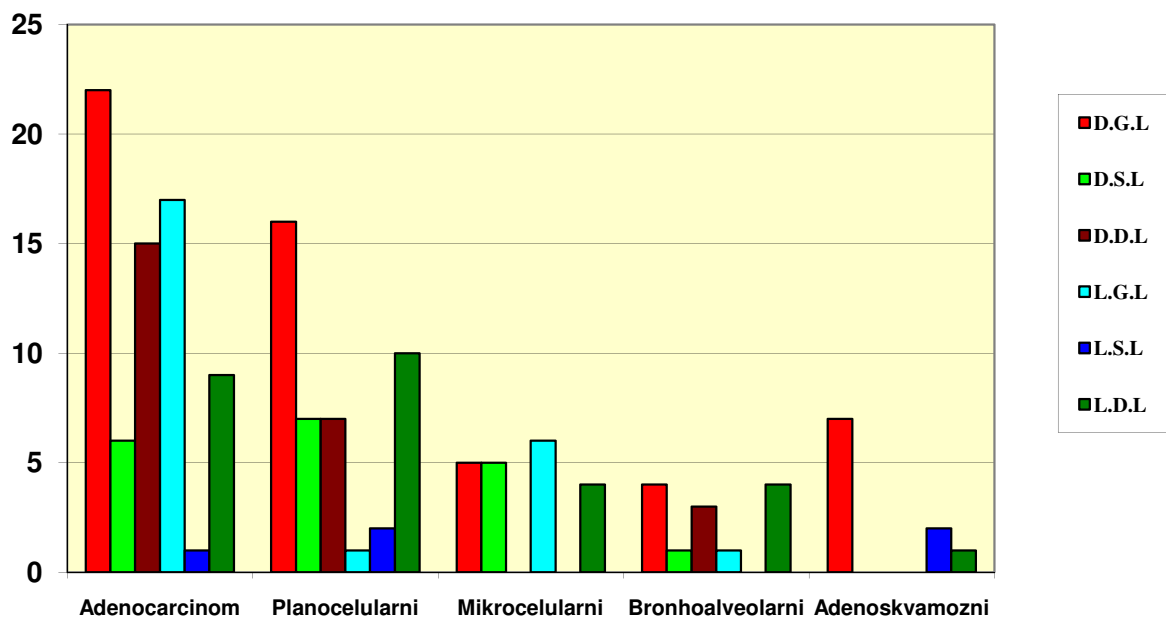
Hereditet	Vrsta tumora					Uk.
	Adenokarcinom	Planocelularni	Mikrocelularni	Bronhoalveolarni	Adenokarcinom	
Nema	51(37,23%)	53(38,69%)	12(8,76%)	12(8,76%)	9(6,57%)	137
Prisutan	19(52,78%)	7(19,44%)	8(22,22%)	1(2,78%)	1(2,78%)	36
<b>Ukupno</b>	<b>70</b>	<b>60</b>	<b>20</b>	<b>13</b>	<b>10</b>	<b>173</b>

Pearson Chi-square: 11,2835, df=4, p=0,02

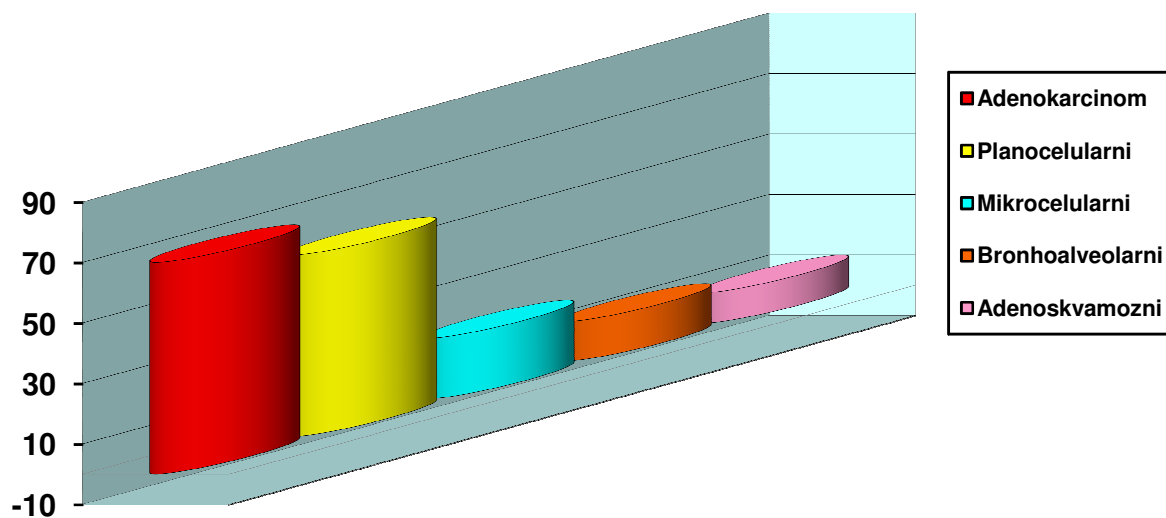
Grafikon 4 pokazuje lokalizaciju različitih tipova karcinoma pluća. Lokalizacija je najčešća u gornjim režnjevima, desni gornji rezanj kod 54 (31,2% ) ispitanika i levi gornji

režanj kod 42 (24,3%). Adenokarcinom kod najvećeg broja ispitanika - 31.43 % je lokalizovan u desnom gornjem režnju, planocelularni tip ima najčešću lokalizaciju u levom gornjem režnju - 30%, gde je obično lokalizovan i mikrocelularni tip - 30 %. Bronhoalveolarni karcinom je najčešće lokalizovan u desnom gornjem režnju - 30.77 %, dok adenoskvamozni tip češće nego druge vrste karcinoma, t.j. u 70% slučajeva je sa lokalizacijom u desnom gornjem režnju. Statistička analiza razlika u distribuciji pojedinih vrsta karcinoma pluća, u vezi lokalizacije u plućnim režnjevima potvrdila se kao visoko statistički značajna ( Hi-kvadrat = 37,58 df = 20 p = 0,01 ).

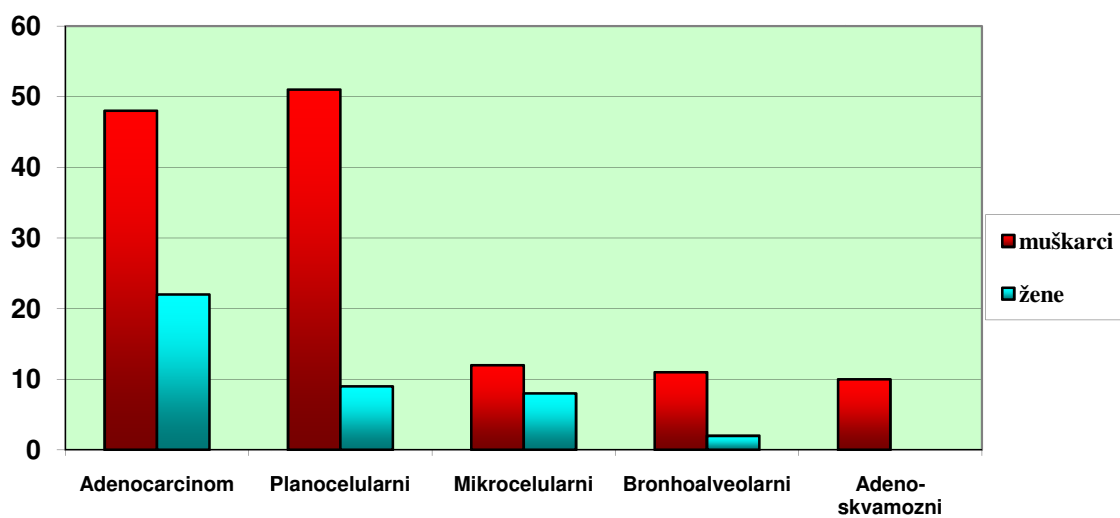
**Grafikon 4. Lokalizacija tumora**



**Grafikon 5. Patohistološki nalaz kod bolesnika sa karcinom pluća**



**Grafikon 6. Tip tumora kod operativnih pacijenata po polovoj zastupljenosti**



Morfološke karakteristike rubova tumora su prikazani u Tab.9. Najveći procenat karcinoma pluća je sa lobuliranim ivicama tumora, t.j. adenokarcinom ili 61.43 %, 53.33 % planocelularni karcinom, 70 % mikrocelularni tip, 38.46 % bronhoalveolarni karcinom. Polovinu adenoskvamoznih karcinoma u našoj grupi ispitanika su CT deskriptirani sa ravnim konturama. Opisane razlike u distribuciji morfoloških karakteristika različitih tipova karcinoma pluća nisu pokazale značajnu statističku signifikantnost ( Hi-kvadrat = 13,33 df = 8 p = 0,1 ).

Tab. 9 Morfološke karakteristike rubova tumora kod pojedinih karcinoma pluća

Izgled tumora	Vrsta tumora					Uk.
	Adeno karcinom	Plano celularni	Mikro celularni	Bronho alveolarni	Adeno skvamozni	
Ravne ivice	13(18,57%)	10(16,67%)	4(20%)	3(23,08%)	5(50%)	35
Lobulirane	43(61,43%)	32(53,33%)	14(70%)	5(38,46%)	2(20%)	96
Spikulirane (Corona radiata)	14(20%)	18(30%)	2(10%)	5(38,46%)	3(30%)	42
<b>Ukupno</b>	70	60	20	13	10	173

Pearson Chi-square: 13,34, df=8, p=0,1

Tab.10 pokazuje distribuciju veličine tumora (najveći dijametar - MSCT) u korelaciji sa patohistološkom dijagnozom. Rezultati pokazuju da su planocelularni tip i adenokarcinom najčešće sa dijametrom 3 – 5 cm., karcinom malih ćelija i bronhoalveolarni tip sa veličinom 5-7 cm., dok su najmanji adenoskvamozni tip, odnosno 50 % sa dijametrom 2-3 cm. Ove razlike su se potvrdile kao statistički značajne ( Hi-kvadrat = 29,21 df = 16 p = 0,02 ).



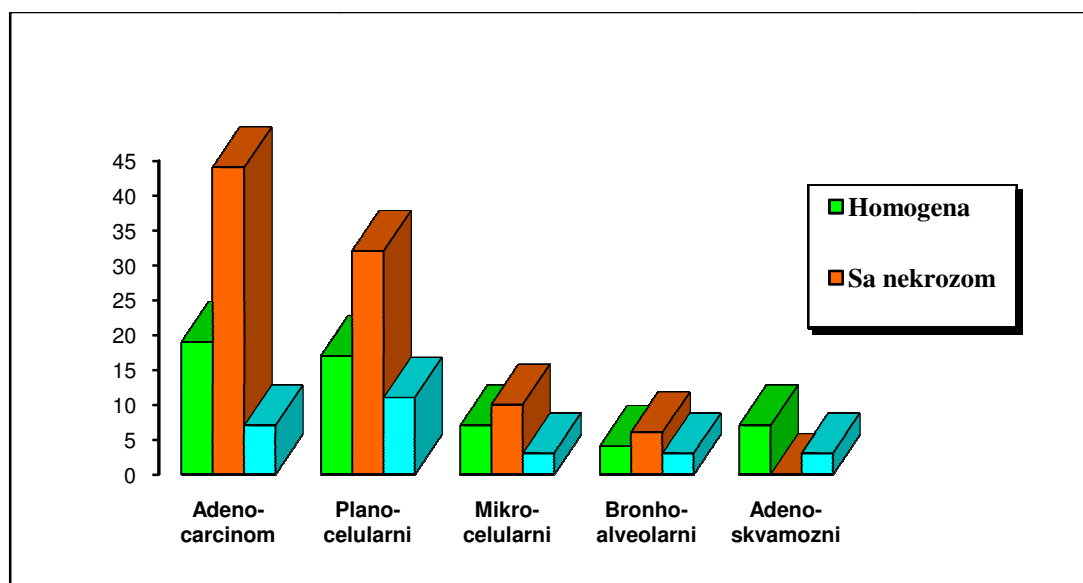
Tab.10 Distribucija veličine tumora kod karcinoma pluća

Veličina tumora	Vrsta tumora					Uk.
	Adeno karcinom	Plano celularni	Mikro celularni	Bronho alveolarni	Adeno skvamozni	
<b>Do 2cm</b>	2(2,86%)	1(1,67%)	0	0	0	3
<b>Od 2-3 cm</b>	18(25,71%)	10(16,67%)	1(5%)	2(15,38%)	5(50%)	36
<b>Od 3-5 cm</b>	19(27,14%)	19(31,67%)	5(25%)	4(30,77%)	2(20%)	49
<b>Od 5-7 cm</b>	14(20%)	8(13,33%)	8(40%)	7(53,85%)	0	37
<b>Veći od 7cm</b>	17(24,29%)	22(36,67%)	6(30%)	0	3(30%)	48
<b>Ukupno</b>	70	60	20	13	10	173

Pearson Chi-square: 29,21, df=16, p=0,02

Izgled tumorske mase, t.j. unutrašnja struktura tumora značajno zavisi od vrste karcinoma, tačnije od patohistološke dijagnoze, analizirano sa Hi-kvadrat testom ( Hi - kvadrat = 15,65 df=8p=0,048). Homogena masa tumora detektuje se kod adenoskvamoznog tipa karcinoma - 70%, dok je nekroza dominantna kod adenokarcinoma 62.86 %, zatim 53.33 % kod planocelularni tip karcinoma, 50 % kod mikrocelularnog tipa i 46.15 % kod bronhoalveolarnog karcinoma. Kavitacija je najčešće prisutna kod bronhoalveolarnog karcinoma - 23 , 08%. ( Grafikon 7)

**Grafikon 7. Izgled tumorske mase kod bolesnika sa karcinom pluća**



U našoj seriji ispitanika, rezultati prezentuju najređu prisutnost afekcije pleure kod adenoskvamoznih karcinoma, a najčešće afektiranu pleuru imamo kod mikrocelularnog tipa karcinoma. (Tab.11) Invazija pleure tipa pleuralne trake sreće se uglavnom kod adenokarcinoma i adenoskvamoznih tipova tumora, atelektaza je češća kod mikrocelularnih i bronhoalveolarnih tipova, dok pleuralni izliv manifestuje se samo kod adenokarcinoma i planocelularnih tipova karcinoma. Testirane razlike u distribuciji morfoloških karakteristika visceralne pleure naspram patohistološke dijagnoze pokazale su se kao statistički visoko značajne (  $Hi\text{-kvadrat} = 37,66$   $df = 12$   $p = 0,002$  ).

Tab.11 Invazija pleure i karcinom pluća

Invazija pleure	Vrsta tumora					Uk.
	Adeno karcinom	Plano celularni	Mikro celularni	Bronho alveolarni	Adeno skvamozni	
Pleuralni tračak	15(21,43%)	7(11,67%)	3(15%)	2(15,38%)	2(20%)	29
Atelektaza	14(20%)	33(55%)	14(70%)	8(61,54%)	3(30%)	72
Pleuralna efuzija	21(30%)	7(11,67%)	0	0	0	28

Uredan	20(28,57%)	13(21,67%)	3(15%)	3(23,08%)	5(50%)	44
<b>Ukupno</b>	70	60	20	13	10	173

Pearson Chi-square: 37,66, df=12, p=0,0002

Ispitanici sa različitim tipovima raka pluća neznatno se razlikuju u pogledu utvrđene radiološke trenutne invazije krvnih sudova ( Hi-kvadrat = 5,57 df = 8 p = 0,69 ). Procenat ispitanika sa invazijom krvnih sudova kreće se od 20% kod planocelularnog tipa, do 30.77% kod bronhoalveolarnog karcinoma. ( Tab.12)

Tab.12 Invazija krvnih sudova kod pojedinih tipova karcinoma pluća

Invazija krvnih sudova	Vrsta tumora					Uk.
	Adeno karcinom	Plano celularni	Mikro celularni	Bronho alveolarni	Adeno skvamozni	
Prisutna	16(22,86%)	12(20%)	5(25%)	4(30,77%)	3(30%)	40
Nema	54(77,15%)	48(80%)	15(75%)	9(69,23%)	7(70%)	133
<b>Ukupno</b>	70	60	20	13	10	173

Pearson Chi-square: 5,57, df=8, p=0,69

Invazija lobarnih i segmentnih bronhija prisutna je kod adenokarcinoma u 42.86 %, 73.33 % kod planocelularnog tipa, 65% kod mikrocelularnog tipa, 84.62% kod bronhoalveolarnog i 30 % kod adenoskvamoznog tipa karcinoma pluća. Razlike u distribuciji patohistološke dijagnoze u pogledu radioloških nalaza o postojanju i nepostojanju invazije lobarnih i segmentnih bronhija su visoko statistički značajne ( Hi-kvadrat = 22,6 df = 8 p = 0,004 ). (Tab.13)

Tab.13 Invazija lobarnih i segmentnih bronhija kod karcinoma pluća

Invazija lobarnih i segmentnih	Vrsta tumora					Uk.
	Adeno karcinom	Plano celularni	Mikro celularni	Bronho alveolarni	Adeno skvamozni	

<b>bronhija</b>						
<b>Prisutna</b>	30(42,86%)	44(73,33%)	13(65%)	11(84,62%)	3(30%)	101
<b>Nema</b>	37(52,86%)	16(26,67%)	7(35%)	2(15,38%)	7(70%)	72
<b>Ukupno</b>	70	60	20	13	10	173

Pearson Chi-square: 22,59, df=8, p=0,004

Izgled okoline tumora veoma značajno se diferencira među različitim vrstama tumora pluća (Hi-kvadrat=83,53df=16p=0,000).

Za one sa adenokarcinomima, morfološki izgled okoline tumora je uredan - 54,29 %, dok u grupi ispitanika sa planocelularnim tipom najveći procenat - 45% je okolina sa ground glass opacifikacijom. Zadebljani bronhovaskularni snop je najčešći nalaz u grupi ispitanika sa bronchioloalveolarnim tipom karcinoma. ( Tab.14)

Tab.14 Okolina tumora kod karcinoma pluća

<b>Izgled okoline tumora</b>	<b>Vrsta tumora</b>					<b>Uk.</b>
	<b>Adeno karcinom</b>	<b>Plano celularni</b>	<b>Mikro celularni</b>	<b>Bronho alveolarni</b>	<b>Adeno skvamozni</b>	
<b>Uredan</b>	38(54,29%)	14(23,33%)	12(60%)	3(23,08%)	5(50%)	72
<b>Ground glass</b>	12(17,14%)	27(45%)	1(5%)	0	0	40
<b>Znak bronha</b>	13(18,57%)	11(18,33%)	1(5%)	4(30,77%)	3(30%)	32
<b>Pozitivni angiogram</b>	7(10%)	7(11,67%)	2(10%)	0	2(20%)	18
<b>Zadebljan bronhovaskularni snop</b>	0	1(1,67%)	4(20%)	6(46,15%)	0	11
<b>Ukupno</b>	70	60	20	13	10	173

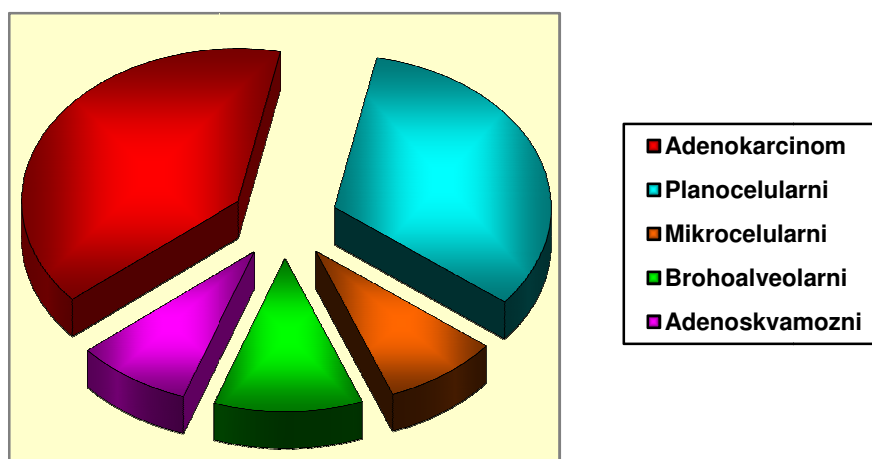
Pearson Chi-square: 83,53, df=16, p=0,000000

Izgled okoline tumora veoma značajno se razlikuje među različitim vrstama tumora pluća (  $\chi^2 = 83,53$   $df = 16$   $p = 0,000$  ). Za one sa adenokarcinom, morfološka najčešća karakteristika je uredan nalaz okoline tumora – 54,29%. Grupa ispitanika sa planocelularnim tipom – najveći procenat 45% je ground glass izgled okoline tumora, dok zadebljani bronhovaskularni snop je najčešći nalaz u grupi ispitanika sa bronhioloalveolarnim tipom karcinoma.

### 10.1. ISPITIVANA GRUPA HIRURŠKI TRETIRANIH PACIJENATA

Od 117 operabilnih tumora pluća, najveći procenat je sa dijagnozom adenokarcinom – 39,32%, zatim planocelularni tip sa 32,48%, dok adenoskvamozni tip je najređe zastupljen - predstavljen sa 8,55%. Grafikon 8 pokazuje distribuciju operabilnih tumora pluća u odnosu na patohistološku dijagnozu.

**Grafikon 8. Distribucija karcinoma prema PH nalaza**



T deskriptor TNM klasifikacije opisuje karakteristike primarnog tumora ili veličinu tumora i njegovog odnosa sa okolinom. U tab. 15 je predstavljena distribucija tumorskog stadijuma kod ispitanika sa operabilnim tipom karcinoma pluća. U daljem prikazu obrada varijabli, stadijum tumora biće prikazan kao stadijum T1 , T2 i T3 - operabilne faze karcinoma.

Tab.15 Distribucija tumorskog stadijuma prema PH nalazu

O TNM T	N (%)
T1a	1(0,85%)
T1b	38(32,48%)
T2a	49(41,88%)
T2b	18(15,38%)
T3a	11(9,40%)
<b>Ukupno</b>	<b>173</b>

Tab. 16 pokazuje raspodelu lokalizacije tumora pluća u odnosu na PH-T stadijuma tumora. Najveća stopa lokalizacije karcinoma svih faza je u desnom gornjem režnju i levo gornji režanj.

Nema statistički značajne razlike u distribuciji lokalizacije tumora pluća u odnosu na stadijum tumora ( Hi-kvadrat = 10,48 df = 10 p = 0,4 )

Tab.16 Lokalizacija tumora u odnosu na PH-T stadijuma

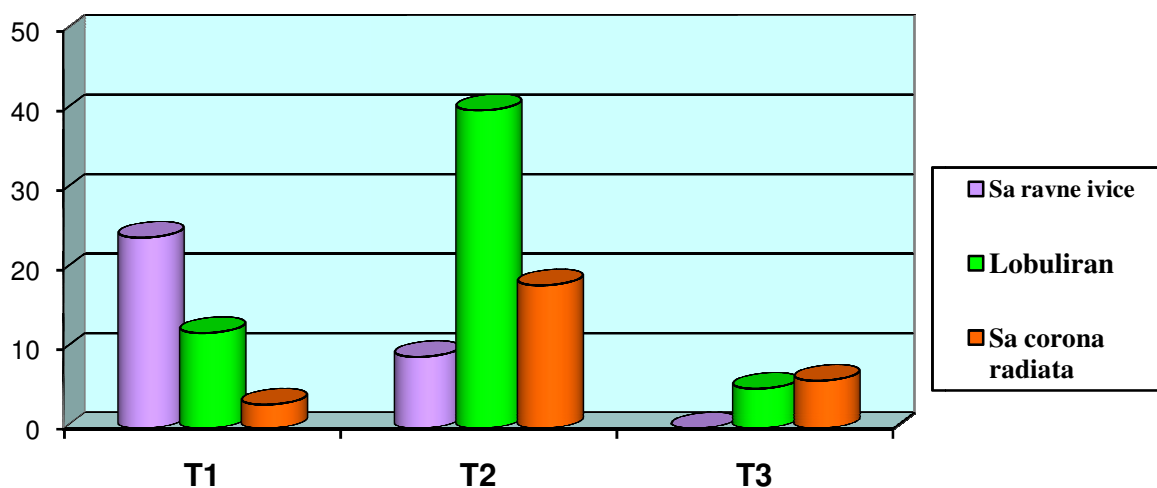
Lokalizacija	TNM T			Uk.
	T1	T2	T3	
D.g.l.	13(33,33%)	18(26,87%)	6(54,55%)	37
D.s.l.	6(15,38%)	9(13,43%)	0	15
D.d.l.	4(10,26%)	10(14,93%)	1(9,09%)	15
L.g.l.	8(20,51%)	10(14,93%)	3(27,27%)	21

L.s.l. (lingula)	3(7,69%)	2(2,99%)	0	5
L.d.l.	5(12,83%)	18(26,87%)	1(9,09%)	24
<b>Ukupno</b>	<b>39</b>	<b>67</b>	<b>11</b>	<b>117</b>

Pearson Chi-square: 10,48, df=10, p=0,39

Distribucija morfoloških karakteristika pojave tumora u odnosu na PH stadijum tumora, pokazuje da je u našoj seriji ispitanika, u grupi sa stadijuma T1, većina kancera pluća - 61.54 % sa ravnim konturama, u grupi sa stadijuma T2 59,7 % tumora sa lobuliranim ivicama, dok je u grupi T3 stadijuma 54.55 % ispitanika tumorska masa sa corona radiata. Razlike u distribuciji morfoloških karakteristika pojava tumora kod ispitanika sa različitim PH stadijuma tumora su visoko statistički značajne (Hi-kvadrat=37,05 df=4p=0,000).Grafikon 9

**Grafikon 9. Distribucija morfoloških karakteristika plućnih karcinoma u odnosu na njihov PH - T stadijum**



Veličina tumora pluća zavisi značajno od PH stadijuma u koji se nalazi tumor ( Hi-kvadrat = 202,16 df = 8 p = 0,000). Rak pluća u stadijum T1 - najviši procenat u 92,31 % je sa veličinom 2-3 cm, najveći procenat tumora pluća u stadijuma T2 imaju veličine 3-5 cm, dok je u T3 stadijumu tumor sa dijametrom preko 7 cm. ( Tab.17)

Tab.17 Veličina tumora određena CT-om u korelaciji sa PH-T stadijuma

Veličina tumora	TNM T			Uk.
	T1	T2	T3	
Do 2 cm	3(7,69%)	0	0	3
Od 2-3 cm	36(92,31%)	0	0	36
Od 3-5 cm	0	49(73,13%)	0	49
Od 5-7 cm	0	18(26,87%)	3(27,27%)	21
Veći od 7 cm	0	0	8(72,73%)	8
<b>Ukupno</b>	39	67	11	117

Pearson Chi-square: 202,16, df=8, p=0,00000

Veličina karcinoma pluća (prosečna) pokazala se kao visoko statistički signifikantno zavisna od tumorskog stadijuma. (F=260,13 p=0,00), prikazana u Tab.18

Tab.18 Prosečna veličina tumorske mase za svakog T-stadijuma

TNM T	Veličina (mean)	Std.Dev.
T1	0,92	0,27
T2	2,27	0,45
T3	3,73	0,47

Analysis of Variance F=260,13 p=0,00



Ispitanici sa različitim fazama raka pluća pokazuju značajnu statističku razliku u pogledu morfoloških karakteristika unutrašnjeg izgleda tumora (  $\chi^2 = 73,53$   $df = 4$   $p = 0,000$ ). Homogena tumorska masa obično je registrovana u grupi raka pluća u PH stadijum T1 - 82.05 %, nekroza u T2 stadijuma - 61,19 %, dok 72,73 % u T3 stadijumu kancera imaju kavitaciju. ( Tab. 19)

Tab.19 Izgled tumorske mase u odnosu na PH-T stadijuma

Izgled tumorske mase	TNM T			Uk.
	T1	T2	T3	
Homogena	32(82,05%)	21(31,34%)	0	53
Sa nekrozom	7(17,95%)	41(61,19%)	3(27,27%)	51
Sa kavitacijama	0	5(7,46%)	8(72,73%)	13
<b>Ukupno</b>	39	67	11	117

Pearson Chi-square: 73.53, df=4, p=0,000000

Invaziju pleure imaju 89,74 % ispitanika sa rakom pluća u PH stadijum T1 i značajno manji procenat u ovom stadijumu imaju pleuralni tračak, a kod 50,75 % u T2 stadijumu i 90.91 % u T3 stadijuma registrirana je pojava atelektaze. Opisane razlike u distribuciji pokazale su se statistički visoko signifikantne (  $\chi^2 = 78,65$   $df = 4$   $p = 0,000$  ). Tab.20

Tab.20 Invazija pleure u korelaciji sa PH-T stadijuma

Invazija pleure	TNM T			Uk.
	T1	T2	T3	
Pleuralni tračak	4(10,26%)	25(37,31%)	0	29
Atelektaza	0	34(50,75%)	10(90,91%)	44
Uredan	35(89,74%)	8(11,94%)	1(9,09%)	44
<b>Ukupno</b>	39	67	11	117

Pearson Chi-square: 78,65, df=4, p=0,000000

Invazija krvnih sudova je veoma značajno povezana sa PH stadijumom tumora ( Hi - kvadrat = 21 df = 2 p = 0,000028 ). Tab. 21 prikazuje raspodelu ispitanika prema PH stadijuma karcinoma pluća, sa i bez invazije krvnih sudova.

Tab.21 Invazija krvnih sudova prema PH stadijuma plućnog karcinoma

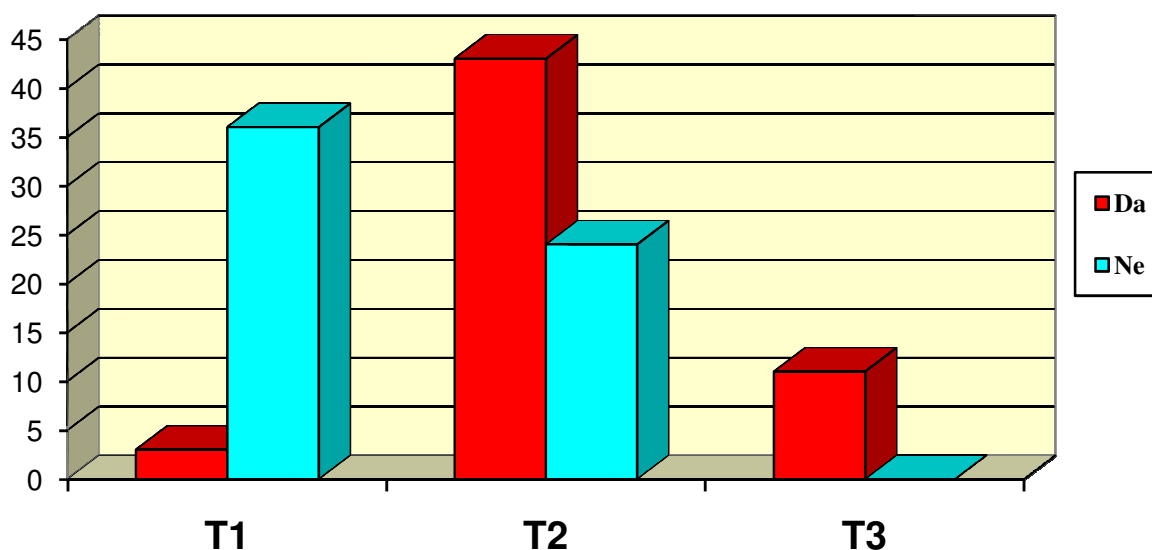
Invazija krvnih sudova	TNM T			Uk.
	T1	T2	T3	
Prisutna	3(7,69%)	15(22,39%)	8(72,73%)	26
Nema	36(92,31%)	52(77,61%)	3(27,27%)	91
<b>Ukupno</b>	<b>39</b>	<b>67</b>	<b>11</b>	<b>117</b>

Pearson Chi-square: 20,99, df=2, p=0,00003

Invazija lobarnih i segmentnih bronhija detektuje se samo kod 7,69 % ispitanika sa karcinomom pluća u PH stadijum T1, 64,18 % u T2 stadijumu, i kod svih slučajeva sa T3 stadijuma karcinoma. I statistički je potvrđena visoko značajna asocijaciju tumorskog stadijuma raka pluća sa invazijom bronhija ( Hi-kvadrat = 44,26 df = 2 p = 0,000 ). Grafikon

10

**Grafikon 10. Invazija lobarnih i segmentnih bronhija u odnosu na PH - T stadijumu**



N deskriptori TNM klasifikacije daju informaciju o prisustvu, veličini, lokalizaciji i morfološkim karakteristikama hilarnih i medijastinalnih limfnih žlezda. Tab.22 pokazuje raspodelu N kod ispitanika sa PH nalazom u operabilnu grupu pacijenata sa karcinomom pluća.

Tab.22 Distribucija limfnih žlezda u odnosu na PH stadijuma

TNM N	N (%)
N0	78(66,67%)
N1	27(23,08%)
N2	12(10,26%)
<b>Ukupno</b>	<b>117</b>

Tab. 23 pokazuje distribuciju lokalizacije karcinoma pluća u pogledu prisustva limfnih čvorova. Desno gornji režanj je obično predilekciono mesto u vezi lokalizacije karcinoma, ali sa N0 - 30,77 % i N1 - 44,44 %, dok u levom gornjem režnju lokalizovan je najveći procenat - 41,67 % karcinoma sa N2 stadijuma. Nesignifikantne statističke razlike u distribuciji prikazane su u tabeli ( Hi-kvadrat = 12,55 df = 10 p = 0,25 )

Tab.23 Distribucija lokalizacije karcinoma u odnosu sa PH-N stadijuma

Lokalizacija	TNM N			Uk.
	N0	N1	N2	
D.g.l.	24(30,77%)	12(44,44%)	1(8,33%)	37
D.s.l.	9(11,54%)	3(11,11%)	3(25%)	15
D.d.l.	11(14,10%)	3(11,11%)	1(8,33%)	15
L.g.l.	12(15,38%)	4(14,81%)	5(41,67%)	21
L.s.l.	3(3,85%)	2(7,41%)	0	5
L.d.l.	19(24,36%)	3(11,11%)	2(16,67%)	24
<b>Ukupno</b>	<b>78</b>	<b>27</b>	<b>12</b>	<b>117</b>

Pearson Chi-square: 12,55, df=10, p=0,25

Karcinom pluća u operabilnom stadijumu sa N0 i N1 stadijumu je često sa lobuliranim konturama ili ivicama, dok corona radiata obično se sreće kod N2 stadijuma limfoglandula.

Statistički su značajne razlike u distribuciji morfoloških karakteristika rubova tumora između PH stadijuma N0 , N1 i N2. ( Hi-kvadrat = 12,39 df = 4 p = 0,015 ) Tab.24

Tab.24 Izgled tumorske mase u odnosu na PH-N stadijuma

Izgled tumorske mase	TNM N			Uk.
	N0	N1	N2	
Sa ravnim	23(29,49%)	7(25,93%)	3(25%)	33

ivicama				
Lobuliran	43(55,13%)	12(44,44%)	2(16,67%)	57
Sa corona radiata	12(15,38%)	8(29,63%)	7(58,33%)	27
<b>Ukupno</b>	78	27	12	117

Pearson Chi-square: 12,39, df=4, p=0,015

Veličina tumora je statistički značajno povezana sa prisustvom limfnih čvorova ( Hi-kvadrat = 11,21 df = 8 p = 0,19 ). Tab. 25 pokazuje odnos morfološke osobine veličina tumora određene CT-om sa patohistološki određenog stadijuma N.

Tab.25 Veličina tumora naspram PH-N stadijuma

Veličina tumora	TNM N			Uk.
	N0	N1	N2	
Do 2 cm	3(3,85%)	0	0	3
Od 2-3 cm	22(28,21%)	8(29,63%)	6(60%)	36
Od 3-5 cm	37(47,44%)	10(37,04%)	2(16,67%)	49
Od 5-7 cm	12(15,38%)	5(18,52%)	4(33,33%)	21
Veći od 7 cm	4(5,13%)	4(14,81%)	0	8
<b>Ukupno</b>	78	27	12	117

Pearson Chi-square: 11,21, df=8, p=0,19

Što se tiče izgleda tumorske mase, rezultati u tab.26 pokazuju da je homogena masa češće povezana sa N0 stadijuma limfnih žlezda - 47,44 % i N1- 48,15 %, dok je nekroza češće povezana sa PH N2 stadijuma – 66,67 %. Kavitacije procentualno su identično prisutne u N0 i N1 stadijumu – 11,54 %. Opisane razlike u distribuciji unutrašnje strukture tumora pluća u

zavisnosti od PH stadijuma limfnih čvorova su nedovoljne da se statistički potvrde kao značajne ( Hi-kvadrat = 2,95 df = 4 p = 0,57 ).

Tab.26 Izgled tumorske mase u odnosu na PH-N stadijuma

Izgled tumorske mase	TNM N			Uk.
	N0	N1	N2	
Homogen	37(47,44%)	13(48,15%)	3(25%)	53
Sa nekrozom	32(41,03%)	11(40,74%)	8(66,67%)	51
Sa kavitacijama	9(11,54%)	3(11,11%)	1(8,33%)	13
<b>Ukupno</b>	78	27	12	117

Pearson Chi-square: 2,95, df=4, p=0,57

Invazija pleure znatno više je registrovana u PH N2 stadijuma tumora, a u odnosu na morfološke karakteristike afektirane pleure, u ovoj fazi takođe je češće prisutan pleuralni tračak - 41,67 %.(Tab.27) Atelektaza je češća kod tumora pluća u PH stadijuma N1 - 44,44%. Ove razlike su se pokazale kao statističke nesignifikantne (Hi-kvadrat = 2,87 df = 4 p = 0,58).

Tab.27 Invazija pleure i PH-N stadijum

Invazija pleure	TNM N			Uk.
	N0	N1	N2	
Pleuralni tračak	19(24,36%)	5(18,52%)	5(41,67%)	29
Atelektaza	28(35,90%)	12(44,44%)	4(33,33%)	44
Uredan	31(39,74%)	10(37,04%)	3(25%)	44
<b>Ukupno</b>	78	27	12	117

Pearson Chi-square: 2,87, df=4, p=0,58

Invazija krvnih sudova znatno češće je prisutna kod PH stadijuma N2 karcinoma pluća ( Hi-kvadrat = 9,03 df = 2 p = 0,01 ). Ovaj komentar je statistički testiran i opisan u Tab. 28. Ovi rezultati pokazuju da u našoj seriji ispitanika MSCT detektuje invaziju krvnih sudova u 14,1 % sa PH N0 stadijuma i 41.67% sa N2.

Tab.28 Invazija krvnih sudova i PH-N stadijum

Invazija krvnih sudova	TNM N			Uk.
	N0	N1	N2	
Prisutna	11(14,10%)	10(37,04%)	5(41,67%)	26
Nema	67(85,90%)	17(62,96%)	7(58,33%)	91
<b>Ukupno</b>	78	27	12	117

Pearson Chi-square: 9,03, df=2, p=0,011

Invazija lobarnih i segmentnih bronhija veoma značajno je povezana sa PH stadijuma tumora u vezi prisustva limfnih čvorova (Hi-kvadrat = 28,66 df = 4 p = 0,000009).(Tab.29) Rezultati naše studije pokazuju prisutvo invazija bronhija u 75% karcinoma sa PH stadijum N2, naspram 43.59 % sa N0 stadijuma.

Tab. 29 Invazija bronhija i PH-N stadijum

Invazija bronhija	TNM N			Uk.
	N0	N1	N2	
Prisutna	34(43,59%)	14(51,85%)	9(75%)	57
Nema	44(56,41%)	13(48,15%)	3(25%)	60
<b>Ukupno</b>	78	27	12	117

Pearson Chi-square: 28,66, df=4, p=0,000009

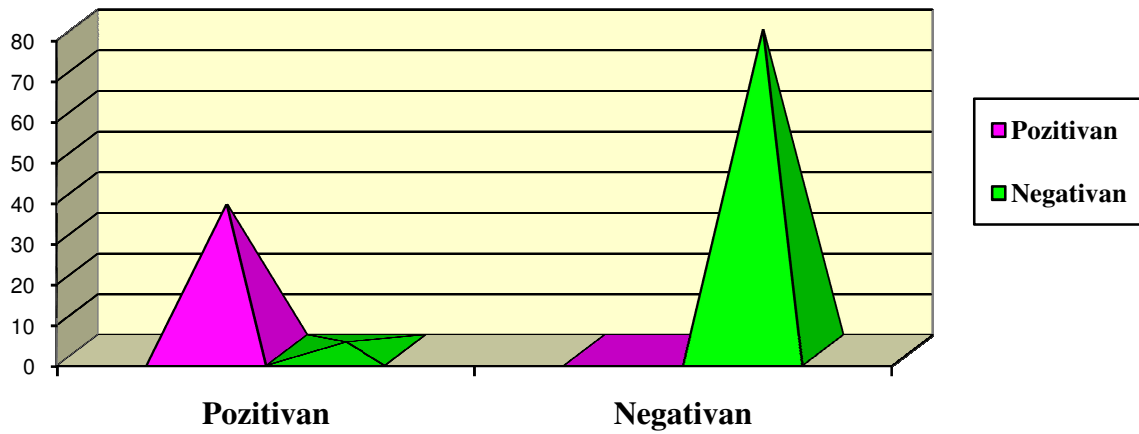
U ovom delu studije predstavljeni su i rezultati dobijeni ispitivanjem validiteta MSCT-a kao metode za određivanje T stadijuma karcinoma pluća, uzimajući pri tom patohistološki nalaz kao referentnu vrednost za kompariranje u vezi pravilne procene dobivenih rezultata. Validnost ili tačnost MSCT-a kao dijagnostičkog imaging postupka ocenjujemo određivanjem:

- **Senzitivnosti** - je mera tačnosti testa, koja se odnosi na populaciju pacijenata kod kojih bolest postoji. To je sposobnost testa da identifikuje one koji stvarno imaju bolest, t.j. da ih označi kao pozitivne;
- **Specifičnosti** – je mera tačnosti testa, koja se odnosi na populaciju pacijenata kod kojih bolest ne postoji. To je sposobnost testa da isključi postojanje bolesti, t.j. da izdvoji populaciju zdravih;
- **Pozitivne prediktivne vrednosti (PPV)** - odnosi se na ispitanike kod kojih je test pozitivan i pretstavlja procenat bolesnih u grupi pozitivnih ispitanika;
- **Negativne prediktivne vrednosti (NPV)** - odnosi se na ispitanike kod kojih je test negativan. Pretstavlja mera tačnosti testa da predvidi negativni nalaz, tačnije da odredi procenat zdravih u kontrolnoj grupi ili grupi negativnih ispitanika;
- **Globalna tačnost ( efikasnost testa )** – je proporcionalan odnos ispravnih rezultata.

Grafikon 11 pokazuje validnost MSCT imaging metode u određivanje stadijuma T1 prilikom stadiranja karcinoma pluća, uzimajući kao referentnu vrednost patohistološki nalaz.



**Grafikon 11. Validnost MSCT imaging modaliteta u T1 stadiranju i korelacija sa PH nalazom**



Senzitivnost = 94,7% 95% CI (81,4-98)

Specifičnost= 99,1 95% CI (94,3-100)

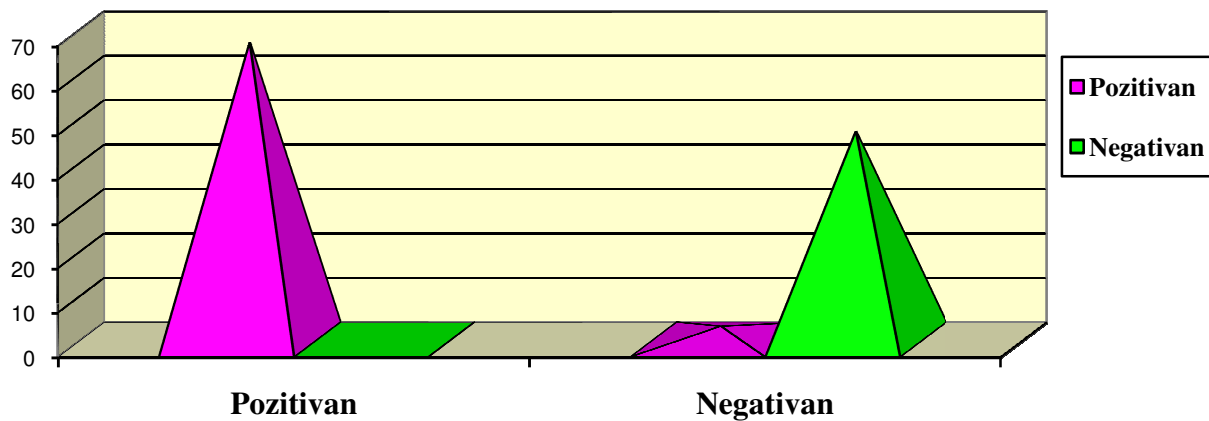
PPV = 100 95% CI (90,358-100)

NPV =97,53 95% CI (91,437-99,32)

Globalna tačnost = 98,29%

Grafikon 12 pokazuje validnost MSCT metode u stadiranju T2 stadijuma raka pluća, uzimajući kao referentni test dijagnoze patohistoloških nalaza.

**Grafikon 12. Validnost MSCT imaging metode u T2 stadiranju i korelacija sa PH nalazom**



Senzitivnost = 99,8% 95%CI (91,4-100)

Specifičnost = 94% 95% CI (84,3-96)

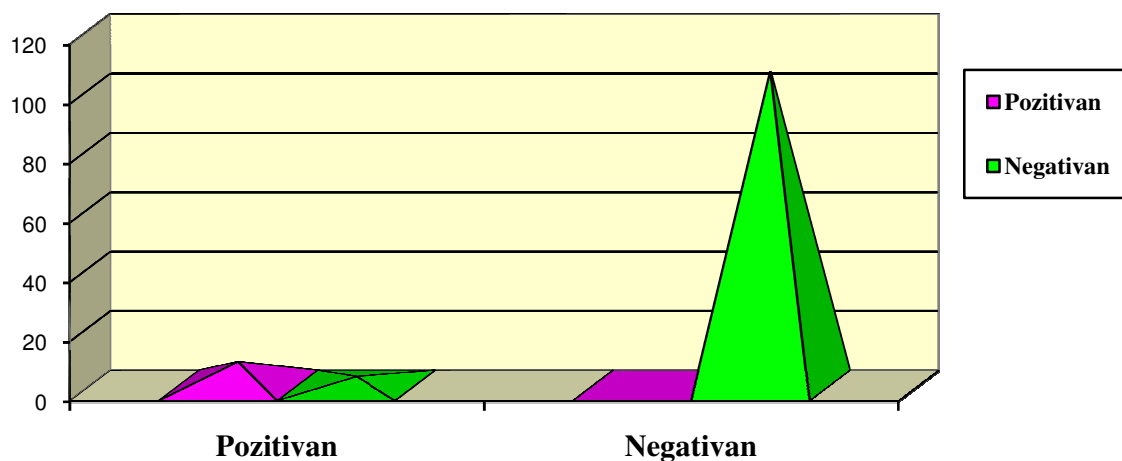
PPV = 95,71 95% CI (88,14-98,53)

NPV =100% 95% CI (92,44-100)

Globalna tačnost = 97,42%

Grafikon 13 pokazuje validnost MSCT metode u stadiranju T3 stadijuma raka pluća, uzimajući kao referentni test patohistološki nalaz.

**Grafikon 13. Validnost MSCT metode u stadiranju T3 i korelacija sa PH nalazom**



Senzitivnost = 72,73% CI (69,4-91,8)

Specifičnost= 99,3% 95% CI (94,3-100)

PPV = 100 95% CI (67,56-100)

NPV =97,25% 95% CI (92,22-99,06)

Globalna tačnost = 97,44%

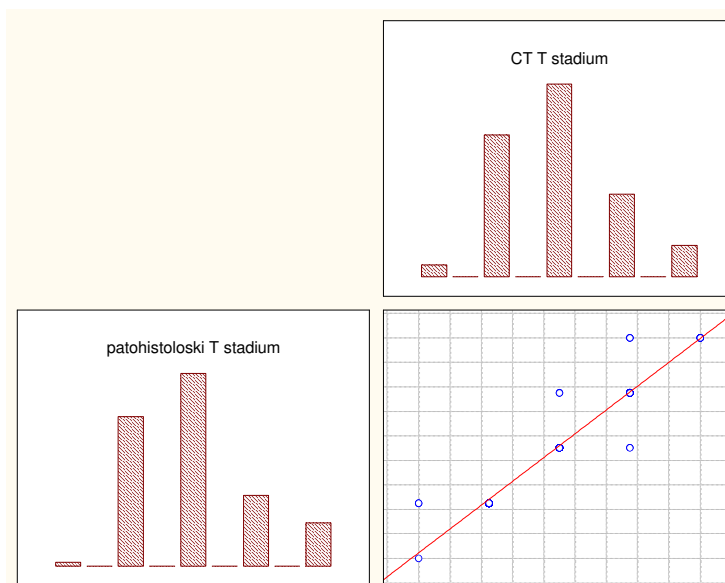
Iz rezultata možemo zaključiti da senzitivnost MSCT imaging metode u T stadiranju karcinoma pluća, uzimajući patohistološki nalaz kao referentnu vrednost, kreće se od 72,73 % do 99,8%, specifičnost kreće se od 94 % do 99,3%, dok globalna tačnost kreće se od 97,43 % do 98,29 %.

Tab. 30 pokazuje distribuciju T stadijuma karcinoma pluća, komparativni prikaz CT stadiranja i patohistološkog nalaza.

Tab.30 Komparativni prikaz T-stadijuma, CT i PH nalazi

T stadijum	Patohistološki nalaz		CT	
	N	%	N	%
T1a	1	0,85	3	2,56
T1b	38	32,48	36	30,77
T2a	49	41,88	49	41,88
T2b	18	15,38	21	17,95
T3a	11	9,40	8	6,84
Ukupno	117	100	117	100

Obe metode, i patohistologija i CT, svaki za sebe, pokazuju visoko značajno pozitivnu korelaciju u određivanju T stadijuma tumora pluća. (  $R = 0.974$   $p < 0,001$  ). S1.20



**S1.20 Spearman Rank Order Correlation  $R=0,974$   $p<0,001$**

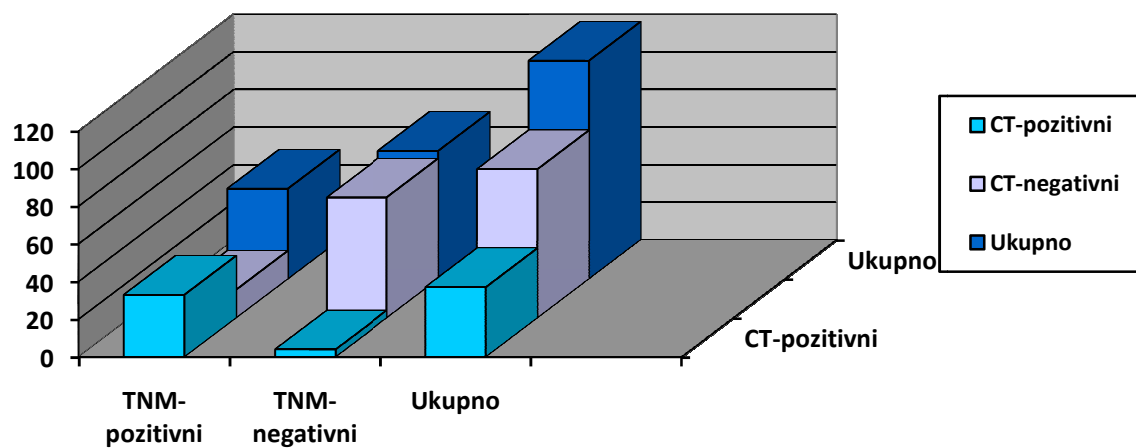
Tab.31 pokazuje distribuciju N stajinga karcinoma pluća, prisustvo limfnih čvorova, patohistološki i radiološki utvrđeni MSCT metodom.

Tab.31 Komparativni prikaz N-stadijuma, CT i PH nalazi

N- staging limfnih žlezda	Patohistološki nalaz		CT	
	N	%	N	%
N0	78	66,67	73	62,39
N1	27	23,08	43	36,75
N2	12	10,26	1	0,85
Вкупно	117	100	117	100

Grafikon 14 pokazuje validnost MSCT metode u staging N1 stadijuma karcinoma pluća, uzimajući kao referentni test patohistološki nalaz.

**Grafikon 14. Validnost MSCT-a u stadiranjem N1 nodusa**



Senzitivnost= 68,7% 95% CI (58,8 -81,4)

Specifičnost = 94,1 95% CI (88,8-98,6)

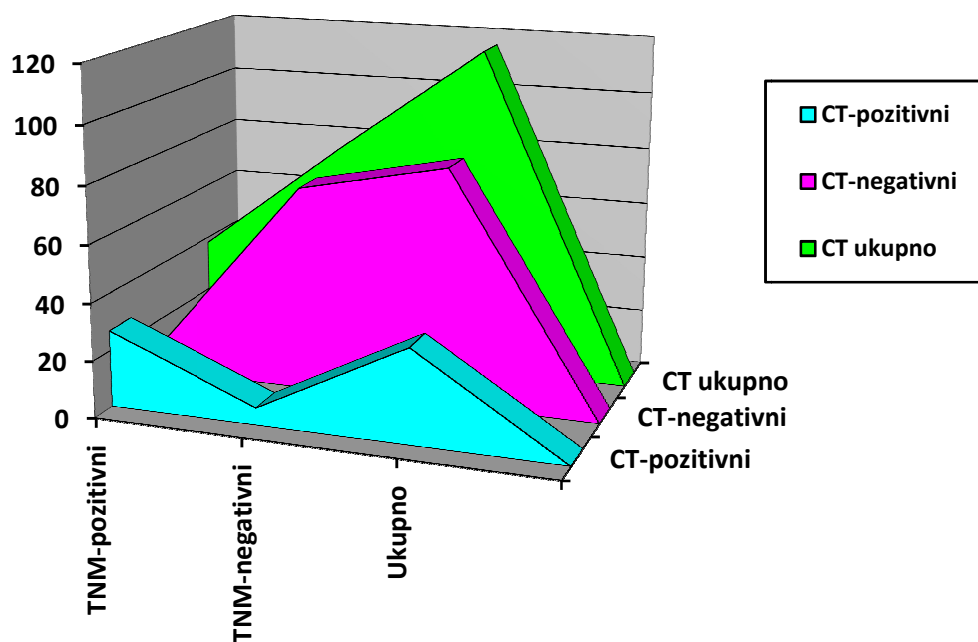
PPV = 89,2 95% CI (76,2-95,6)

NPV =81,0 95% CI (74,8-88,6)

Globalna tačnost = 83,6%

N2 staging karcinoma pluća, uzimajući kao referentni test patohistološki nalaz, prikazan je u Grafikon 15.

**Grafikon 15. CT stadiranje N2 nodusa i korelacija sa TNM**



Senzitivnost = 71,0% 95% CI (63,4 -89,4)

Specifičnost = 92,3 95% CI (87,2-95,0)

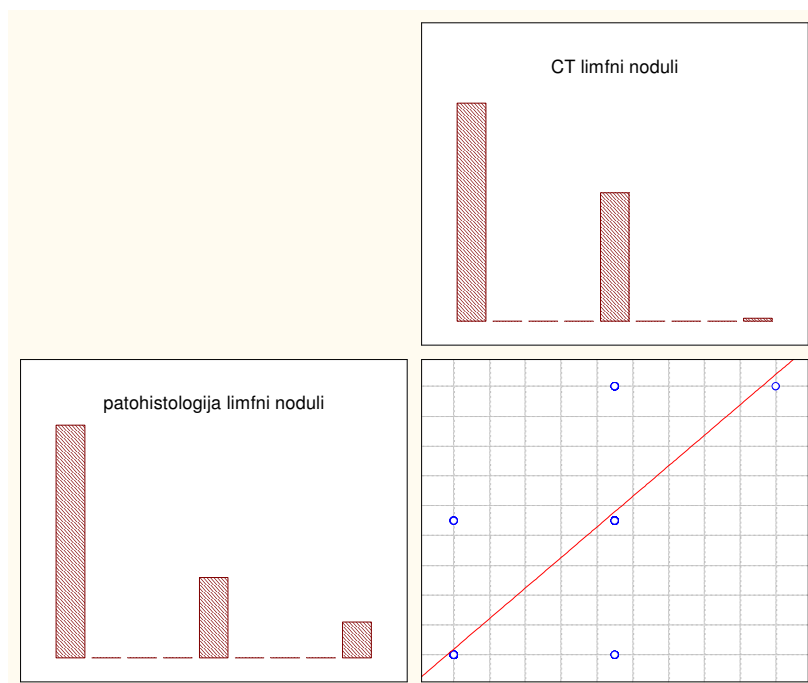
PPV = 81,86 95% CI (71-92,6)

NPV = 86,7 95% CI (68,6-98,6)

Globalna tačnost = 85,3%

Iz rezultata možemo zaključiti da se senzitivnost u vezi N-stadiranja kreće od 68,7-71,0%, specifičnost se kreće od 92,3-94,1%, dok globalna tačnost kreće se od 83,6-86,7%.

Obe metode, i patohistologija i CT stadiranje su visoko značajno pozitivno povezane u određivanju N stadijuma karcinoma pluća. ( $R = 0,8$   $p < 0,001$  ). Sl.16 Iz izračunate vrednosti koeficijenta korelacije, može se zaključiti da obe metode koreliraju, ali je eksplicitno izraženija korelacija u određivanju stadijuma T u poređenju sa N stadiranjem.



**Sl. 21 Spearman Rank Order Correlation  $R=0,7996$   $p<0,001$**

## 10.2. ISPITIVANA GRUPA INOPERABILNIH PACIJENATA

Od 56 inoperabilnih karcinoma pluća, sa dijagnozom adenokarcinom procenat je najveći – 42,86 %, zatim planocelularni tip sa 39,28 %, dok mikrocelularni je najređi, zastupljen sa 17,86 %.

Tab. 32 pokazuje distribuciju inoperabilnih karcinoma pluća u odnosu na patohistološke dijagnoze. Grafikon 16 prikazuje distribuciju karcinoma pluća u odnosu na pol ispitanika u grupi inoperabilnih karcinoma.

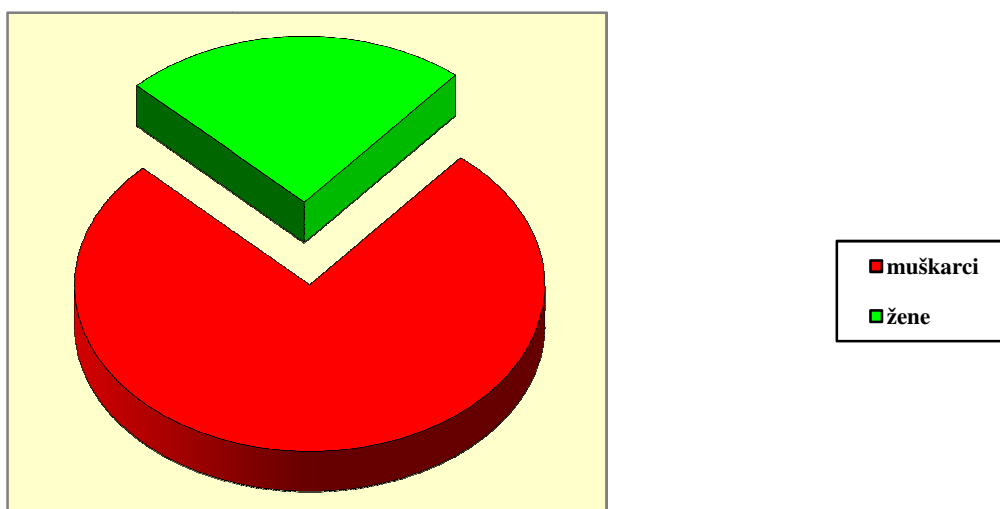
Tab.32 Distribucija inoperabilnih karcinoma u odnosu na PH nalaz

Patohistološki nalaz	N (%)
Adenokarcinom	24(42,86%)
Planocelularni	22(39,28%)
Mikrocelularni	10(17,86%)
<b>Ukupno</b>	<b>56</b>

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da sve vrste inoperabilnih karcinoma javljaju se češće kao solitarna promena, a razlika u distribuciji karcinoma kao solitarna ili multipla zona u vezi patohistologije tumora je statistički nesigifikantna (Hi-kvadrat = 0,51 df = 2 p = 0, 78).



**Grafikon 16. Distribucija pacijenata sa karcinom pluća po polu u inoperabilnoj grupi**



U našoj seriji ispitanika sa inoperabilnim karcinomom pluća, (Tab.33) solitarna masa sreće se kod adenokarcinoma sa 58.33%, 68.18 % kod planocelularnih karcinoma, a 60% kod mikrocelularnim tipom.

Tab.33 Manifestacija tumorske mase u odnosu na pojedinih tipova karcinoma pluća

Izgled tumorske mase	Vrsta karcinoma			Uk.
	Adeno karcinom	Plano celularni	Mikro celularni	
Solitarna	14(58,33%)	15(68,18%)	6(60%)	35
Multipla	10(41,67%)	7(31,82%)	4(40%)	21
<b>Ukupno</b>	<b>24</b>	<b>22</b>	<b>10</b>	<b>56</b>

Pearson Chi-square: 0,51, df=2, p=0,78

Grupa ispitanika sa inoperabilnim karcinomom pluća, potvrđuje značajnu razliku u CT proceni prisustva sekundarnih depozita, u zavisnosti od patohistološke dijagnoze ( Hi-kvadrat = 12,99 df = 6 p =0,043).(Tab.34) Sekundarni depoziti nisu registrovani kod 75% ispitanika sa adenokarcinomom, kod 31,83 % sa planocelularnoim tipom i 70% ispitanika sa karcinomom tipa malih ćelija. U pogledu lokalizacije sekundarnih depozita, jetra je najčešća lokalizacija u sve tri vrste raka pluća, imajući u obzir polje skeniranja. Retroperitonealni limfni čvorovi pronađeni su u 9,1% ispitanika sa planocelularnim tipom karcinoma.

Tab.34 CT procena sekundarnih depozita kod pojedinih tipova karcinoma

CT procena sekundarnih depozita	Vrsta tumora			Uk.
	Adeno karcinom	Plano celularni	Mikro celularni	
Nema	18(75%)	7(31,83%)	7(70%)	32
Jetra	4(16,67%)	7(31,82%)	3(30%)	14
Suprarenalne glandule	2(8,33%)	6(27,27%)	0	8
Retroperitonealni limfni čvorovi	0	2(9,09%)	0	2
<b>Ukupno</b>	24	22	10	56

Pearson Chi-square: 12,99, df=6, p=0,04

Svi ispitanici sa karcinomom pluća u inoperabilnom stadijumu imaju afektiranu pleuru, i to u obliku atelektaze i pleuralne efuzije. Atelektaza registruje se sa najnižim procentom kod ispitanika sa adenokarcinom -12,5 %, dok je pleuralni izliv najčešći nalaz kod njih - 87,5 %. (Tab.35) Opisane razlike u distribuciji morfoloških karakteristika pleuralne invazije u korelaciji sa patohistološkom dijagnozom statistički su se pokazale kao visoko značajne ( Hi-kvadrat = 26,4 df = 2 p = 0,000002 ).

Tab.35 Distribucija invazija pleure u odnosu na pojedine tipova karcinoma

Invazija pleure	Vrsta tumora			Uk.
	Adeno karcinom	Plano celularni	Mikro celularni	
Atelektaza	3(12,5%)	15(68,18%)	10(100%)	28
Pleuralna efuzija	21(87,5%)	7(31,82%)	0	28
<b>Ukupno</b>	24	22	10	56

Pearson Chi-square: 26,41, df=2, p=0,000002

Statistički značajna razlika je u stadijumu tumora u zavisnosti od patohistološke dijagnoze (Hi-kvadrat = 7,25 df = 2 p = 0,027). Planocelularni tip i adenokarcinomi u našoj seriji ispitanika češće se nalaze u fazi T4, dok mikrocelularni tip je češće u trećem stadijumu.(Tab.36)

Tab.36 CT evaluacija T-stadijuma u odnosu na PH nalaza

CT T	Vrsta tumora			Uk.
	Adeno karcinom	Plano celularni	Mikro celularni	
T3	7(29,17%)	3(13,64%)	6(60%)	16
T4	17(70,83%)	19(86,36%)	4(40%)	40
<b>Ukupno</b>	24	22	10	56

Pearson Chi-square: 7,25, df=2, p=0,03

Grafikon 17 pokazuje distribuciju CT evaluacije limfnih čvorova zavisno od faze tumora u pogledu daljeg tretmana pacijenta. Rezultati pokazuju da su karcinomi u grupi operabilnih u 99.15 % ispitanika bez prisustva uvećanih limfnih žlezda, a samo jedan pacijent u ovoj grupi je pronađen sa pozitivnim ipsilateralnim limfoglandulama. U grupi inoperabilnih pacijenata, samo kod dva ispitanika nisu detektovani limfni čvorovi, kod 21,43 % su čvorovi

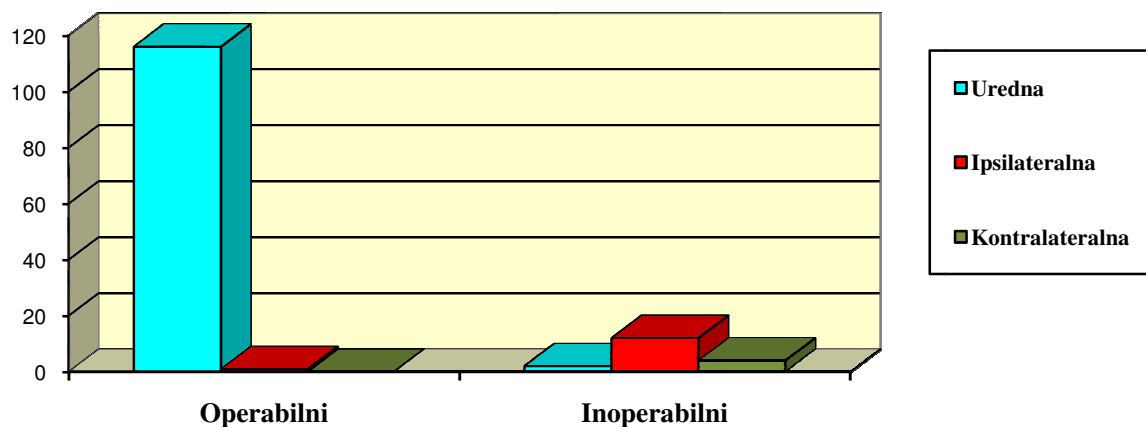
ipsilateralni, (Tab.37) a kod preostalih 75 % je utvrđeno prisustvo limfnih žlezda i na kontralateralnoj strani. Ove opisane razlike u distribuciji prikazane su grafikonom 15 i visoko statistički su značajne ( Hi-kvadrat = 159,8 df = 2 p = 0,000 ).

Tab.37 Distribucija limfnih čvorova ovisno operabilnosti tumora

CT procena limfnih čvorova	Operabilni	Inoperabilni	Uk.
Nema	116 (99,15%)	2(3,57%)	
Ipsilateralna	1(0,85%)	12(21,43%)	
Kontralateralna	0	42(75%)	
<b>Ukupno</b>	<b>117</b>	<b>56</b>	<b>173</b>

Pearson Chi-square: 159,81, df=2, p=0,00000

**Grafikon 17. Distribucija CT procene limfnih čvorova ovisno operabilnosti tumora**



### 10.3. REZULTATI KONTROLNE GRUPE

Za testiranje hipoteza u vezi ispitivanja prediktivnog uticaja pojedinih faktora, studija je obuhvatila i kontrolnu grupu od 131 relativno zdrave osobe. Tab. 38 pokazuje raspodelu ispitanika iz eksperimentalne i kontrolne grupe u pogledu starosti. U obe grupe dominiraju muškarci (76,3 % vs 75,57), tako da statistički nije potvrđena razlika u pogledu zastupljenosti polova. Pol ne predstavlja značajan rizik faktor za pojavu karcinoma pluća ( Hi-kvadrat = 0,02 df = 1 p = 0,88 ) .

Tab.38 Distribucija po polu bolesnika sa karcinomom pluća-IG/KG

Pol	IG	KG	Uk.
Muškarci	132(76,30%)	99(75,57%)	231
Žene	41(23,70%)	32(24,43%)	73
<b>Ukupno</b>	173	131	304

Pearson Chi-square: 0,022, df=1, p=0,88

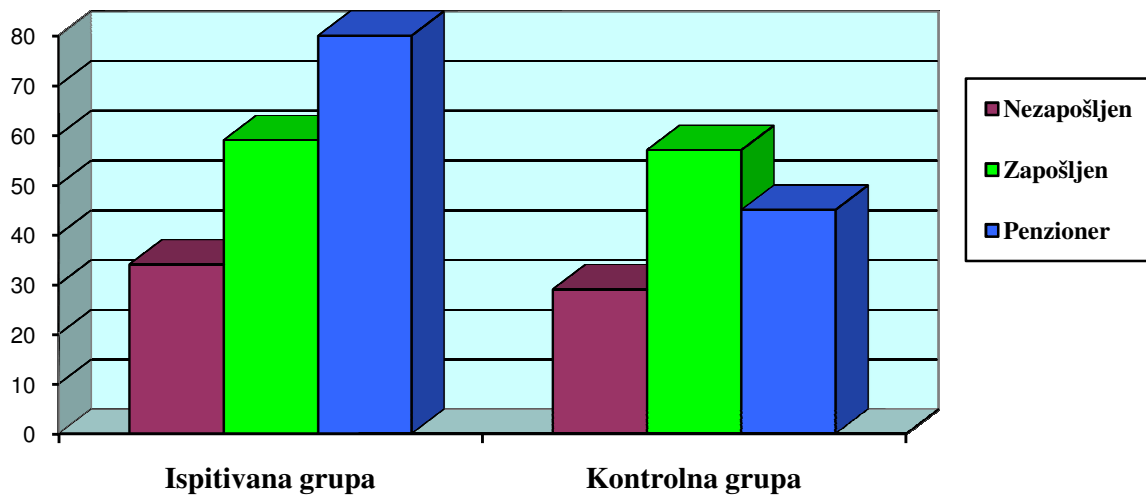
Prosečna starost pacijenata sa rakom pluća čini  $60,18 \pm 8,7$  godina, i nesignifikantno je veća od prosečne starosti zdravih ispitanika, koja iznosi  $58,9 \pm 5,7$  godina ( p = 0,15 ). (Tab.39)

Tab.39 Starosna distribucija kod karcinoma pluća-IG/KG

Starost-godine (mean±SD)	
IG	KG
60,18±8,7	58,9±5,7
t=1,42 df=302 p=0,15	

Prosečna starost pacijenata sa rakom pluća čini  $60,18 \pm 8,7$  godina, i nesignifikantno je veća od prosečne starosti zdravih ispitanika, koja iznosi  $58,9 \pm 5,7$  godina ( $p=0,15$ ). (Tab.39)

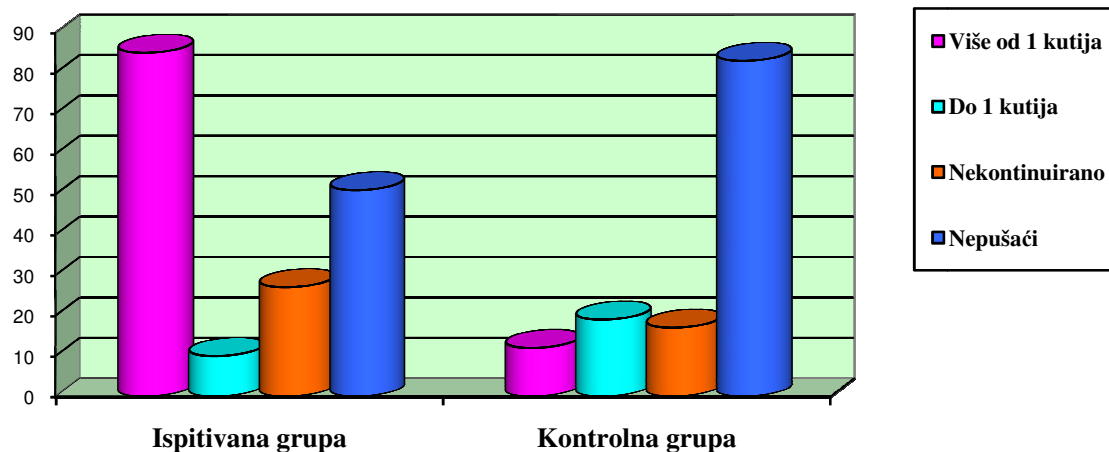
**Grafikon 18. Povezanost socio - ekonomskog statusa sa pojavom karcinoma pluća - IG/KG**



U našem istraživanju, u vezi pušenja i pušačkog staža, 49% ispitanika sa rakom pluća puše više od jedne kutije cigareta dnevno i imaju pušački staž duži od 20 godina, u poređenju sa 9,16 % ispitanika u kontrolnoj grupi sa ovakvim podacima. Nepušači pak, su prisutni sa 29,48 % u ispitivanoj grupi naspram 63.36 % u kontrolnoj grupi ispitanika. Testirana razlika u distribuciji ispitanika iz eksperimentalne i kontrolne grupe u pogledu statusa pušenja pokazalo se da je statistički visoko značajna ( Hi-kvadrat = 63,04 df = 3 p = 0,000).(Tab.40)

Pušači sa više od jedne kutije cigareta dnevno i više od 20 godina pušačkog staža imaju za 11.53 95 % CI ( 5,48-24,71 ) znatno veću mogućnost da dobiju rak pluća za razliku od nepušača. Grafikon 19

**Grafikon 19. Povezanost pušenja sa pojavom plućnog karcinoma - IG/KG**



Tab.40 Povezanost pušenja sa karcinom pluća - IG/KG

Pušenje	IG	KG	Uk.
Više od jedne kutije na dan	85(49,13%)	12(9,16%)	97
Do jedna kutija dnevno	10(5,78%)	19(14,50%)	29
Povremeno pušenje	27(15,61%)	17(12,98%)	44
Nepušači	51(29,48%)	83(63,36%)	134
<b>Ukupno</b>	173	131	304

Pearson Chi-square: 63,05, df=3, p=,000000

OR = 11,53 95%CI (5,48-24,71)

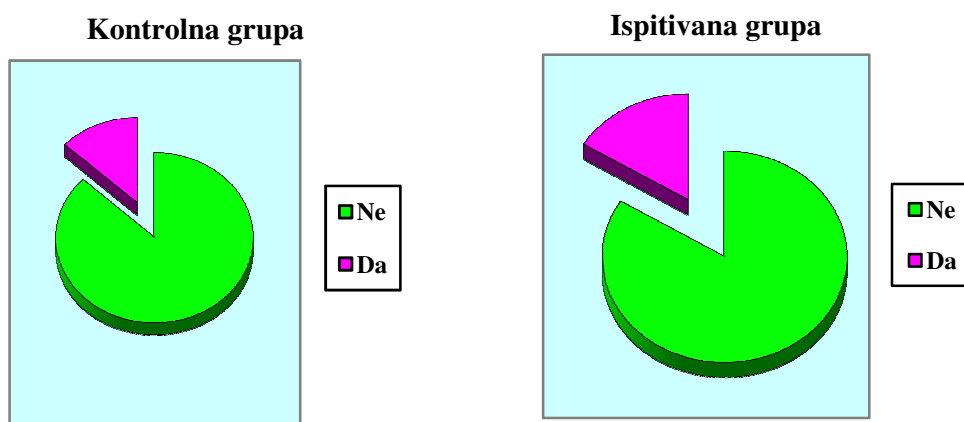
Profesionalna eksponiranost prisutna je kod 16,18 % ispitanika u IG i kod 12,98 % zdravih ispitanika u KG. Razlika koja postoji u distribuciji profesionalne izloženosti, (Tab.41, Grafikon 20), a u zavisnosti od statusa ispitanika bolestan / zdrav je nedovoljna da se statistički potvrdi ( Hi-kvadrat = 0,61 df = 1 p = 0,44 ) .

Tab.41 Profesionalna ekspozicija i karcinom pluća-IG/KG

Profesionalna eksponiranost	IG	KG	Uk.
Nema	145(83,82%)	114(87,02%)	259
Prisutna	28(16,18%)	17(12,98%)	45
<b>Вкупно</b>	173	131	304

Pearson Chi-square: 0,61, df=1, p=0,43

**Grafikon 20. Povezanost profesionalne ekspozicije sa pojavom plućnog karcinoma – IG/KG**





Hereditet za 2,2 puta ( od 1,08 do 4,51 ) značajno povećava šanse za pojavu karcinoma pluća. U našem istraživanju, pozitivna porodična anamneza je prisutna kod 20,81 % ispitanika u ispitivanoj grupi i kod 10,69 % zdravih ispitanika u kontrolnoj grupi. Tab.42 i Grafikon 21 pokazuju distribuciju ispitanika sa i bez naslednim faktorom ovisno njihovog statusa bolestan / zdrav.

Tab.42 Hereditet i karcinom pluća - IG/KG

Hereditet	IG	KG	Uk.
Negativan	137(79,19%)	117(89,31%)	251
Pozitivan	36(20,81%)	14(10,69%)	53
<b>Вкупно</b>	173	131	304

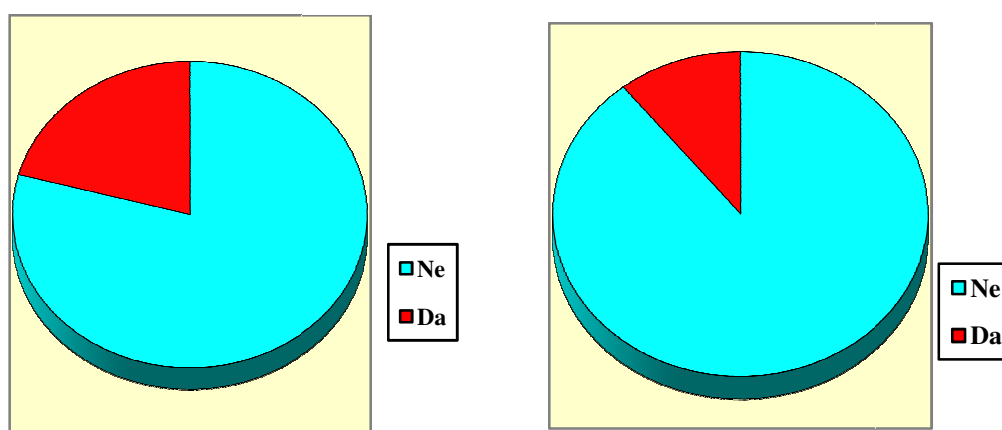
Pearson Chi-square: 5,56, df=1, p=0,02

OR = 2,2 95%CI (1,08-4,51)

Grafikon 21. Povezanost herediteta sa pojavom plućnog karcinoma - IG/KG

Ispitivana grupa

Kontrolna grupa



## 11. DISKUSIJA

Rak pluća je i dalje vodeći uzrok smrti od svih tipova malignoma u Sjedinjenim Američkim Državama i jedan je od vodećih svetskih uzroka smrtnosti.(79) Tehnološki napredak je doneo nove imaging modalitete koje sve više i preciznije omogućavaju ranu detekciju karcinoma.(80) Postoje nekoliko faktora rizika koji se mogu identifikovati, uključujući i potencijalne faktore osetljivosti.(81,78) Pored priznatih faktora izloženosti životne sredine, uključujući pušenje, profesionalnu eksponiranost, postoje veliki broj genetskih i metaboličkih faktora osetljivosti koje su ispitivane.

Rak pluća je najčešći uzrok smrti od svih uzroka mortaliteta kod muškaraca, što čini 13% (1,6 miliona) ukupnih slučajeva i 18% (1,4 miliona) od svih malignoma u 2008. Muškarcima se smrtnost smanjuje u zapadnom svetu i raste u Kini i nekim drugim zemljama u Aziji i Africi. Ženskoj populaciji stopa smrtnosti zbog raka pluća se povećava u svetu, sa izuzetkom u Sjedinjenim Američkim Državama, Kanadi i Australiji.(82,83) Istraživanja Svetske zdravstvene organizacije od 1995. do 2009. godine pokazuju da je i u Evropi stopa smrtnosti veća kod muškaraca nego kod žena. Takođe, podaci pokazuju da od raka pluća najčešće obole osobe koji su aktivni pušači nekoliko godina.

### 11.1. Demografske karakteristike tumora

U ovoj studiji prikazani su rezultati 173 ispitanika u ispitivanoj i 131 ispitanik u kontrolnoj grupi. Osnovni cilj u prvom delu teze je da pokažemo razlike u ispitivanoj grupi u vezi demografskih karakteristika, kao što su: pol, uzrast, društveno-ekonomski status, kao i uticaj pojedinih faktora rizika kao što je: pušenje sa dužinom pušačkog staža, profesionalna-okupaciska izloženost, kao i hereditet kao faktor rizika u pojavi karcinoma pluća. Pri tome smo dobili da je prosečna uzrast ispitanika bila  $60,2 \pm 8,7$  godina, najmlađi pacijent u studijskoj populaciji je na uzrast od 31 godinu, najstariji ima 75 godina. ( Tab.1)

Penzioneri u strukturi društveno - ekonomskog statusa čine 46.25%, a aktivni – za rad sposobnu grupu sačinjavaju 34,1 % ispitanika.

### 11.1.1. Duvan i karcinom pluća

Pušači sa najvećom dužinom pušačkog staža i najviše popušanih kutija cigareta dnevno su zastupljeni sa 49,13%, u ovom istraživanju, što bi se reklo nešto manje od polovinu ukupnih ispitanika, ( Tab.1) što je i te kako značajni pokazatelj u vezi pušenja.

Dve trećine smrtnih slučajeva među pušačima povezane su sa ovom njihovom navikom, a pušenje smanjuje dužinu života za 10 godina, kaže jedna obimna studija.(84,85) Pušenje je poznati faktor rizika za hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP), kardiovaskularne bolesti i određenih vrsta raka, posebno raka pluća. Cigaretni dim sadrži oko 300 štetnih supstanci, sa bar 40 poznatih kancerogena.(86,87) Za poliaromatske ugljovodonike i nitrozamin-NNK poznato je da uzrokuju oštećenje DNA. Čini se da benzo-a-pirin potiče molekularne signalne puteve poput AKT-a, kao što inducira mutacije p53 i drugih tumorsupresorskih gena.( 88,89,90) Zato, intenzitet cigareta ( pakla/godina ) javlja se kao glavna varijabla koja utiče na opstrukcija dišnih puteva kod pušača koji su izazvali veće smanjenje PEF-a(peak expiratory flow-maksimalna brzina izdaha).

Studija na više od 200.000 Australijanaca (91) pokazuje da je ova navika direktno povezana sa dve trećine smrtnih slučajeva među pušačima, što je mnogo više od prethodne procene od oko 50 odsto. Četvorogodišnja analiza zdravstvenih podataka u okviru studije pod nazivom "45 i stariji" na Saks Univerzitetu, pokazuje da je čak i umereno pušenje veliki ubica. „Svi znamo da pušenje loše utiče na zdravlje, ali do sada nismo imali direktan dokaz na velikom uzorku u Australiji koji govori koliko je u stvari situacija loša’’, kaže glavni autor studije, profesor Emili Benks, naučni direktor studije.(92) „Oslanjali smo se na dokaze iz drugih zemalja.’’ Ova studija, koju je podržala Nacionalna asocijacija za srce u saradnji sa Savetom za kancer Novog Južnog Velsa, (93) pokazuje porast rizika uz porast broja popušanih cigareta dnevno. Rizik od smrti se udvostručuje čak i među osobama koje u proseku puše 10 cigareta dnevno, kaže ko-autor studije, vanredni profesor Fredi Sitas iz

Saveta za kancer Novog Južnog Velsa. Dobra vest je, prema rečima Benksove, da prestanak pušenja u bilo kom životnom dobu smanjuje ovaj rizik.(94)

Pušenje je vodeći pojedinačni uzrok smrti u Australiji, gde se beleži 15.000 ovakvih smtnih slučajeva godišnje, kaže dr Rob Grenfel iz Nacionalne asocijacije za srce koji je radio na ovoj studiji. „Ljudi moraju da shvate da je pušenje opasna aktivnost”, kaže on. „Ne postoji bezbedan nivo pušenja i ne postoji pušenje u društvenim prilikama.”(95)

Kina ima najveću proizvodnju i konzumiranje duvana u svetu.(96) Ona je svedok dramatičnog povećanja potrošnje duvana tokom poslednje dve decenije, sa više od 34,8 miliona kutija proizvedenih cigareta i 34,7 miliona prodatih godišnje. Oko 67 % muškaraca i 4% žena starijih od 15 godina u Kini su pušači, a ukupno više od 320 miliona pušača u Kini predstavljaju oko jednu trećinu svih pušača širom sveta. Kontinuirano brzi porast broja kineskih pušača je uglavnom zbog povećanje broja tinejdžera pušača. Među tinejdžerima od 15-19 godina, 18 % muških i 0,28% ženskih (što čini ukupno 9 miliona tinejdžera) su pušači. Prevalenca pasivnog pušenja je veoma visoka i iznosi 53,5%, obuhvata oko 0,3 milijardi ljudi na uzrast od 15 godina pa naviše. Prosečna dnevna potrošnja duvana po osobi u Kini porasla je sa jedne cigarete u 1952 do 10 cigareta u 1990, stopa slična na onom u SAD 40 godina ranije.(97) Čini se neizbežnim da će Kina biti svedok za značajan porast mortaliteta nakon ovakvog povećanja pušenja.

Na osnovu trenutne stope pušenja, predviđeni mortalitet u Kini će porasti za 3 miliona do 2050 god. Ako trenutni trend rasta ostane nepromenjen, 100 miliona ljudi ispod 30 godina će umreti od bolesti povezanih sa pušenjem. Respiratorni sistem je oštećen najviše od duvanskog dima. Preko dve trećine svih smrtnih slučajeva vezanih za pušenje u Kini pripisuju se hroničnim opstruktivnim bolestima pluća ( HOBP ), karcinoma pluća i plućne tuberkuloze. Kineska vlada dosledno podržava mere i zalaže se za kontrolu pušenja, apstinenciju od pušenja preko zakona za ograničenu prodaju i reklamu duvana. Pušenje cigareta je već izazvalo značajni nivo poremećaja zdravstvenog stanja kod kineske populacije, tako da više od 1 milion ljudi umire svake godine od raznih poremećaja izazvanih pušenjem.(98) Međutim, vrhunac bolesti izazvan pušenjem tek dolazi i zato je veoma važno da se pojačaju mere protiv pušenja, kako bi imali dalekosežan uticaj na buduće zdravlje kineskog stanovništva i stanovništva cele planete Zemlje.

### 11.1.2. Profesionalna ekspozicija i karcinom pluća

Profesionalna ekspozicija je zastupljena kod 16,18 % ispitanika, u ovoj studiji, dok je pozitivna porodična istorija prisutna kod 20,81 % ispitanika. (Tab.1) U obe grupe ispitanika, IG i KG, dominiraju pripadnici muškog pola, tako da nije potvrđena statistički značajna razlika među pacijentima i zdravih ispitanika u vezi polova. (Tab.38) Tačnije, pol ne predstavlja značajan rizik faktor u vezi pojave karcinoma pluća. Hi kvadrat testom pokazali smo da ispitanici sa različitim tipovima raka pluća imaju visoko signifikantnu razliku i u pogledu društveno - ekonomskog statusa. U grupi nezapošljenih najčešće je prisutan karcinom malih ćelija pluća – 44,12 %, što se poklapa i sa godine starosti. (Grafikon 2) U grupe zapošljenih, većina su sa adenokarcinom 49,15%, dok je najveći procenat među penzionerima planocelularni tip karcinoma pluća. (Grafikon 2)

Za nastanak karcinoma pluća smatraju se odgovornim i okolišni faktori i individualna podložnost okolišnim agensima. Za oko 90% slučajeva raka pluća odgovorno je pušenje, a izlaganje kancerogenima na poslu (okupacijsko izlaganje) odgovorno je za približno 9-15% slučajeva raka pluća. (99,100)

Najčešći okupacijski rizični faktor za rak pluća je izlaganje azbestu.(101) Pokazano je da je i izlaganje radonu povezano s oko 10% slučajeva raka pluća, dok polucija zraka uzrokuje možda oko 1-2% slučajeva. Uz sve to, pokazan je povećani rizik razvoja karcinoma pluća s preegzistirajućim plućnim nemalignim bolestima, poput hronične opstruktivne plućne bolesti, idiopatske plućne fibroze i tuberkulozu. Pilot studija u vezi izloženosti hemijskih agenasa kod francuskih radnika (102) potvrđuje da izloženost rizik faktora uvećava morbiditet od karcinoma pluća. Razlika koja postoji u raspodeli profesionalnoj izloženosti u obe grupe, u ovoj studiji, a u vezi sa njihovog statusa bolestan / zdrav je nedovoljna da se statistički potvrdi.

U našem istraživanju profesionalna ekspozicija nije potvrđena kao signifikantan faktor u vezi pojave raka pluća (Tab.41). To se najverojatnije objašnjava sa razlogom da su svi pacijenti birani slučajnim izborom. Profesionalna ekspozicija nije bila ključan faktor u ovoj studiji.

### 11.1.3. Socioekonomski status i karcinom pluća

Duvan i nizak socioekonomski status su priznati potencijalni faktori za respiratorna oboljenja u Severnoj Americi, uključujući i karcinom pluća. U kontekstu smanjenje prevalence pušenja odraslih muškaraca (preko 50%), u poslednjih nekoliko decenija u Kanadi, (103,104) studija objašnjava da u periodu 1986-2001, propaganda protiv pušenja i smanjenje pušenja u Kanadi uslovljava smanjenje incidence karcinoma pluća kod odraslih muškaraca od 35-69 godina u svim društvenim slojevima.

Komparativna retrospektivna studija u USA, (105) kod Hispano amerikanaca i belaca, a u vezi socioekonomskog statusa, genetskog porekla i etnikuma, ukazuje da socioekonomski faktor ima veći uticaj na karcinom pluća, upoređeno sa genetikom i etničkog porekla pojedinca i grupe.

U studiju iz Kanade, (106) objavljena u CANCER, online časopisu American Cancer Society-ja, predvođena od Christopher Booth, MD, FRCPC s Queen`s University Cancer Research Institute, iz Ontaria, Kanada, istraživači su proučili samo male promene u nivou razvoja raka kad su dijagnosticirani, kod različitih socioekonomskih grupa i uporedili ih s podacima iz literature. "Verovatno je da je nedostatak snažne veze između stupnja razvoja bolesti i socioekonomskog statusa u našoj studiji povezan s univerzalnim zdravstvenim osiguranjem u Ontariju koje čini dostupnim primarnu zdravstvenu zaštitu i testove na rak", (107) kaže dr. Booth.

Hi kvadrat testom pokazali smo da ispitanici iz grupe operabilnih pacijenata, sa različitim tipovima raka pluća imaju visoko signifikatnu razliku u pogledu društveno - ekonomskog statusa ( Hi-kvadrat = 49,56 df = 8 p = 0,000). ( Grafikon 2) U grupi nezapošljenih, najčešće je prisutan karcinom malih ćelija pluća - 44.12 %, što se poklapa i sa godinama starosti. U grupi zapošljenih, većina su sa adenokarcinomom 49,15 %, dok je najveći procenat među penzionerima planocelularni tip karcinoma pluća.

Socio - ekonomski status je povezan sa neznatnom učestalošću karcinoma pluća u obe grupe - IG/KG, u našoj studiji, (Grafikon 18) a razlog tome je najverojatnije socijalni sistem osiguranja koji nudi jednake mogućnosti svim osigurenicima.

#### **11.1.4. Hereditet i karcinom pluća**

U vezi nasledne predisponiranosti, primenjujući Hi-kvadrat test, pokazali smo da hereditet ima visoku signifikatnu povezanost sa tipom karcinoma koji se javlja u obe grupe. (Tab.8) U grupi bez herediteta, najčešće registrovani tip raka pluća je planocelularni tip, sa 38,69%, zatim adenokarcinom, prisutan u 37,23 % ispitanika, dok je u grupi sa naslednom predisponiranošću, najčešće zastupljen adenokarcinom sa 52,78 %, a drugi po redu je mikrocelularni - tip malih ćelija, dijagnostikovao kod 22,22% ispitanika.

Životna sredina, duvanski dim i izloženost na radnom mestu mogu biti značajni faktori rizika.(108,109,110,111) Rak pluća kod nepušača (112,113,114) izgleda kao posebni entitet, za razliku od rak pluća u pušača, sa specifičnim karakteristikama, kao što su molekularne česte EGFR mutacije.( 115,116,117)

Dok se većina slučajeva raka pluća povezuje s pušenjem, činjenica da nisu svi pušači konačno razvili rak pluća ukazuje na to da i drugi uzroci, kao što je genetska predispozicija, mogu odigrati određenu ulogu u razvoju karcinoma pluća. Brojne studije su pokazale da je rak pluća češći i kod pušača i kod nepušača koji u krvnom srodstvu imaju obolelog od raka pluća. Nedavno je sprovedena do sada najveća studija o genetskom istraživanju karcinoma pluća. Uključivala je više od 10.000 ljudi iz 18 zemalja, a sprovela ju je Međunarodna agencija za istraživanje raka (IARC). Identificirana je mala regija u genomu (DNK), koja sadrži gene koji povećavaju osetljivost na rak pluća kod pušača. Specifični geni, koji se nalaze na kratkom („q“) kraku hromosoma 15, kodiraju proteine koje stupaju u interakciju s nikotinom i drugim toksinima iz duvana (geni za nikotinske acetilholinske receptore).( 118,119,120)

Objašnjenje u vezi pojave karcinoma pluća kod nepušača i pasivnih pušača pružaju i studije koje ukazuju da genetski polimorfizam i mutacije su bitan faktor koji uslovljava pojavu karcinoma kod ovih grupa.(121,122) Epidermalni faktor rasta receptora ( EGFR )

mutacije su uobičajene u adenokarcinoma pluća kod nepušača, a K-ras mutacije su češće kod teških pušača.

I u našoj studiji, testirana razlika u distribuciji ispitanika iz eksperimentalne i kontrolne grupe u pogledu statusa pušenja pokazala se statistički visoko značajna. Pušači sa više od jedne kutije cigareta dnevno i više od 20 godina pušačkog staža imaju za 11.53 % veću mogućnost da dobiju karcinom pluća.(Grafikon 19)

Trenutna teorija "multiplih udaraca" sugerira da serija toksičnih ćelijskih insulata ometa urednu genetičku reprodukciju. Simptomi se na kraju razvijaju zbog neorganizovanog, nekontroliranog rasta koji ometa lokalnu ili udaljenu anatomiju fizioloških procesa. Nedavne studije identificirale su amplifikaciju onkogeni i inaktivaciju tumorsupresorskih gena pri NSCLC karcinomima pluća. Studije (123,124,125) sugeriraju da aktivacija ras-a pridonosi napredovanju tumora kod osoba s karcinomom pluća. Mutacije k-ras gena javljaju se gotovo ekskluzivno kod adenokarcinomima i pronađeni su kod 30% adenokarcinoma. Ove mutacije nisu pronađene u adenokarcinomima koji su se razvili kod nepušača. Čini se da je mutacija K-rasa neovisni prognostički faktor. Druge molekularne abnormalnosti pronađene pri NSCLC karcinomima pluća su mutacije k-myc i k-raf gena među onkogenima,(126,127) te retinoblastomskog i p53 gena među tumorsupresorskim genima.

Ova studija je pokazala da nasledna predisponiranost za 2,2 puta značajno povećava šanse za pojavu karcinoma pluća. (Tab.42) U našem istraživanju, pozitivna porodična anamneza sreće se kod 20,81 % ispitanika sa karcinomom pluća i 10.69 % zdravih ispitanika u kontrolnoj grupi. (Grafikon 21)

Podatci u vezi herediteta su varijabilni, procenat je varijabilan, tako da u nekim studijama taj procent iznosi 11%, dok u drugim studijama 51%.(128,129) To ukazuje da je hereditet ipak značajan faktor rizika u pojavi karcinoma pluća, a varijacije su povezane sa primerkom populacije.



## 11.2. CT staging i komparativna TNM analiza kod karcinoma pluća

Radiološki objektivni dokaz može biti najbolji način da procenite efikasnost ispitivanih tretmana kad god je potrebno da se pacijent prebaci na nove terapijske režime. CT omogućuje da se uradi distinkcija među resektabilnim tumorima stadijuma T3 koji je invadirao medijastinalnu pleuru i neresektabilnih tumora koji vrše invaziju medijastinalnih struktura i traheje. CT je kao metod u preoperativnoj kliničkoj evaluaciji bolesnika sa karcinom pluća neophodan zbog svoje visoke dijagnostičke preciznosti.

TNM sistem prvi je predložio Denoix u 1946 god, jer obezbeđuje konzistentnu, reproduktivnu anatomsku deskripciju stepena bolesti kod pacijenata sa malignim oboljenjem.(130) C.F. Mountain prvi je adaptirao ovu klasifikaciju za karcinom pluća u 1973 god., u saglasnost sa AJCC. Staging je najbolja procena bolesti pre uvođenje terapije. (131,132,133) Neophodno je da se izvede precizno određivanje obima i lokalizacije tumora, prisustvo ili odsustvo limfonoda, kao i prisustvo ili odsustvo dalekih metastaza. Jednako važno je što TNM sistem omogućuje upoređenje ishoda uspeha u terapiji za svakog pacijenta, u vezi protokola lečenja. Staging sistem danas predstavlja standardnu kliničku metodologiju koja u osnovi pomaže u boljem kliničkom pristupu svim malignomima, pa i karcinomu pluća, čak i kad se ne mogu u celini razmotriti sve manifestacije tumora. Prognostički metod je bitni prediktivni faktor u vezi prognoze bolesti. Lung cancer staging, (134) baziran na anatomskej ekspanziji bolesti prema TNM sistemu, je važan parametar za određivanje kliničkog toka ove bolesti.

Brojne studije u medicinskoj literaturi, dugi niz godina bave se proučavanjem i dokazivanjem koja je preciznost pojedinih modela CT-a i različitih CT protokola u komparaciji sa patohistologijom, ispitivanjem incidence pojedinih tipova karcinoma pluća, morfološkim karakteristikama samog karcinoma, stadiranju karcinoma pluća, samog ili u korelaciji sa drugim imaging metodama, kao sto su MR, FDG ili PET CT.

### 11.2.1. Tip tumora, lokalizacija i stadijum bolesti

Analiza pojedinih studija je pokazala da se incidenca adenokarcinoma dramatično promenila u poslednjih 30 godina. U 1960, adenokarcinom čini samo 4 % do 8 % od plućnih karcinoma. Nedavni radovi ukazuju na pojavu i do 35%, dok karcinom malih ćelija čini 20% svih tumora pluća. Adenokarcinom kao najčešći tip, ponekad se naziva i Pancoast tumor. Ovaj tumor ima sklonost ka invadiranju visceralne i parijetalne pleure i zida grudnog koša. Jedna studija iz MEYO klinike (135) potvrdila je da 12% od svih novootkrivenih karcinoma otpada na SCLC, dok je u Nemačkoj taj procenat nešto veći i iznosi 14%.(136)

Studija iz Španije (137) koja se bavila komparativnom analizom MSCT-a sa patohistološkim nalazom, u vezi lokalizacije tumora, pokazala je da se karcinom najčešće nalazi u donjem desnom režnju (68%). Stage Ib kao najčešća grupa preoperativnog stadijuma dominantan je u obe serije. Međutim, razlike se mogu naći i u histološkim tipovima - adenokarcinom je najčešći detektovani tip karcinoma.

Korejska studija u vezi detekcije karcinoma pluća koristi CT protocol i pri tome obrađuje sve parametre u vezi lokalizacije, tekstone, oblika, granica t.j. margina, kao i interne karakteristike lezija.(138) Studija je sprovedena uporedo na 16 i 64 – slajsnim CT. Pri tom, utvrđeno je da je adenokarcinom najčešći histološki podtip, prisutan u 86 % pacijenta, dok srednja vrednost maksimalnog dijametra tumorske mase iznosi 23 mm. 68 % od bolesnika koji imaju NSCLC i 47 % bolesnika sa SCLC su u Ia fazi. Gornji desni režanj je najčešća lokacija, sreće se kod 36 % bolesnika, zatim ide levi donji režanj, donji desni režanj itd.

Podatci prikupljeni od 2002 do 2006, rezultati iz programa za obrazovanje i povećanje znanja SEEK, (Search for Education, Elevation, and Knowledge),(139) pokazuju da je adenokarcinom prisutan kod 43 % slučajeva od NSCLC, planocelularni karcinom čini 23%, a preostalih 34% obuhvataju ostale podtipove karcinoma pluća. U bazi podataka koja se koristi za izradu novog TNM - izdanja, a koje obuhvata 1712 slučajeva NSCLC, 30 % su adenokarcinomi i 58 % su planocelularni karcinomi. Većina ovih pacijenata su bili muškarci. Povećana prevalenca adenokarcinoma u velikoj meri pripisuje se povećanoj upotrebi filtriranih low-dose nikotin cigareta, što rezultuje taloženjem kancerogena, kao što su N-nitrozamina u periferiji plućnog parenhima pušača. U vezi tipa tumora i pojavljivanje limfnih čvorova, smatra se da se isti javljaju najčešće kod tumora gornjeg režnja. Kavitacija se vidi u 2 % do 16 % od karcinoma pluća.

I studija iz Japana, (140) u svom zaključku, potvrđuje da je adenokarcinom najčešći tip plućnih karcinoma, te da je njegov rast brži i da ima čvršću konzistenciju nego planocelularni tip.

Nizozemska prospektivna studija, rađena u periodu između 1997 i 2001 god.,(141) ukazuje da je zastupljenost pojedinih tipova karcinoma pluća sledeća: šezdeset pet procenata je epidermoidni karcinom i 25 % adenokarcinom. N2 metastaze pronađene su u 12% ispitanika.

U našoj studiji, u ispitivanoj grupi, od ukupno 117 hirurški tretiranih karcinoma pluća, najveći procenat pripada adenokarcinomima - 39,32 %, zatim planocelularnog tipa - 32.48 %, dok najređi u ovoj grupi je adenoskvamozni tip - 8,55%. (Grafikon 5) Na SCLC otpada 9,25% u ovoj grupi, (Grafikon 8) dok u grupi inoperabilnih pacijenata procenat zastupljenosti iznosi 17,86%. (Tab.32) U trenutku dijagnostikovanja karcinoma, najviše je karcinoma u PH T2a stadijumu, a najmanje je u PH T1a stadijumu, (Tab.15) što govori da je dijagnostikovanje kasno, te da je potrebno preduzimanje mera u vezi prevencije i ranije detekcije karcinoma. Ali, i pored toga, nema bitnih odstupanja u rezultatima naše studije, komparirano sa studijama iz ostalih zemalja.

### **11.2.2. Morfološke karakteristike tumora i višeredni CT**

Diferencijacija morfoloških karakteristika karcinoma pluća pomoću različitih imaging modaliteta potvrdila je još jednom da je CT "zlatni standard" u proceni t.j. radiološkom stajingu karcinoma pluća.

Razlike u distribuciji morfoloških karakteristika tumora kod ispitanika sa različitim fazama-stadijumima tumora su se pokazale kao visoko statistički signifikantne. Sklonost ka difuznoj infiltraciji i vaskularnih struktura koje konvergiraju ka tumoru - " CT angiogram znak", najprije se smatrao da je isključivo karakterističan za bronhoalveolarni tip karcinoma, ali danas sa sigurnošću možemo reći da je ovaj znak prisutan i kod ostalih tipova karcinoma pluća, kao i kod limfoma i nekih pneumokoknih tipova infekcija. U meta- analizi CT tačnosti za procenu medijastinalnih limfnih čvorova, Dejls i suradnici,

krajem osamdesetih, su prijavili osetljivost, specifičnost i ukupnu tačnost od 79%, 78 % i 80%, sa sličnim rezultatima za MRI. (142)

Studija iz Velike Britanije iz 1994 godine (143) ukazuje da je senzitivnost i specifičnost CT-a varijabla koja se kreće između 67% i 96% za T-stadijuma, 50% i 89% za medijastinalnu invaziju, 14% i 99% za invaziju grudnog koša, ovisno koji je tip CT-a koji se koristi, kako je urađena kontrastna serija, kao i koja je debljina osnovnih preseka i rekonstrukcija.

Japanska studija, sprovedena u toku dve godine, 1996-1998,(144) uz pomoć dva recenzenta, koji neovisno jedan od drugi evaluiraju urađeni CT pregled kod pacijenata sa karcinom pluća i obrađuju kako kvalitativne tako i kvantitativne karakteristike, pokazala je specifičnost 100% i senzitivnost do 69%.

Koristeći CT i MR, Rankin još 1996 god.(145) dokazuje, t.j. još jednom potvrđuje da je veličina jedini kriterijum koji se koristi za procenu maligne infiltracije čvorova koji kada imaju kraći prečnik veći od 1 cm smatraju se abnormalnim. Preciznost za detekciju N1 je slična za CT ( 62 % -88 % ) i MRI ( 68 % -74 % ).

Što se tiče kontakta tumora sa pleurom, studija iz Masačusets-Kalifornija, (146) sprovedena na 47 pacijenata, pokazala je da CT ima specifičnost od 59%, a senzitivnost je 87% u odnosu invazije tumora grudnog koša.

Japanska studija, prospektivna radiološka studija, objavljena u 2011,(147) potvrđuje da aksijalni tanji preseki skeniranja pomoću višeredne kompjuterizovane tomografije vrlo dobro korespondiraju sa patološkom invazivnošću.

Izgled tumorske mase, t.j. unutrašnja struktura tumora značajno zavisi od tipa karcinoma, tačnije od patohistološke dijagnoze, analizovano sa Hi-kvadrat testom. (Grafikon 7) Naši rezultati prezentuju najređu prisutnost afekciju pleure kod adenoskvamoznih karcinoma, a najčešće afektiranu pleuru imamo kod mikrocelularnog tipa karcinoma. (Tab. 11) Invazija pleure tipa pleuralne trake sreće se uglavnom kod adenokarcinoma i adenoskvamoznih tipova tumora, atelektaza je češća kod mikrocelularnih i bronhoalveolarnih tipova, dok pleuralni izliv manifestuje se samo kod adenokarcinoma i planocelularnih tipova karcinoma. Procenat ispitanika sa invazijom krvnih sudova kreće se od 20% kod planocelularnog tipa, do 30.77% kod bronhoalveolarnog karcinoma. (Tab. 12) Sve ove karakteristike pokazale su se kao visoko statistički signifikantne u vezi tipa tumora.

U ovom istraživanju, pokazalo se da je desno gornji režanj predilekciono mesto u vezi lokalizacije karcinoma, (Grafikon 4) ali sa N0 - 30,77 % i N1 - 44,44 % (Tab. 22), dok u levom gornjem režnju lokalizovan je 41,67 % karcinoma sa N2 stadijuma. Veličina tumora je statistički značajno povezana sa prisustvom limfnih čvorova, dokazali smo koristeći Hi-kvadrat test. (Tab.25) Invazija lobarnih i segmentnih bronhija (Tab.29) veoma značajno je povezana sa PH stadijuma tumora u vezi prisustva limfnih čvorova. Rezultati pokazuju da su karcinomi u grupi operabilnih pacijenata, u 99,15 % ispitanika bez prisustva uvećanih limfnih žlezda, a samo jedan pacijent u ovoj grupi je pronađen sa pozitivnim ipsilateralnim limfoglandulama. (Tab.31) U grupi inoperabilnih pacijenata, samo kod dva ispitanika nisu detektovani limfni čvorovi; kod 21,43 % su pozitivni čvorovi ipsilateralni, a kod preostalih 75 % je utvrđeno prisustvo limfnih žlezda i na kontralateralnoj strani. (Tab.37) Pri tome smo uzeli standardni postupak merenja, da je kraći dijametar veći od 1cm.

Komparirano sa studijama iz sveta rezultati su sledeći: studija iz Italije, objavljena 2000 god.,(148) pokazuje da je adenokarcinom dominantni histotip (70.5 %) u N2 pacijenata. N nodusi su bili dominantni u desnom gornjem režnju.

Retrospektivna studija, odobrena od Nacionalnog Instituta u Milanu,(149) projekat koji je podržan od strane italijanskog Ministarstva zdravlja, Italijanske asocijacije za istraživanje raka i Cariplo Fondacije, a u kojoj učestvuju 1236 pacijenata, sprovedena u periodu od septembra 2005 do septembra 2006 godine, pokazala je da su noduli različiti ovisno načina merenja, a urađena je samo nativna serija CT-a.

Randomizovana studija iz Nizozemske, kaže da asimetrični rast tumora može umanjiti preciznost merenja CT-om ne samo tumorskih lezija, već i N- nodusa.(150)

### **11.2.3. Sekundarni depoziti i CT**

U pogledu lokalizacije sekundarnih depozita, otkriveni prilikom skeniranja, studija je pokazala da je jetra najčešća lokalizacija u svih tipova raka pluća. (Tab.34) Retroperitonealni limfni čvorovi pronađeni su u 9,1% ispitanika sa planocelularnim tipom karcinoma. (Tab.34)

U vezi metastatske bolesti,(151) CT se pokazao kao metod izbora u vezi detekcije udaljenih metastaza, u regiji suprarenalnih žlezda, jetre ili retroperitoneuma, kao i u mozgu.

Švajcarska prospektivna komparativna studija,(152) dokazuje veću senzitivnost i specifičnost FDG - PET skena u odnosu na MSCT za detekciju metastatskih depozita jetre, kosti i ekstra - torakalnih depozita.

#### **11.2.4. Senzitivnost i specifičnost MSCT**

Vrednosti određivanja senzitivnosti i specifičnosti u različitim studijama su varijabilni, ovisno od tipa korišćenog CT-a, debljine rekonstruktivnih preseka, aplikacije kontrasta itd. Međutim, sve studije potvrđuju da je i senzitivnost i specifičnost CT imaging modaliteta veća u određivanju T-staginga naspram N-stadiranja. Ipak, do današnjeg dana CT torakalnih organa i dalje ostaje "zlatni standard", nezamenjiva metoda u svakodnevnom kliničkom tretmanu pacijenata sa karcinom pluća. CT je rutinska procedura u dijagnostici kod NSCLC.( 153,154,155,156,157)

U vezi specifičnosti i senzitivnosti CT-a kao imaging metode u stadiranju karcinoma pluća, rezultati su vrlo varijabilni. Kolika je njihova vrednost, ovisi od više faktora: tipa CT-a, debljina preseka, protokol rada itd.

Detekcija medijastinalnih limfnih čvorova pomoću CT-a, u Kanadi, od 79 relevantnih publikacija objavljenih u toku osam godina, (158) govori da je senzitivnost varijabla od 79-91%, pri debljini preseka od 3,00 cm; dok je specifičnost varijabla od 78-86%. Pri tom, sve studije analizuju detekciju u različitim generacija CT-a.

Dok studija iz Roterdama, Nizozemske, objavljena 2009 god.(159) pokazala je osetljivost od 94,6 % ( 95 % CI), i negativnu prediktivnu vrednost 99,9 % ( 95 % CI).

U našoj studiji, osetljivost MSCT kao imaging metode za određivanje T stadijuma raka pluća, uzimajući patohistološki nalaz kao referentnu vrednost, kreće se od 72,73 % do 99,8% (Grafikon 11,12,13), specifičnost kreće od 94 % do 99,5%, dok globalna tačnost kreće od 97,43 % do 98.29%. Senzitivnost MSCT-a u N-stadiranju karcinoma pluća, kreće se od 68,7% do 71,00%, specifičnost je veća i kreće se od 92,3 do 94,1%, dok globalna tačnost kreće od 85,3 do 86,1%.(Grafikon 14,15)

Obe metode, i patohistologija i CT, svaka za sebe, imaju visoko značajno pozitivnu korelaciju u određivanju T stadijuma tumora pluća. Sl.20 Obe metode, patohistologija i CT stadiranje su visoko značajno pozitivno povezane i u određivanju N stadijuma karcinoma pluća. (Tab.31)

Iz izračunate vrednosti koeficijenta korelacije, možemo zaključiti da obe metode koreliraju, ali je ta korelacija eksplicitno izraženija u određivanju stadijuma T u poređenju sa N stadiranjem. Sl.21

Terry Fox Institut za istraživanja razvio je novi klinički softver koji izračunava rizik,(160,161) a koji tačno klasifikuje, pogađa 9 od 10 puta, i detektuje koje tačke ili čvorići su benigni ili maligni na osnovu kompjuterizovane tomografije među pripadnicima visokorizične grupe kada je u pitanju rak pluća. Od rezultata se očekuje da imaju neposredan klinički uticaj širom sveta među stručnjacima u ovom domenu, koji trenutno rade na dijagnosticiranju i lečenju ljudi koje pripadaju rizičnoj grupi ili kojima je rak pluća već dijagnostikovano, a koje pružaju nove dokaze kada je u pitanju razvoj i poboljšanje skrining programa kod raka pluća. Ova studija obuhvata 12 029 čvorića primećenih na snimcima 2 961 sadašnjih i bivših pušača. Rezultati koji su objavljeni u naučnom časopisu New England Journal of Medicine (NEJM), 5. septembra ove godine, imaju neposredan uticaj na kliničku praksu, objašnjava jedan od dvoje glavnih istraživača, dr Stephen Lam, predsedavajući grupe BC's Provincial Lung Tumour Group unutar agencije BC Cancer Agency i profesor medicine na univerzitetu British Columbia. „Mi već znamo da snimanje metodom kompjuterizovane tomografije (tzv. CT skeniranje) spašava živote. Sada imamo i dokaz da naš model i kalkulator rizika može tačno da predvidi koje anomalije koje se pojave na prvom snimku zahtevaju dalje praćenje, ponavljanje skeniranja, biopsiju, operaciju, a koji ne. Ovo je izvrsna vest za sve – uključujući rizičnu populaciju, kada je u pitanju rak pluća, kao i radiologe, pulmologe, torakalne hirurge koji detektuju i tretiraju pacijente. Kanada trenutno nema smernice koje možemo slediti u kliničkoj praksi.“ (162)

U zemljama u kojima smernice postoje, one se većinom odnose na veličinu čvorića. Model predikcije koji se koristi u Kanadi, a koji je razvio epidemiolog Dr Martin Tammemägi, uključuje kalkulator rizika, koji uzima u obzir nekoliko faktora, ne samo veličinu: starosnu dob, ženski pol, nasledni faktor kada je u pitanju rak pluća, emfizem, lokaciju čvorića u gornjem delu plućnog krila, čvrstinu čvorića, broj čvorića u donjem delu i njihov oblik (da li su oštri ili šiljati) itd. „Smanjenjem broja testova koji nisu neophodni i

povećanjem brze i intenzivne dijagnostike kod ljudi u visoko rizičnim grupama su glavni ciljevi ovog modela," objašnjava dr. Tammemägi.

### **11.3. O screeningu karcinoma pluća**

Karcinom pluća je veliki javno zdravstveni problem, povezan sa mortalitetom i invaliditetom. To je vodeći uzrok smrti u razvijenim zemljama i jedan od tri vodećih uzroka smrti u zemljama u razvoju. Meta analiza je pokazala da hereditet u prvom stepenu srodstva nosi rizik od 51%, neovisno od pušenja kao faktor rizika. Prevalenca pušenja varira širom sveta, i pored agresivnih kampanja u vezi s tim. Trenutno u svetu broj pušača iznosi 1,3 milijarde ljudi - 80%. Većina pušača živi u nisko ili srednje razvijenih zemalja. Duvan ubija oko 6 milijarde ljudi godišnje, uključujući i više od 600 000 pasivnih pušača. Ako ovi trendovi rasta nastave, očekuje se da do 2030 godine broj smrtnih slučajeva će porasti do 8 milijarda, od kojih oko 80% biće u nerazvijenih i slabo razvijenih zemalja.(163,164,165)

Ukratko, postoji veliki broj informacija iz brojnih studija koji govore za ran screening karcinoma pluća. (166,167,168,169) Iz njih proizlazi da 60-85% novootkrivenih karcinoma pluća su u ranoj fazi, kad je tretman jeftiniji, a preživljenje veće. To je ipak dobar podatak, upoređeno sa dosadašnjih 15 - 20% novootkrivenih karcinoma koji su otkriveni u ranoj fazi. Kao što kaže dr Jet, nećemo videti 50% redukcije mortaliteta, ali ipak možemo videti smanjenje mortaliteta od 20%.

Mnogo randomiziranih kliničkih studija,(170,171,172,173,174,175) u Europi i USA, daju agregat rezultata koji obezbeđuje visoki nivo argumenata u vezi odluke o screening karcinoma pluća kao problem javno zdravstvene politike.

Kao što je istakao dr Robert Jang, predsedavajući nadzornog tela NLST (National Lung Screening Trial), randomizirane studije su najbolji antidot u rešavanju medicinskih kontradikcija. Kriterijumi za uključivanje u skrining u svih studija su bili: pušenje, dužina pušačkog staža, nasledna komponenta, prekin pušenja itd. Efektivna doza kod low dose CT po pacijenta iznosi, prema podacima NLST 1,5 mSv, naspram 7 mSv za standardni dijagnostički postupak, dok sa rentgenografijom prosečna efektivna doza zračenja za jednu projekciju iznosi 0,02mSv.(176)



Velika studija sprovedena od strane National Lung Screening Trial, (177) pokazala je da LDCT (low dose CT) skrining pomaže da se karcinom pluća dijagnostikuje u ranom stadijumu, kod bivših i sadašnjih pušača. Ova studija je uključila 53 000 muškaraca i žena, bivši i sadašnji pušači, na uzrast od 55-74 god., koji su imali pušačkog staža od 30 god. (prosečno po jednu kutiju cigareta dnevno). Ova studija je pokazala da CT skrining smanjuje smrtnost za 20% više od rentgen pluća. Kao što kaže dr Andrea Mc Kee,(178) predsednica onkološkog centra i director Lahay Hospital & Medical Centre's "Rescue Lung, Rescue Life"("Spašavanje pluća, spašavanje života"), ova studija je važna utoliko više što nudi važna otkrića, nudi priliku svima nama da sačuvamo ljudski život. ACCP (American College of Chest Physicians) u svom trećem izdanju nudi nove smernice za rak pluća, u vezi dijagnostiku i tretmana, u kojim preporučuje LDCT skrining za rizičnih pacijenata. Međutim, skrining nije samo skeniranje, to je proces, te iziskuje edukaciju kadra o skriningu, što je ključ za prevazilaženje zablude. Smernice sadrže preporuke i za doktore i za pacijente.

Za javnost, izazov biće pravično sprovođenje skrininga u svim rizičnim društveno-ekonomskim slojevima. Ovo je posebno važno za pojedinca u ugroženim zajednicama, često zbog nedostatka svesti o opasnosti od raka pluća, finansijska ograničenja, strahova od zračenja i drugih screening asociirane insinucije, kao i građenje jedinstvenog stava o poverenju, razbijanje fatalizma i stigmatizacije povezane sa medicinski skrining i praksu. Efikasnost CT skrininga može biti znatno poboljšana ako je pozicioniran u multidisciplinarnim programima koji nude sveobuhvatnu koordinaciju primarne zdravstvene zaštite i specijalističkih i subspecijalističkih usluga, sa jedne strane, kao i programima o psihološkom tretmanu u vezi agresivnog odvikavanju od pušenja.(179) Ukoliko je moguće, CT skrining, prestanak pušenja i hemioprevencija kod visokorizičnih pacijenata bi uklonila karcinom pluća sa trenutnog položaja kao primarni rak ubica u svetu. IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), jedina globalna organizacija posvećena istraživanju raka pluća prepoznaje važnost skrininga,(180,181) te IASLC Strategic Advisory Screening Committee (IALSC SSAC) podržava preporuke USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) u vezi skrininga, koje svaka država ih treba uvesti u Nacionalni skrining program zemlje.(182)

Na nacionalnom nivou, najpre treba da postoji sistematizacija dokumentacije, odnosno baza podataka o svim potencijalnim učesnicima u skriningu. (183) Ovaj program treba da sadrži radiološke smernice u vezi CT-a; smernice u vezi analiziranje dobivenih rezultata,

smernice za patologe, preporuke za hirurške i terapijske intervencije, kao i preporuke u vezi integriranja u program za odvikavanja od pušenja.

### 11.3.1. Preporuke

Od diskusije, proizlaze i neke preporuke u vezi karcinoma pluća, koje se odnose na nas kao pojedinci i naš zdravstveni sistem.

*Ključno je da svako od nas brine o svom zdravlju, a da čitavo društvo radi na prevenciji.*

Širenje svesti u borbi protiv karcinoma pluća predstavlja ključni faktor za suzbijanje bolesti, s obzirom na izuzetnu njegovu učestalost. Oko 33% svih rakova se može sprečiti zdravim načinom života. Pri tom se najprije ukazuje na zdravu ishranu i fizičku aktivnost. Primarna prevencija obuhvata sve mere koje se preduzimaju, a mogu sprečiti nastanak sve, potencijalno preventabilne, maligne bolesti u opštoj populaciji.

Mere koje se mogu preduzeti su uticaj na smanjenje ili eliminaciju faktora rizika za nastanak karcinoma pluća, kao i prihvatanje zdravih stilova života što većeg broja pojedinaca.

- ❖ Najbolji način da se karcinom pluća spreči je da se ne puši.
- ❖ Savetovati pušače da prestanu da puše i ukazivati na pušenje kao najznačajniji faktor rizika za obolevanje od karcinoma pluća.
- ❖ Rano otkrivanje ili skrining karcinoma pluća predstavlja sekundarnu prevenciju.
- ❖ Skrining kod karcinoma pluća jos pretstavlja kontroverzno pitanje.
- ❖ Preporuka je da se kod pacijenata sa visokim rizikom za karcinom pluća, primenjuje skrining i to poželjno u sklopu dobro dizajniranih kliničkih studija

## 12. ZAKLJUČAK

Prema dobijenim rezultatima iz ove studije, utvrdili smo da MSCT ima visoku senzitivnost, specifičnost i globalnu tačnost u dijagnostici karcinoma pluća uzimajući patohistološki nalaz kao referentnu vrednost. Senzitivnost MSCT-a kao imaging metod u određivanju T stadijuma karcinoma pluća, kreće se od 72,73 % do 99,8%, specifičnost kreće se od 94 % do 99,2%, dok globalna tačnost kreće od 92,43% do 97,42%. Senzitivnost MSCT-a u N-stadiranju karcinoma pluća, kreće se od 68,7% do 71,00%, dok je specifičnost veća i kreće se od 92,3 do 94,1%. Obe metode, patohistologija i CT, svaka za sebe, pokazuju visoku značajnu pozitivnu korelaciju u određivanju T i N stadijuma tumora pluća. Rezultati ovog istraživanja potvrdili su sve postavljene hipoteze. Na osnovu ovoga, može se još jednom zaključiti - potvrditi da je MSCT metoda izbora u dijagnostici i preoperativnom stadiranju karcinoma pluća.

1. Razlika u distribuciji patohistološke dijagnoze karcinoma pluća među muškarcima i ženama je statistički signifikantna. U pogledu polovoj zastupljenosti, kod muških ispitanika u grupi, 38,64 % imaju mikrocelularni karcinom, dok u ženskoj grupi ispitanika više od polovine - 53,66 % imaju adenokarcinom.
2. Ispitanici sa različitim tipovima raka pluća imaju visoko signifikantno različitu prosečnu uzrast. Pri tome, pacijenti sa SCLC t.j. karcinomom malih ćelija su sa najmanjom prosečnom starošću, značajno mlađi od pacijenata sa bronhoalveolarnim tipom karcinoma.
3. Hi kvadrat testom pokazali smo da ispitanici sa različitim tipovima karcinoma pluća imaju visoko signifikantnu razliku u pogledu društveno - ekonomskog statusa. U grupi nezapošljenih najčešće je prisutan karcinom malih ćelija pluća – 44,12 %, što se poklapa i sa godine starosti. U grupe zapošljenih, većina su sa adenokarcinomom - 49,15 % , dok je najveći procenat među penzionerima planocelularni tip karcinoma pluća.

4. Pušački status ispitanika je u visokoj signifikantnoj povezanosti sa vrstom karcinoma pluća. U kategoriji najstrastvenijih pušača, odnosno onih koji puše više od 20 godina i više od jedne kutije cigareta dnevno, 41.18 % imaju adenokarcinom, 40 % su pušači sa planocelularnim tipom. U grupi pušača sa dužinom pušačkog staža više od 20 godina, i do jedne kutije cigareta dnevno, 30 % ispitanika su sa adenokarcinomom. Grupa pušača koji puše više od 20 godina, ali ne u kontinuitetu, uprkos adenokarcinoma kao najzastupljen - 29,63%, visok procenat 25,93 % pripada i na planocelularnom i adenoskvamoznom tipu, dok u grupi nepušača dominira adenokarcinom u 47.06 % ispitanika.
5. Profesionalna eksponiranost - izloženost na radnom mestu faktorima rizika je u visokoj signifikantnoj povezanosti sa pojavom određenog tipa karcinoma pluća. Ali, profesionalna eksponiranost nije potvrđena kao signifikantan faktor u vezi pojave karcinoma pluća
6. U vezi nasledne predispozicije, pokazali smo da hereditet ima visoku signifikantnu povezanost sa tipom karcinoma koji se javlja u obe grupe. U grupi bez herediteta, najčešće registrovani tip karcinoma pluća je planocelularni tip, sa 38,69%, zatim adenokarcinom, prisutan u 37,23 % ispitanika, dok je u grupi sa nasledne predisponiranosti, najčešće zastupljen adenokarcinom sa 52,78 %, a drugi po redu je mikrocelularni - tip malih ćelija, dijagnostikovao kod 22,22% ispitanika.
7. Statistička analiza u distribuciji pojedinih vrsta karcinoma pluća u vezi lokalizacije u plućnim režnjevima potvrdila se kao visoko statistički značajna, Lokalizacija je najčešća u gornjim režnjevima, desni gornji režanj kod 31,2% ispitanika i levi gornji režanj kod 24,3%.
8. Izgled tumorske mase, t.j. unutrašnja struktura tumora značajno zavisi od vrste karcinoma, tačnije od patohistološke dijagnoze, analizirano sa Hi-kvadrat testom. Homogena masa tumora detektuje se kod adenoskvamozni tip karcinoma - 70%, dok je nekroza dominantna kod adenokarcinoma 62,86 %, zatim 53,33 % kod planocelularni tip karcinoma, 50 % kod mikrocelularnog tipa i 46,15 % kod bronhoalveolarnog karcinoma. Kavitacija je najčešće prisutna kod bronhoalveolarnog karcinoma - 23,08%.
9. Distribucija morfoloških karakteristika visceralne pleure naspram patohistološke dijagnoze pokazala se kao statistički visoko signifikantna. Invazija pleure tipa pleuralne trake sreće se uglavnom kod adenokarcinoma i adenoskvamoznih tipova tumora,

atelektaza je češća kod mikrocelularnih i bronhoalveolarnih tipova, dok pleuralni izliv manifestuje se samo kod adenokarcinoma i planocelularnih tipova karcinoma.

- 10.** Invazija krvnih sudova, CT determinirana, nije ukazala na bitnu signifikantnost u vezi tipa tumora. Procenat ispitanika sa invazijom krvnih sudova kreće se od 20% kod planocelularnog tipa do 30,77% kod bronhoalveolarnog karcinoma.
- 11.** Razlike u distribuciji patohistološke dijagnoze u pogledu CT nalaza o postojanju i nepostojanju invazije lobarnih i segmentnih bronhija su se pokazale kao visoko statistički značajne. Invazija lobarnih i segmentnih bronhija detektuje se samo kod 7,69 % ispitanika sa karcinom pluća u PH stadijum T1, sa 64,18 % u T2 stadijumu, i kod svih slučajeva sa T3 stadijuma karcinoma.
- 12.** Izgled okoline tumora praćen CT-om visoko signifikantno se razlikuje kod različitih tipova tumora. Za one sa adenokarcinoma, morfološki izgled okoline tumora je uredan - 54,29 %, dok u grupi ispitanika sa planocelularnim tipom najveći procenat - 45% je okolina sa ground glass opacifikacijom. Zadebljani bronhovaskularni snop je najčešći nalaz u grupi ispitanika sa bronhioloalveolarnim tipom karcinoma.
- 13.** Ispitanici sa različitim stadijumima karcinoma pluća pokazuju visoku signifikantnu razliku u pogledu morfoloških karakteristika unutrašnjeg izgleda tumorske mase. U grupi sa stadijuma T1, većina karcinoma pluća - 61.54 % je sa ravnim konturama, u grupi sa stadijuma T2 59,7 % tumora su sa lobuliranim ivicama, dok je u grupi T3 stadijuma 54.55 % ispitanika tumorska masa sa corona radiata.
- 14.** U studiji statistički se potvrđuje visoko signifikantna asociranost tumorskog stadijuma sa invazijom bronhija. Invazija lobarnih i segmentnih bronhija detektuje se samo kod 7,69 % ispitanika sa karcinom pluća u PH stadijum T1, kod 64,18 % ispitanika u T2 stadijumu i kod svih slučajeva sa T3 stadijuma karcinoma.
- 15.** Patohistologija i CT stadiranje su visoko značajno pozitivno povezani u određivanju N stadijuma karcinoma pluća. Iz izračunate vrednosti koeficijenta korelacije, može se zaključiti da obe metode koreliraju, ali je eksplicitno koreliranje izraženije u određivanju stadijuma T u poređenju sa N stadiranjem
- 16.** Grupa ispitanika sa inoperabilnim karcinomom pluća, potvrđuje statistički značajnu razliku u CT proceni sekundarnih depozita, u zavisnosti od patohistološke dijagnoze. U pogledu lokalizacije sekundarnih depozita, jetra je najčešća lokalizacija u sve tri vrste raka pluća.
- 17.** Pol ne predstavlja značajan rizik faktor u vezi pojave karcinoma pluća

- 18.** Testirana razlika u distribuciji ispitanika iz grupe pacijenata i kontrolne grupe u pogledu statusa pušenja je statistički visoko značajna. Pušači sa više od jedne kutije cigareta dnevno i više od 20 godina pušenja imaju za 11.53 95 % CI puta veću mogućnost da dobiju rak pluća
- 19.** Hereditet za 2,2 puta (od 1,08 do 4,51) značajno povećava šanse za pojavu karcinoma pluća. U našem istraživanju pozitivna porodična anamneza sreće se kod 20,81 % ispitanika sa karcinom pluća i 10.69 % zdravih ispitanika u kontrolnoj grupi.

### 13. LITERATURA

1. Cancer statistics, 2012, available from:  
<http://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.20138/full> - fn1
2. Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch; 2011, available from: <http://www-surveillance.cancer.gov/>
3. National Cancer Institute. Cancer Query Systems: Delay-Adjusted SEER Incidence Rates. available from: <http://www-surveillance.cancer.gov/delay/canques.html>.
4. US Census Bureau, available from: <http://www.census.gov>.
5. Meniga IN, Tiljak MK, Ivankovic D, Aleric I, Zekan M, Hrabac P, Mazuranic I, Puljic I.: Prognostic value of computed tomography morphologic characteristics in stage I non-small-cell lung cancer., *Clin Lung Cancer*. 2010, Mar ;11(2):98-104.
6. National Lung Screening Trial. Bethesda, MD: National Cancer Institute, available from: <http://www.nci.nih.gov/NLST>
7. CT Scans Catch Lung Cancer Earlier Than X-Rays: NCI, ABC News Medical Unit, Nov. 4, 2010, available from: <http://abcnews.go.com/Health/CancerPreventionAndTreatment/ct-scans-catch-lung-cancer-earlier-rays-nci/story?id=12055874#.UX1BH0plQwo>
8. Malvezzi M., Bertuccio P., Levi F, La Vecchia C., Negri E.: European cancer mortality predictions for the year 2013, *Ann Oncol*, 2013, February
9. Lung cancer mortality statistics, available from:  
<http://www.cancerresearchuk.org/cancerinfo/cancerstats/types/lung/mortality/uk-lung-cancer-mortality-statistics>
10. Zdravstveno statistički godišnjak Republike Srbije 2010, Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović- Batut”, Beograd, 2011:424-445
11. Upatstvo za prevencija na nezarazni bolesti za lekari vo primarnata i preventivnata zdravstvena zaštita, Nacionalna i Univerzitetska biblioteka „Sv. Kliment Ohridski”, Skopje, Institut za javno zdravlje na Republika Makedonija, 2011: 181-186
12. Hrvatski zdravstveno - statistički ljetopis za 2010 godinu, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2011:275-279
13. Zdravstveno stanje stanovništva i zdravstvena zaštita u Federaciji Bosne i Hercegovine, 2009 godine, Zavod za javno zdravstvo BIH, Sarajevo, 2010:21-32
14. Marušić A., Anatomija čovjeka, Medicinska naklada, 2002
15. Expert revered for painstaking work that proved link between smoking and cancer, *The Guardian*, December, 2006, available from:  
<http://www.guardian.co.uk/science/2006/dec/08/cancer.uk>
16. Maisonneuve P. et al: Lung Cancer Risk Prediction to Select Smokers for Screening CT—a Model Based on the Italian COSMOS Trial, *Cancer Prev Res*, 2011;4:1778-1789
17. WHO Framework Convention on of Tobacco Control, available from:  
<http://www.who.int/fctc/en/>
18. Copeman PW, Cowell TK, Dallas NL. Lung cancer and smoking. *Lancet* 1964;18:1374-5.
19. Edinburg Lung Cancer Group. Patients presenting with lung cancer in south east Scotland. *Thorax* 1987;42(11):853-7.
20. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung carcinoma. *Chest* 2003;123:21S-49S.
21. Klein F, Amin Kotb WF, Petersen I. Incidence of human papilloma virus in lung cancer. *Lung Cancer* 2009;65:13-18.
22. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma pluća, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Oktobar, 2011:15-24

23. Syrjänen KJ. HPV infections and lung cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:885-891
24. Al Jahdali H. Evaluation of the patient with lung cancer. *Ann Thorac Med* 2008;3:74–8.
25. Shen KR, Meyers BF, Larner JM, Jones DR. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence - based clinical practice guidelines ( 2nd Edition). *Chest* 2007;132:290– 305.
26. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP Evidenced-based clinical practice guidelines(2nd Edition). *Chest* 2007;132:149–60.
27. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP Evidenced-based clinical practice guidelines(2nd Edition). *Chest* 2007;132:149–60.
28. Shen KR, Meyers BF, Larner JM, Jones DR. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence- based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007;132:290–305.
29. D’Addario G, Felip E. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann oncol* 2009;20(suppl 4):68–70.
30. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Non-small cell lung cancer v.2. 2010., available from: <http://www.nccn.org>
31. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small Cell Lung Cancer, v. 1.2011.
32. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351–360. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736927> 33.
33. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719– 727. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945766>
34. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589–2597. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972865>
35. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-smallcell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692–2699. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561343>
36. Socinski MA, Rosenman JG, Halle J, et al. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B nonsmall cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. *Cancer* 2001;92:1213–1223. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11571735>
37. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009;JCO.2009.2023.5622., Available from: <http://www.jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/JCO.2009.23.5622v2>
38. D’Addario G, Felip E. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann oncol* 2009;20(suppl 4):68–70.
39. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-SmallCell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4617–4625. Available from: <http://www.jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/28/4617>



40. Smulders SA, Smeenk FWJM, Janssen-Heijnen MLG, Wielders PL, de Munck DR, Postmus PE. Surgical mediastinal staging in daily practice. *Lung Cancer* 2005;47:243–51.
41. Field J. at all: International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 Report, *Journal of Thoracic Oncology*, 2012, January, Vol. 7(1)
42. WHO Framework Convention on of Tobacco Control , available from: <http://www.who.int/fctc/en/>
43. Pauls S. at all: Performance of integrated FDG-PET/CT for differentiating benign and malignant lung lesions--results from a large prospective clinical trial, *Mol Imaging Biol.* 2008 Mar-Apr;10(2):12
44. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer* 1995;75:191-202.
45. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, et al. *Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* Lyon, IARC, 2004
46. Matthay RA. Lung cancer. *Clinics in Chest Medicine* 2002;23:65-81.
47. Lee SM, Park CM, Goo JM, Lee HJ, Wi JY, Kang CH: Invasive pulmonary adenocarcinomas versus preinvasive lesions appearing as ground-glass nodules: differentiation by using CT features, *Radiology.* 2013 Jul;268(1):265-73
48. Huq S, Maghfoor I, Perry M. Lung Cancer, Non-Small Cell. *E medicine.medscape.com* updated Jul 30, 2009
49. Bunn PA, Kelly K. New combinations in the treatment of lung cancer. *Chest* 2000;117:138S-143S
50. Yoshino I, Baba H, Fukuyama S, Kameyama T, Shikada Y, Tomiyasu M, Suemitsu R. A time trend of profile and surgical results in 1123 patients with non-small lung cancer. *Surgery* 2002;131:S242-8
51. Silvestri G. at all: Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer: ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) Free To View, 2007, September, Vol 132,( 3)
52. Port JL, Kent MS, Korst MD, Libby D, Pasmantier M, Altorki NK. Tumor size predicts survival within stage IA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;124:1828-33.
53. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1759-64.
54. Stage Information for NSCLC, available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/page3>
55. Saeed Mirsadraee, Dilip Oswal, Yalda Alizadeh, Andrea Caulo, and Edwin JR van Beek The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications, *World J Radiol.* 2012 April 28; 4(4): 128–134.
56. Chen HY, Yu SL, Chen CH, et al. A five-gene signature and clinical outcome in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;356:11-20
57. McWilliams A, Mayo J.: Computed tomography - detected non calcified pulmonary nodules: a review of evidence for significance and management., *Proc Am Thorac Soc*, 2008, Dec 15;5(9): 900-904
58. Poli D, Carbognani P, Corradi M, et al. Exhaled volatile organic compounds in patients with nonsmall cell lung cancer: cross sectional and nested short-term follow-up study. *Resp Res* 2005;6:71.
59. Mydlarz WK, Hennessey PT, Califano JA. Advances and perspectives in the molecular diagnosis of head and neck cancer. *Expert Opinion on Medical Diagnostic* 2010; 4(1):53-65
60. Sutton D., *Textbook of radiology*, 7-th edition, Churchill Livingstone, 2006, vol.2., 1121-3
61. Horiike A, Kimura H, Nishio K. Detection of epidermal growth factor receptor mutation in

- transbronchial needle aspirates of non-small cell lung carcinoma. *Chest* 2007;131:1628-34
62. Volterrani L. at all: MSCT multi-criteria: A novel approach in assessment of mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer, *European Journal of Radiology*, 2011, September, Vol 79, (3): 459–466
63. Dacic S. EGFR assays in lung cancer. *Adv Anat Pathol* 2008;15:241-7.
64. Field J. at all: International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 Report, *Journal of Thoracic Oncology*, 2012, January, Vol. 7(1)
65. Mažuranić I, Ivanovi-Herceg Z, Gorečan M, Petrak A, Pongrac I.: Interventional, diagnostic and therapeutic use of chest ultrasonography. *Radiol Oncol* 1995;29:279-82.
66. Klein JS, Zarka MA. Transthoracic needle biopsy. *Radiol Clin North Am* 2000;38:235-66
67. Patel MC, Flower CDR. Radiology in the management of pleural disease. *Eur Radiol* 1996;7:1454-62.
68. Heilo A. US guided transthoracic biosy. *Eur J Ultrasound* 1996;3:141-51.
69. A brief history of CT: scientific background and early technical development, available from: <http://www.impactscan.org/CThistory.htm#background> Görg C, Restrepo I, Schwerek WB. Sonography of malignant pleural effusion, *Eur Radiol* 1997;7:1195-98
70. D'Amico T, Wong T, Harpole D, et al. Impact of computed tomography positron emission tomography fusion in staging patients with thoracic malignancies. *Ann Thorac Surg* 2002;74:160-3
71. Sheski FD, and Mathur PN. Endobronchial ultrasound. *Chest* 2008;133:264–70.
72. Akata S, Kajiwara N, Park J, Yoshimura M, Kakizaki D, Abe K, Hirano T, Ohira T, Tsuboi M, Kato H.: Evaluation of chest wall invasion by lung cancer using respiratory dynamic MRI., *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2008 Feb;52(1):36-9. doi: 10.1111/j.1440-1673.2007.01908.x.
73. Ost DE, Niu J, Elting L, Buchholz TA, Giordano SH: Quality Gaps and Comparative Effectiveness in Lung Cancer Staging and Diagnosis, *Chest*. 2013 Oct 3. doi: 10.1378/chest.13-1599.
74. National Lung Screening Trial Research Team: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*, 2011, Aug 4;365(5):395-409
75. CDC - Lung Cancer Statistics, available from: <http://www.cdc.gov/cancer/lung/statistics/>
76. Zwirowich CV, Vedal S, Miller RR, et al. Solitary pulmonary nodule: High-Resolution CT and radiologic – pathologic correlation. *radiology* 1991;179:469-476
77. Lung cancer statistics | Cancer Australia, available from: <http://canceraustralia.gov.au>
78. Lung Cancer Canada - Lung Cancer, available from: <http://www.lungcancerCanada.ca/Lung-Cancer.aspx>
79. Global Cancer Facts & Figures - 2nd Edition - American Cancer, available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/.../documents/.../acspsc-027766.pdf>
80. CDC - Lung Cancer Rates by Race and Ethnicity, available from: <http://www.cdc.gov/cancer/lung/statistics/race.htm>
81. Global Lung Cancer Coalition, available from: <http://www.lungcancercoalition.org/>
82. Who Gets Lung Cancer? - Lung Cancer Alliance, available from: [http://www.lungcanceralliance.org/...lung-cancer/lung-cancer.../lung-cancer.../...](http://www.lungcanceralliance.org/...lung-cancer/lung-cancer.../lung-cancer.../)
83. Lung Cancer Fact Sheet - American Lung Association, available from: <http://www.lung.org> > ... > Lung Cancer > In-Depth Resources > Facts & Figures
84. Gorlova OY, Amos C, Henschke C, Lei L, Spitz M, Wei Q, Wu X, Kimmel M.: Genetic susceptibility for lung cancer: interactions with gender and smoking history and impact on early detection policies, *Hum Hered*. 2003;56(1-3):139-45

85. Theodore W Marcy, Michael Stefanek, Kimberly M Thompson: Genetic Testing for Lung Cancer Risk, *J Gen Intern Med.* 2002 December; 17(12): 946–951
86. Pavanello S, Clonfero E.: Individual susceptibility to occupational carcinogens: the evidence from biomonitoring and molecular epidemiology studies, *G Ital Med Lav Ergon.* 2004 Oct-Dec;26(4):311-21
87. Wright GS, Gruidl ME: Early detection and prevention of lung cancer, *Curr Opin Oncol.* 2000 Mar;12(2):143-8
88. Fan C, Gao S, Hui Z, Liang J, Lv J, Wang X, He J, Wang L.: Risk factors for locoregional recurrence in patients with resected N1 non-small cell lung cancer: a retrospective study to identify patterns of failure and implications for adjuvant radiotherapy, *Radiat Oncol.* 2013 Dec 9;8(1):286
89. Sánchez-Pérez Y, Chirino YI, Osornio-Vargas AR, Herrera LA, Morales-Bárcenas R, López-Saavedra A, González-Ramírez I, Miranda J, García-Cuellar CM.: Cytoplasmic p21CIP1/WAF1, ERK1/2 activation, and cytoskeletal remodeling are associated with the senescence-like phenotype after airborne particulate matter (PM10) exposure in lung cells, *Toxicol Lett.* 2013 Nov 26
90. Queensland Lung Cancer Screening Study: rationale, design and ..., available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22471951>
91. Wai-Kit Lee, Eddie W. F. Lau, Kwang Chin, Oliver Sedlacek, Karin Steinke: Modern diagnostic and therapeutic interventional radiology in lung cancer, *J Thorac Dis* 2013;5(S5):S511-S523
92. Sax Institute '45 and Up' study shows smoking really does cut ten ..., available from: <http://www.news.com.au/national/sax.../story-fncynjr2-1226736959785>
93. Study: Light Smokers Face High Risk Of Early Death « CBS Atlanta, available from: <http://www.atlanta.cbslocal.com/.../study-light-smokers-face-high-risk-of-early-death...>
94. Lung cancer patterns of care in south western Sydney ... - *Thorax*, available from: <http://www.thorax.bmj.com/content/58/8/690.full.pdf>
95. Zhang H, Cai B.: The impact of tobacco on lung health in China, *Respirology.* 2003 Mar;8(1):17-21
96. Hystad P, Carpiano RM, Demers PA, Johnson KC, Brauer M.: Neighbourhood socioeconomic status and individual lung cancer risk: Evaluating long-term exposure measures and mediating mechanisms, *Soc Sci Med.* 2013 Nov;97:95-103
97. China could have 1 million lung cancer patients by 2025, experts warn, available from: <http://www.scmp.com/.../china.../china-could-have-1-million-lung-cancer-patie...>
98. Genetic Predisposition to Lung Cancer, available from: <http://www.journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1082473>
99. Tobacco-Related Cancer Fact Sheet - American Cancer Society, available from: <http://www.cancer.org > ... > What Causes Cancer? > Tobacco & Cancer>
100. Govindan R. at all: Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers, *Cell.* 2012 Sep 14;150(6):1121-34
101. Occupational Exposure and Lung Cancer Risk: A Population-based ..., available from: <http://www.aje.oxfordjournals.org/content/152/1/32.full>
102. Zhivin S, Laurier D, Caër-Lorho S, Acker A, Guseva Canu I.: Impact of chemical
103. Beane J.: Characterizing the impact of smoking and lung cancer on the airway transcriptome using RNA-Seq., *Cancer Prev Res (Phila).* 2011 Jun;4(6):803-17
104. Sridhar S.: Smoking-induced gene expression changes in the bronchial airway are reflected in nasal and buccal epithelium, *BMC Genomics.* 2008 May 30;9:259

105. Gomez SL. at all: Cancer incidence trends among Asian American populations in the United States, 1990-2008, *J Natl Cancer Inst.* 2013 Aug 7;105(15):1096-110
106. Treatment Option Overview for Small Cell Lung Cancer - National ..., available from: [http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/small-cell-lung/...](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/small-cell-lung/)
107. Benefits and Harms of CT Screening for Lung Cancer - JAMA Network, available from: <http://www.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1163892>
108. Medabala T, B N R, Mohesh M I G, Kumar M P.: Effect of cigarette and cigar smoking on peak expiratory flow rate, *J Clin Diagn Res.* 2013 Sep;7(9):1886-9
109. Takamochi K, Oh S, Suzuki K.: Differences in EGFR and KRAS mutation spectra in lung adenocarcinoma of never and heavy smokers, *Oncol Lett.* 2013 Nov;6(5):1207-1212. Epub 2013 Aug 29
110. Dogan S. at all: Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers, *Clin Cancer Res.* 2012 Nov 15;18(22):6169-77
111. Subramanian J, Govindan R.: Lung cancer in never smokers: a review, *J Clin Oncol.* 2007 Feb 10;25(5):561-70
112. Yano T, Haro A, Shikada Y, Maruyama R, Maehara Y: Non-small cell lung cancer in never smokers as a representative 'non-smoking-associated lung cancer': epidemiology and clinical features, *Int J Clin Oncol.* 2011 Aug;16(4):287-93
113. Hadoux J, Besse B, Planchard D.: Lung cancer in never smoker: Epidemiology, molecular profiles and treatment, *Presse Med.* 2011 Apr;40(4 Pt 1):371-8
114. Ladanyi M, Pao W.: Lung adenocarcinoma: guiding EGFR-targeted therapy and beyond, *Mod Pathol.* 2008 May;21 Suppl 2:S16-22
115. Gorlova OY, Amos C, Henschke C, Lei L, Spitz M, Wei Q, Wu X, Kimmelman M.: Genetic susceptibility for lung cancer: interactions with gender and smoking history and impact on early detection policies, *Hum Hered.* 2003;56(1-3):139-45
116. Theodore W Marcy, Michael Stefanek, Kimberly M Thompson: Genetic Testing for Lung Cancer Risk, *J Gen Intern Med.* 2002 December; 17(12): 946-951
117. Pavanello S, Clonfero E.: Individual susceptibility to occupational carcinogens: the evidence from biomonitoring and molecular epidemiology studies, *G Ital Med Lav Ergon.* 2004 Oct-Dec;26(4):311-21
118. Pavanello S, Clonfero E.: Individual susceptibility to occupational carcinogens: the evidence from biomonitoring and molecular epidemiology studies, *G Ital Med Lav Ergon.* 2004 Oct-Dec;26(4):311-21
119. Genetic Predisposition to Chronic Obstructive Pulmonary Disease ..., available from: <http://www.cancerpreventionresearch.aacrjournals.org/content/5/4/522.full>
120. Specific Lung Cancer Susceptibility Gene Identified - Science Daily, available from: <http://www.sciencedaily.com/releases/2009/04/090415141219.htm>
121. EGFR mutations and lung cancer, available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20887192>
122. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Testing for ... - Cancer.Net, available from: <http://www.cancer.net/.../epidermal-growth-factor-receptor-egfr-testing-advanc...>
123. Chu M. at all: A genome-wide gene-gene interaction analysis identifies an epistatic gene pair for lung cancer susceptibility in Han Chinese, *Carcinogenesis.* 2013 Dec 9
124. Valdmanis PN.at all: Upregulation of the microRNA cluster at the Dlk1-Dio3 locus in lung adenocarcinoma, *Oncogene.* 2013 Dec 9
125. Berger AH. at all.: DOK2 Inhibits EGFR-Mutated Lung Adenocarcinoma, *PLoS One.* 2013

Nov 8;8(11):e79526

126. Kovalchik SA. at all.: A regression model for risk difference estimation in population-based case-control studies clarifies gender differences in lung cancer risk of smokers and never smokers, *BMC Med Res Methodol.* 2013 Nov 19;13(1):143
127. Brunekreef B. at all.: Effects of long-term exposure to traffic-related air pollution on respiratory and cardiovascular mortality in the Netherlands: the NLCS-AIR study, *Res Rep Health Eff Inst.* 2009 Mar;(139):5-71; discussion 73-89
128. Shiels MS. at all.: Circulating Inflammation Markers and Prospective Risk of Lung Cancer, *J Natl Cancer Inst.* 2013 Nov 18
129. Pine SR. at all.: Increased levels of circulating interleukin 6, interleukin 8, C-reactive protein, and risk of lung cancer, *J Natl Cancer Inst.* 2011 Jul 20;103(14):1112-22
130. Van Schil PE, Sihoe AD, Travis WD.: Pathologic classification of adenocarcinoma of lung, *J Surg Oncol.* 2013 Oct;108(5):320-6
131. Takenaka T, Katsura M, Shikada Y, Takeo S.: Outcome of surgical resection as a first line therapy in T3 non-small cell lung cancer patients, *World J Surg.* 2013 Nov;37(11):2574-80
132. Salvati F, Combi G.: Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung carcinoma Stage IA p-T1N0M0. A changed "scenario" after the 2009 7th edition of TNM staging system, *Recenti Prog Med.* 2013 Apr;104(4):159-62
133. Zarogoulidis K, at all.: New dilemmas in small-cell lung cancer TNM clinical staging, *Onco Targets Ther.* 2013 May 16;6:539-47
134. Kameyama K, at all.: Evaluation of the new TNM staging system proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer at a single institution, *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 May;137(5):1180-4
135. Fontana RS. at all.: Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study, *Am Rev Respir Dis.* 1984 Oct;130(4):561-5
136. Hunter LA. At all.: High quality machine-robust image features: Identification in nonsmall cell lung cancer computed tomography images, *Med Phys.* 2013 Dec;40(12):121916
137. Macia I. at all: Quality study of a lung cancer committee: study of agreement between preoperative and pathological staging, *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 Mar;37(3):540-5
138. Kim TJ, Han DH, Jin KN, Won Lee K.: Lung cancer detected at cardiac CT: prevalence, clinicoradiologic features, and importance of full-field-of-view images, *Radiology.* 2010 May;255(2):369-76
139. A. Nair, M. J. Klusmann, K. H. Jogeessvaran, S. Grubnic, S. J. Green, I. Vlahos: Revisions to the TNM Staging of Non-Small Cell Lung Cancer: Rationale, Clinicoradiologic Implications, and Persistent Limitations, *RadioGraphics*, January 2011, 31, 215-238
140. Wang JC. At all: Rapidly growing small peripheral lung cancers detected by screening CT: correlation between radiological appearance and pathological features, *Br J Radiol.* 2000 Sep;73(873):930-7
141. Sioris T, Järvenpää R, Kuukasjärvi P, Helin H, Saarelainen S, Tarkka M., 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 Mar;23(3):403-8
142. Dales RE, Stark RM, Raman S. Computed tomography to stage lung cancers: approaching a controversy using meta-analysis, *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1096-101
143. White PG, Adams H, Crane MD, Butchart EG., Preoperative staging of carcinoma of the bronchus: can computed tomographic scanning reliably identify stage III tumours, *Thorax.* 1994 Oct;49(10):951-7
144. S. Takashima at all.: Small Solitary Pulmonary Nodules ( $\leq 1$  cm) Detected at Population-

- Based CT Screening for Lung Cancer: Reliable High-Resolution CT Features of Benign Lesions, *American Journal of Roentgenology*. 2003;180: 955-964
145. S C Rankin, Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC), *Cancer Imaging*, 2006; 6(1): 1–3
  146. Stacy J. UyBico, Carol C. Wu, Robert D. Suh, Nanette H. Le, Kathleen Brown, Mayil S. Krishnam, Lung Cancer Staging Essentials: The New TNM Staging System and Potential Imaging Pitfalls, *RadioGraphics*, 30, September 2010,1163-1181
  147. Suzuki K. at all.: A prospective radiological study of thin-section computed tomography to predict pathological noninvasiveness in peripheral clinical IA lung cancer (Japan Clinical Oncology Group 0201), *J Thorac Oncol*. 2011 Apr;6(4):751-6
  148. Pirronti T. at all.: Evaluation of the "N" factor in nonsmall cell lung cancer. Correlation between computerized tomography and pathologic anatomy,*Radiol Med*. 2000 May; 99(5):340-6
  149. Marchianò A. at all.: Pulmonary nodules: volume repeatability at multidetector CT lung cancer screening, *Radiology*. 2009 Jun;251(3):919-25
  150. Gietema HA, Schaefer-Prokop CM, Mali WP, Groenewegen G, Prokop M.: Pulmonary nodules: Interscan variability of semiautomated volume measurements with multisection CT--influence of inspiration level, nodule size, and segmentation performance, *Radiology*. 2007 Dec;245(3):888-94
  151. Allard P, Yankaskas BC, Fletcher RH, Parker LA, Halvorsen RA Jr.: Sensitivity and specificity of computed tomography for the detection of adrenal metastatic lesions among 91 autopsied lung cancer patients, *Cancer*. 1990 Aug 1;66(3):457-62
  152. Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H, Hillinger S, von Schulthess GK, Steinert HC.: Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer, *Ann Thorac Surg*. 1998 Sep;66(3):886-92
  153. Becker N, Delorme S, Kauczor H-U. LUSI: the German component of the European trial on the efficacy of multislice-CT for the early detection of lung cancer. *Onkologie* 2008;31:130 (PO320)
  154. Baldwin D, Duffy S, Wald N, Page R, Hansell D, Field J. UK Lung Screen (UKLS) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose CT screening for lung cancer. *Thorax* 2011;66:308–13
  155. Early lung cancer detection could cost you, Monday, June 24, 2013, available from: <http://www.telegram.com/article/20130624/NEWS/306249993/1237>
  156. Field JK. at all.: International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 report, *J Thorac Oncol*. 2012 Jan;7(1):10-9
  157. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd edition, available from: <http://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/Guidelines-and-Consensus-Statements/More-Guidelines/Lung-Cancer>
  158. Dales RE, Stark RM, Raman S.: Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis, *Am Rev Respir Dis*. 1990 May;141(5 Pt 1):1096-101
  159. R. J. van Klaveren. At all.: Management of Lung Nodules Detected by Volume CT Scanning, *N Engl J Med* 2009; 361:2221-2229
  160. Study extended to June 2015 The Terry Fox Research Institute and ..., available from: [http://www.terryfox.org/\\_.../June\\_27\\_Press\\_Release-Lung\\_Study-FINAL.pdf](http://www.terryfox.org/_.../June_27_Press_Release-Lung_Study-FINAL.pdf)
  161. Terry Fox Research Institute-led study develops new clinical tool that ..., available from: <http://www.prnewswire.com/.../terry-fox-research-institute-led-study-develops->
  162. Terry Fox Research Institute-Led Study Develops New Clinical Tool...,available from: [http://www.tfri.ca/whats\\_new/2013\\_09\\_04.asp](http://www.tfri.ca/whats_new/2013_09_04.asp)

163. Pinsky PF, Gierada DS, Nath PH, Kazerooni E, Amorosa J.: National lung screening trial: variability in nodule detection rates in chest CT studies, *Radiology*. 2013 Sep;268(3):865-73
164. Singh S. at all: Evaluation of reader variability in the interpretation of follow-up CT scans at lung cancer screening, *Radiology*. 2011 Apr;259(1):263-70
165. Boiselle PM.: Computed tomography screening for lung cancer, *JAMA*. 2013 Mar 20;309(11):1163-70
166. Pedersen J, Ashraf H, Dirksen A, et al. The Danish Randomized Lung Cancer CT Screening Trial – overall design and results of the prevalence round. *Journal of Thoracic Oncology* 2009;4:608–14
167. Infante M, Cavuto S, Lutman F, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the Dante trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2009;180:445–53
168. Van den Bergh K, Essink-Blot M, Borsboom G, et al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (Nelson), *British Journal of Cancer* 2010;102:27–34
169. Pegna L, Picozzi G, Mascalchi M, et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009;64:34–40
170. Becker N, Delorme S, Kauczor H-U. LUSI: the German component of the European trial on the efficacy of multislice-CT for the early detection of lung cancer. *Onkologie* 2008;31:130 (PO320)
171. Baldwin D, Duffy S, Wald N, Page R, Hansell D, Field J. UK Lung Screen (UKLS) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose CT screening for lung cancer. *Thorax* 2011;66:308–13
172. Early lung cancer detection could cost you, Monday, June 24, 2013, available from: <http://www.telegram.com/article/20130624/NEWS/306249993/1237>
173. Field JK. at all.: International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 report, *J Thorac Oncol*. 2012 Jan;7(1):10-9
174. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd edition, available from: <http://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/Guidelines-and-Consensus-Statements/More-Guidelines/Lung-Cancer>
175. Zaigham Saghir. at all.: 12CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT, *Thorax* 2012;67:296-301.
176. Lung Cancer, NCFR Research, available from: [http://www.nfcr.org/cancertypes?field\\_inf\\_cancer\\_types\\_tid=30](http://www.nfcr.org/cancertypes?field_inf_cancer_types_tid=30)
177. Manser RL, Irving LB, Byrnes G, Abramson MJ, Stone CA, Campbell DA.: Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials, *Thorax*. 2003 Sep;58(9):784-9
178. Yung RC: Tissue diagnosis of suspected lung cancer: selecting between bronchoscopy, transthoracic needle aspiration, and resectional biopsy, *Respir Care Clin N Am*. 2003 Mar;9(1):51-76
179. Lee HJ. at all.: Predictive CT findings of malignancy in ground-glass nodules on thin-section chest CT: the effects on radiologist performance, *Eur Radiol*. 2009 Mar;19(3):552-60
180. Stephen G Spiro: Screening for lung cancer: we still need to know more, *Thorax* 2012;67:283-285
181. The IASLC Lung Cancer Staging Project - [yimg.com](http://www.yimg.com), available from: <http://www.xa.yimg.com/.../The+IASLC+Lung+Cancer+Staging+Project+New+Inter...>

182. USPSTF Finds 'Moderate Benefit' From Lung Cancer Screening, available from:  
<http://www.medscape.com/viewarticle/808583>

183. Lung Cancer Screening - Agency for Healthcare Research and Quality, available from:  
<http://www.ahrq.gov/downloads/pub/prevent/pdfser/lungcanser.pdf>



## 14. BIOGRAFIJA

M-r D-r Gordana Antuleska-Belčeska rođena je u Prilepu, RM, 1967 godine gde je završila osnovnu i srednju školu.

Medicinski fakultet završila je u Skoplju. Kao lekar opšte medicine radila je 11 godina, u: PZU „Medika”- Prilep, JZU Centar za javno zdravlje – epidemiološki odel u Prilepu. U JZU Opštoj Bolnici radi od 2006 godine. Specijalizaciju iz radiologije završila je takođe u Skoplju. Prošla je nekoliko edukacija:

- ✓ za imaging i intervetne procedure dojki, na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu;
- ✓ preko Ministarstva zdravlja RM, bila je na jednomesečni edukativni trening za CT u Ankari, Turskoj;
- ✓ u RSloveniji dvonedeljni edukaciski program DORA za screening dojke.

Član je European society of radiology, Makedonsko ljekarsko društvo, Društvo radiologa RM i druge asocijacije. Angažovana je i kao ispitivač u Lekarskoj komori Makedonije.

Autor i koautor je većeg broja naučnih radova predstavljene in-extenso ili u vidu apstrakta u domaćim i stranim časopisima.

Aktivno se služi engleskim jezikom.

Magistarske studije završila je na Medicinskom fakultetu u Skoplju, sa odbranom magistarskog rada na temu: "Određeni javno - zdravstveni i biomedicinski aspekti skolioze kod školskoj populaciji od 7 - 14 godini u RM".

Predaje na Visokoj Medicinskoj Školi, Univerzitet "Sv. Kliment Ohridski" u Bitolj, RM.

## 15. PRILOG 1



Прилог 1.

### ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

**Компаративна анализа параметара вишередне компјутеризоване томографије и патохистолошких налаза код карцинома плућа**

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација, ни у целини, ни у деловима, није била предложена за добијање било које дипломе, према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

У Нишу, 02.04.2014г.

Аутор дисертације:

М-р Д-р Гордана В. Антулеска - Белческа

Потпис докторанда:

## 16. PRILOG 2



Прилог 2.

### ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Име и презиме аутора:

Гордана В. Антулеска - Белческа

Студијски програм:

Наслов рада:

**Компаративна анализа параметара вишередне компјутеризоване томографије и  
патохистолошких налаза код карцинома плућа**

Ментор:

**Проф. Д-р Слађана Петровић**

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације истоветна електронској верзији, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, 02.04.2014г.

Аутор дисертације:

М-р Д-р Гордана В. Антулеска - Белческа

Потпис докторанда:

## 17. PRILOG 3



Прилог 3.

### ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да, у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

**Компаративна анализа параметара вишередне компјутеризоване томографије и патохистолошких налаза код карцинома плућа**

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство – некомерцијално
3. **Ауторство – некомерцијално – без прераде**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да подвучете само једну од шест понуђених лиценци; кратак опис лиценци је у наставку текста).

У Нишу, 02.04.2014г.

Аутор дисертације:

М-р Д-р Гордана В. Антулеска-Белческа

Потпис докторанда: