



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET  
KLINIČKA MEDICINA

**PROGNOSTIČKI ZNAČAJ MIJELOTOKSIČNOSTI U  
TOKU HEMIOTERAPIJE ZA PREŽIVLJAVANJE  
BOLESNIKA SA UZNAPREDOVALIM  
NEMIKROCELULARNIM KARCINOMOM BRONHA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

**Kandidat: mr sc. med. dr Aleksandar Tepavac**

**Mentori: Prof. dr sc. med. Nevena Sečen**

**Prof. dr sc. med. Andrija Golubović**

Novi Sad, 2014. godine

**UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani material
Vrsta rada: VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Aleksandar Tepavac
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr sc. med. Nevena Sečen, redovni profesor Prof. dr sc. med. Andrija Golubović, vanredni profesor
Naslov rada: NR	Prognostički značaj mijelotoksičnosti u toku hemioterapije za preživljavanje bolesnika sa uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom bronha
Jezik publikacije: JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srpski/engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2014.
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Medicinski fakultet, Hajduk Veljkova 3.

Fizički opis rada: FO	Broj poglavlja 15; stranica 137; slika 1; grafikona 17; tabela 50; referenci 211; priloga 5.
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Pulmologija, onkologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Neoplazme bronha; Kombinovani antineoplastični hemoterapijski protokoli + toksičnost; Analiza preživljavanja; Prognoza
UDK	616.233-006.6-08-037
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Karcinom bronha je važna i široko rasprostranjena bolest koja predstavlja veliki problem javnog zdravlja. Kod osoba muškog pola se nalazi na prvom mestu kako po učestalosti obolevanja tako i kao uzrok smrti među svim malignim tumorima, dok se kod osoba ženskog pola nalazi na trećem ili četvrtom mestu po obolevanju, a po umiranju uglavnom na drugom mestu. Kod najvećeg broja bolesnika bolest se otkriva u uznapredovalom ili metastatskom stadijumu, a hemioterapija predstavlja jedan od vidova lečenja uznapredovale ili metastatske bolesti. Pored toga što produžava preživljavanje i poboljšava kvalitet života obolelih praćena je istovremeno i brojnim neželjenim događajima. Iako hemioterapijski protokoli bazirani na preparatima platine ostvaruju najveću efektivnost kod bolesnika sa uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom bronha toksičnost koja je prati predstavlja najveći problem sa kojim se susrećemo. Ali, uprkos ovoj činjenici veliki broj studija je pokazao da je upravo odsustvo mijelotoksičnosti tokom hemioterapije udruženo sa lošijim ishodom lečenja kod obolelih od karcinoma bronha. Iz tog razloga je i predloženo da se hematološka toksičnost koristi kao mera biološke aktivnosti citotoksičnih lekova, njen prognostički značaj je evaluiran i proučavan u velikom broju studija. Ciljevi ove doktorske disertacije su bili da se utvrditi uticaj leukopenije, anemije i trombocitopenije kao nezavisnih prognostičkih faktora na preživljavanje bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha; da se</p>

	<p>utvrditi učestalost hematološke toksičnosti lečenih hemioterapijskim protokolima Cisplatin/Vepezid i Gemcitabin/Cisplatin i da se utvrdite razlike u preživljavanju bolesnika lečenih hemioterapijskim protokolima Cisplatin/Vepezid i Gemcitabin/Cisplatin. U uzorku je analizirano 200 bolesnika, 76% muškog i 24% ženskog pola, prosečne starosti 61.4 godine. Najzastupljeniji su bili bolesnici u IV stadijumu 50.5%, a najčešći patohistološki tip karcinoma u uzorku je bio adenokarcinom sa 51.5%. Nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u gradusima leukopenije, anemije i trombocitopenije između posmatranih grupa, (<math>\chi^2=2.908</math>, <math>\chi^2=2.264</math>, <math>\chi^2=3.403</math>, <math>p&gt;0.05</math>). U obe grupe je univarijantnom analizom dokazano da stadijum bolesti i terapijski odgovor imaju statistički značaj kao „ne - hematološki“ prognostički faktori (<math>p&lt;0.01</math>). U obe grupe su takođe univarijantnom analizom leukopenija, anemija i trombocitopenija identifikovane kao prognostički faktori kod obolelih od NSCLC, dok multivarijantnom analizom ni jedan od analiziranih faktora nije identifikovan kao prognostički. U obe grupe su bolesnici sa leukopenijom, anemijom i trombocitopenijom gradusa 3 i 4 imali statistički značajno duže preživljavanje u odnosu na bolesnike sa gradusom 0. Nije postojala razlika u preživljavanju bolesnika lečenih hemioterapijskim protokolima cisplatin/etopozid i gemcitabin/cisplatin (<math>F=0.069</math>; <math>p&gt;0.05</math>). Nije postojala razlika u preživljavanju bolesnika sa anemijom, leukopenijom i trombocitopenijom između grupa A i B za graduse 0, 3 i 4.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	18.11.2010.
Datum odbrane: DO	

<p>Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO</p>	<p>Predsednik: Prof. dr sc. med. Branislav Perin, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica</p> <p>član: Prof. dr sc. med. Đorđe Považan, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica</p> <p>član: Prof. dr sc. med. Ivan Kopitović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica</p> <p>član: Prof. dr sc. med. Stevan Popović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, Institut za interne bolesti, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad</p> <p>član: Prof. dr sc. med. Branimir Gudurić, profesor emeritus u penziji Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**UNIVERSITY OF NOVI SAD  
FACULTY OF MEDICINE**

**KEY WORD DOCUMENTATION**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph. D. Thesis
Author: AU	Aleksandar Tepavac
Mentor: MN	Nevena Sečen, MD, PhD Andrija Golubović, MD, PhD
Title: TI	Prognostic significance of myelotoxicity during chemotherapy on the survival of patients with advanced Non-small Cell Lung cancer
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	English/serbian
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2014.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Novi Sad, Vojvodina, Serbia

Physical description: PD	Number of chapters 15; pages 137; images 1; graphs 17; tables 50; references 211; appendices 5.
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Pulmonology, oncology
Subject, Key words SKW	Bronchial Neoplasms; Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols + toxicity; Survival Analysis; Prognosis
UC	616.233-006.6-08-037
Holding data: HD	Library of Medical Faculty Novi Sad, 21000, Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Serbia
Note: N	
Abstract: AB	<p>Lung cancer is an important and widespread disease which represents a major public health problem. It is the most frequent disease among all malignant diseases at males, among women it is on the third or fourth place among malignant diseases. In most cases the disease is detected at an advanced or metastatic stage and chemotherapy is one of the therapy options of. Despite the fact that chemotherapy prolongs survival and improves quality of life of patients, at the same time chemotherapy causes a number of different adverse events. Although chemotherapy protocols based platinum achieve maximum effectiveness in patients with advanced non-small cell lung cancer, toxicity that accompanies represents a big problem. But despite this fact, a number of studies have shown that the absence of myelotoxicity during chemotherapy is associated with poorer treatment outcomes in patients with bronchial carcinoma. For this reason, it is proposed that hematological toxicity may be used as a measure of the biological activity of the cytotoxic drug, and its prognostic significance was studied and evaluated in a number of studies. The objectives of this dissertation were to determine the effect of leucopenia, anemia and thrombocytopenia as an independent prognostic factor in the survival of patients with Non Small Cell Lung lung cancer, to determine the incidence of hematological toxicity treated with chemotherapy protocols cisplatin/etoposid and gemcitabine/cisplatin and to determine differences in survival patients treated with chemotherapy</p>

	<p>protocols cisplatin/etoposid and gemcitabine/cisplatin. We analyzed 200 patients, 76% male and 24% female, mean age 61.4 years. The most frequent were patients in stage IV 50.5%, and the most common histopathological type was adenocarcinoma with 51.5%. We did not find statistically significant differences in grade of leukopenia, anemia and thrombocytopenia between the groups (<math>\chi^2 = 2.908</math>, <math>\chi^2 = 2.264</math>, <math>\chi^2 = 3.403</math>, <math>p &gt; 0.05</math>). In both groups, the univariant analysis has shown that the stage of disease and response rate as a non-hematological prognostic factor had statistical significance (<math>p &lt; 0.01</math>). In both groups of patients with NSCLC leukopenia, anemia and trombocitopenia has identified with univariant analysis as a prognostic factors, but multivariant analysis did not show that any of analyzed factors are prognostic. In both groups, patients with grade 3 and 4 of leukopenia, anemia and trombocitopenia had statistically longer survival than patients with grade 0. We did not find statistically significant difference in overall survival of patients treated with cisplatin/etoposid i gemcitabin/cisplatin regimes (<math>F = 0.069</math>; <math>p &gt; 0.05</math>). We did not find any statistically differences in overall survival between group A and B for leukopenia, anemia and trombocitopenia grade 0, 3 and 4.</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Accepted on Scientific Board on: AS	18.11.2010.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: Branislav Perin, M.D., Ph.D member: Đorđe Považan, M.D., Ph.D member: Ivan Kopitović, M.D., Ph.D member: Stevan Popović, M.D., Ph.D member: Branimir Gudurić, M.D., Ph.D



## **SADRŽAJ**

<b>1. UVOD</b>	<b>1</b>
<b>2. EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA BRONHA</b>	<b>2</b>
2.1 Incidenca	2
2.2 Mortalitet	6
<b>3. SKRINING ZA KARCINOM BRONHA</b>	<b>9</b>
<b>4. KINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIČKE METODE</b>	<b>10</b>
4.1 Klinička slika	10
4.2 Dijagnostika karcinoma bronha	13
<b>5. TNM KLASIFIKACIJA KARCINOMA BRONHA</b>	<b>17</b>
<b>6. HISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA KARCINOMA BRONHA</b>	<b>20</b>
<b>7. MOLEKULARNA I CELULARNA BIOLOGIJA KARCINOMA BRONHA</b>	<b>24</b>
<b>8. LEČENJE KARCINOMA BRONHA</b>	<b>29</b>
8.1 Hirurško lečenje	29
8.2 Radioterapija	31
8.3 Hemioterapija	32
8.4 Biološka terapija	36
<b>9. NEŽELJENI EFEKTI HEMIOTERAPIJE</b>	<b>37</b>
9.1 Hemioterapijom indukovana hematološka toksičnost – mijelotoksičnost	37
9.2 Hemioterapijom indukovana neutropenija	41
9.3 Hemioterapijom indukovana anemija	43
9.4 Hemioterapijom indukovana trombocitopenija	45
9.5 Prognostički značaj mijelotoksičnosti	47
<b>10. CILJEVI, HIPOTEZE I METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA</b>	<b>49</b>
10.1 Ciljevi istraživanja	49
10.2 Hipoteze istraživanja	49
10.3 Metodologija istraživanja, konstrukcija i način izbora uzorka	49
10.4 Statistička obrada podataka	52
<b>11. REZULTATI</b>	<b>54</b>
<b>12. DISKUSIJA</b>	<b>93</b>

<b>13. ZAKLJUČCI</b>	<b>121</b>
<b>14. PRILOZI</b>	<b>122</b>
<b>15. LITERATURA</b>	<b>125</b>

## 1. UVOD

Karcinom bronha je važna i široko rasprostranjena bolest koja predstavlja veliki problem javnog zdravlja. Istorijski posmatrano, epidemiološka slika karcinoma bronha je znatno izmenjena jer je, posmatrano unazad 150 godina, karcinom bronha bio izuzetno retka bolest, a aktuelno, od karcinoma bronha umire više od 1 miliona ljudi godišnje. Krajem XIX veka godine maligni tumori pluća predstavljali su samo 1% svih karcinoma, već 1918. godine procenat je porastao na skoro 10%, a od 1927. godine na više od 14%. Učestalost malignih tumora pluća je počela da se povećava naročito posle Prvog svetskog rata, a njihova je učestalost i dalje u porastu (1,2).

Šta je izazvalo takvo dramatično povećanje učestalosti ove bolesti? Razmatrana je dužina ekspozicije mogućim etiološkim faktorima kao što su: povećanje zagađenja vazduha od gasova i prašine izazvane industrijom, asfaltiranje puteva, povećanje automobilske saobraćaja, pandemija gripa iz 1918. godine, rad sa benzenom i benzinom, ali učestalost obolevanja od karcinoma bronha se povećala sa približno istom stopom kako u zemljama sa manje razvijenom industrijom i saobraćajem, tako i u industrijski razvijenim zemljama (3).

Ubrzo nakon toga pušenje cigareta se kratko pominjalo kao još jedan mogući etiološki faktor, ali je prepoznato da i različita hemijska jedinjenja i supstance koje se koriste u različitim delatnostima mogu da izazovu karcinom bronha, kao što su arsen, azbest, nikl, hrom i druge (1,4).

Na vezu između pušenja cigareta i karcinoma bronha kliničari su počeli da sumnjaju tridesetih godina XX veka (1).

Povezanost između pušenja i karcinoma bronha jedna je od najvažnijih i temeljno istraženih područja u biomedicinskim istraživanjima, i ubedljivi dokazi od sredine dvadesetog veka ukazuju da je pušenje dominantan uzročni faktor za nastanak karcinoma bronha. U velikom broju studija je ustanovljeno da pušači imaju 15 do 30 puta veći rizik za nastanak karcinoma bronha u poređenju sa nepušačima (5-10).

Takođe, postoji dovoljno dokaza da izloženost dimu iz „druge ruke”, (poznatije kao "pasivno pušenje"), takođe može da dovede do nastanka karcinoma bronha (11).

Godine 2005. procenjeno je da su oko 1.25 milijardi ljudi širom sveta bili pušači - oko 1 milijarda muškaraca i 250 miliona žena. Ovo je predstavljalo oko 35% muškaraca i 22% žena u razvijenim zemljama, u poređenju sa 50% muškaraca i 9% žena u manje razvijenim zemljama (12).

Prema podacima Registra za karcinom bronha Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici, aktuelno, od ukupno 5082 bolesnika zavedenih u ovaj registar, (period 2010-2013. godina), njih 3074 (60.5%) su u momentu postavljanja dijagnoze karcinoma bronha bili aktivni pušači, 1330 (26.2%) bivši pušači, dok je svega 439 (8.6%) bilo nepušača.

## **2. EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA BRONHA**

### **2.1 Incidenca**

GLOBOCAN je baza podataka konstruisana od strane Svetske zdravstvene organizacije (WHO - World Health Organisation), i sadrži podatke koji se odnose na procene incidence, mortaliteta i učestalosti za različite vrste maligniteta za svaku zemlju počevši od 2002. godine. Podaci u GLOBOCAN se beleže kako iz više razvijenih tako i iz manje razvijenih zemalja, i zato treba biti obazriv prilikom tumačenja i poređenja podataka iz različitih zemalja, jer tačnost podataka o kretanju karcinoma bronha u GLOBOCAN-u varira od regiona do regiona (13).

Globalno, karcinom bronha je bio najčešći maligni tumor koji je bio dijagnostikovao od 1985. godine. Karcinom bronha je imao veću učestalost kod muškaraca širom sveta u odnosu na bilo koji drugi maligni tumor, a zatim sledi rak prostate, (češći u razvijenim zemljama) i rak želuca, (naročito u zemljama u razvoju). Među ženama, karcinom bronha je bio na četvrtom mestu po učestalosti, iza raka dojke, raka grlića materice, (uglavnom u zemljama u razvoju) i kolorektalnog karcinoma (14).

Prema GLOBOCAN podacima za 2012. godinu, broj novo-dijagnostikovanih slučajeva od karcinoma bronha u Srbiji je kod osoba muškog pola iznosio 5.278 sa stopom od 70.2, a kod osoba ženskog pola 1.985 slučajeva sa stopom od 23.9 (13).

Već nekoliko decenija, karcinom bronha je najčešći uzrok obolevanja i umiranja od malignih tumora širom sveta. Danas, gotovo svaka osma novo-obolela i svaka peta umrla osoba od malignih tumora u svetu ima dijagnozu karcinoma bronha. Najviše stope obolevanja od karcinoma bronha evidentirane su u Severnoj Americi, istočnoj Aziji, centralnoj, istočnoj i južnoj Evropi, dok su najniže učestalosti ovog malignog tumora registrovane u Africi i južnoj Aziji. Procenjuje se da će se broj obolelih i umrlih osoba od karcinoma bronha u naredne dve decenije udvostručiti, a najveći broj njih biće u nerazvijenim i slabo razvijenim zemljama sveta (15,16).

Unutar Evropske unije (EU - European Union), najveća incidenca za karcinom bronha je u Mađarskoj i Poljskoj, a najniža u Švedskoj i na Kipru. Incidenca karcinoma bronha u Mađarskoj kod žena iznosi 42.9/100000, dok je kod muškaraca daleko veća i iznosi 115.3/100000. U Poljskoj incidenca karcinoma bronha kod žena je manja nego u Mađarskoj i iznosi 26.3/100000, dok je incidenca kod muškaraca vrlo visoka u odnosu na evropski prosek i iznosi 104.5/100000. Vrednosti incidence karcinoma bronha na 100000 stanovnika na nivou EU iznose 22.9/100000 za žene i 70/100000 za muškarce. Najmanju incidencu u EU imaju Švedska, Portugalija i Kipar. U Švedskoj je incidenca za žene 23.5/100000, a za muškarce 27.3/100000. U Portugaliji su vrednosti 8.5/100000 i 41.9/100000, respektivno, dok je na Kipru incidenca najmanja i za žene iznosi 6.8/100000, a za muškarce 33/100000 (17).

**Tabela 1. Standardizovana stopa incidence najučestalijih malignih tumora za navedene države u periodu 2002-2006. godina kod osoba muškog pola (17)**

Država	Godina	Muškarci			
		bronh	kolon	želudac	prostata
Hrvatska	2005.	<b>63.7</b>	43.5	17.7	38.7
Češka	2005.	<b>58.2</b>	58.7	11.2	59.5
Mađarska	2002.	<b>94.6</b>	56.6	20.5	34.0
Poljska	2006.	<b>60.2</b>	29.3	12.8	27.3
Rumunija	2002.	<b>50.0</b>	22.0	17.6	16.7
<b>Srbija</b>	<b>2004.</b>	<b>64.2</b>	<b>33.7</b>	<b>12.9</b>	<b>20.1</b>
Slovačka	2004.	<b>55.8</b>	55.5	16.1	33.9

Prema prikazanim tabelarnim podacima se vidi da je stopa incidence karcinoma bronha kod osoba muškog pola među navedenim lokalizacijama malignih tumora bila najveća u svim navedenim državama izuzev Češke, gde je na prvom mestu bio karcinom prostate.

**Tabela 2. Standardizovana stopa incidence najučestalijih malignih tumora za navedene države u periodu 2002-2006. godina kod osoba ženskog pola (17)**

Država	Godina	Žene			
		bronh	kolon	dojka	cerviks
Hrvatska	2005.	<b>13.6</b>	23.4	55.8	9.2
Češka	2005.	<b>15.5</b>	28.8	61.7	13.3
Mađarska	2002.	<b>24.9</b>	33.7	63.0	15.7
Poljska	2006.	<b>14.5</b>	17.2	44.5	11.5
Rumunija	2002.	<b>8.5</b>	14.4	44.3	23.9
<b>Srbija</b>	<b>2004.</b>	<b>18.4</b>	<b>20.9</b>	<b>57.9</b>	<b>24.3</b>
Slovačka	2004.	<b>10.4</b>	27.7	49.7	15.2

Kod osoba ženskog pola standardizovana stopa incidence karcinoma bronha se u većini zemalja nalazila na trećem mestu po učestalosti, dok se u Srbiji nalazila na četvrtom mestu, iza karcinoma dojke, cerviksa i kolona.

Istraživanje koje je sprovedla grupa za onkološko istraživanje južne i istočne Evrope – (SEEROG - The South Eastern European Research Oncology Group), obuhvatilo je 8 zemalja centralne i istočne Evrope među kojima je bila i Srbija. Najčešći karcinom za muškarce u svim zemljama bio je karcinom bronha, sa izuzetkom Češke u kojoj su karcinom prostate i kolorektalni karcinom bili češći. Karcinom bronha kod žena nalazio se na trećem mestu u Hrvatskoj, Mađarskoj, Poljskoj i Srbiji. Za područje Srbije u 2004. godini incidenca karcinoma bronha iznosila je 64.2 za muškarce, a za žene 18.4. U Srbiji je prema pomenutom istraživanju, incidenca karcinoma bronha za oba pola bila druga po redu veličine, odmah posle Mađarske (18).

Obolevanje i umiranje od karcinoma bronha u proseku je dva puta češće kod muškaraca u svetu i tri puta učestalije među muškarcima nego među ženama u našoj sredini. U pogledu vodećih lokalizacija malignih tumora, Srbija se ne razlikuje mnogo od ostalih zemalja u razvoju. Od karcinoma bronha u proseku godišnje u Srbiji oboli 5.200 i umre 4.600 osoba. Maligni tumori pluća vodeća su maligna lokalizacija i u obolevanju (21.3%) i u umiranju (31.3%) među našim muškarcima. Posle karcinoma dojke, kolona i rektuma, karcinom bronha je četvrti (8.1%) po učestalosti uzrok obolevanja i posle karcinoma dojke, drugi (12.1%) uzrok umiranja među ženama sa dijagnozom malignog tumora u Srbiji. Uz izvesne varijacije u vrednostima standardizovanih stopa incidence, u periodu od 1999. do 2008. godine, u Srbiji je zabeležen porast u obolevanju od karcinoma bronha za 27.4% (od 42.4/100.000 do 54.0/100.000 stanovnika). Ovaj porast bio je više nego duplo veći kod žena nego kod muškaraca. Sa standardizovanom stopama incidence od 50.0/100.000 Srbija se u 2008. godini nalazila u grupi zemalja Evrope sa visokom stopama obolevanja karcinoma bronha (16).

Prema podacima publikovanog zdravstveno-statističkog godišnjaka Republike Srbije iz 2008. godine Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović-Batut” u Centralnoj Srbiji, (bez podataka za teritoriju Vojvodine), je u 2007. godini dijagnostikovano 3452 novo-oboelih od karcinoma bronha, od čega 819 slučajeva kod žena i 2633 kod muškaraca. Prema podacima iz ovog izvora standardizovana stopa incidence karcinoma bronha na 100.000 stanovnika u 2010.g. je u centralnoj Srbiji za muškarce iznosila 61.4, a za žene 18.8, dakle za muškarce je ona bila nešto niža, a za žene viša, međutim za oba pola bez statističke značajnosti u odnosu na 2004. godinu (19).

Prema podacima iz Registra za rak Instituta za onkologiju Vojvodine, kod osoba muškog pola karcinom bronha je najučestalije maligno oboljenje, dok se kod osoba ženskog pola nalazi na trećem mestu, iza karcinoma dojke i debelog creva.

Prema podacima Registra za karcinom bronha Instituta za plućne bolesti Vojvodine u periodu 2010. – 2013. godina ukupno je dijagnostikovano 5082 novih slučajeva karcinoma bronha, (tabela 3) i to 73.6% kod osoba muškog, i 26.4% kod osoba ženskog pola. Prema podacima iz istog izvora, odnos novo-dijagnostikovanih slučajeva karcinoma

bronha je iznosio, 73.6% kod osoba muškog i 26.4% kod osoba ženskog pola, dok je 1993. godine bilo 86% obolelih muškaraca i 14% žena.

**Tabela 3. Broj novo-oboelih od karcinoma bronha u Vojvodini u periodu od 2010. do 2013. godine**

Godina	pol				Ukupno
	muški		ženski		
	n	%	n	%	
2010.	916	75.5	297	24.5	1213
2011.	954	73.4	346	26.6	1300
2012.	955	73.2	350	26.8	1306
2013.	912	72.3	349	27.7	1263
<b>Ukupno</b>	<b>3737</b>	<b>73.6</b>	<b>1342</b>	<b>26.4</b>	<b>5082</b>

Ako se trendovi incidence karcinoma bronha posmatraju u dužem vremenskom periodu beleži se pad incidence kod muškaraca uz porast incidence kod žena, pri čemu postoji lagani pad incidencije za karcinom bronha kod osoba muškog pola od 1991. godine, dok se kod osoba ženskog pola registruje upravo porast incidencije od karcinoma bronha za navedni period sa postizanjem platoa (20).

Procenjena stopa incidencije karcinoma bronha se povećala za 51% širom sveta između 1985. godine i 2002. godine, sa većim povećanjem kod žena (76%) u poređenju sa muškarcima (44%). Nakon urađene korekcije u odnosu na povećanje ukupnog broja stanovništva i menjanje starosne strukture stanovništva, standardizovana stopa je neznatno smanjena (za 3%) kod muškaraca u ovom periodu, dok je stopa povećana (za 22 %) među ženama (21,22).

## 2.2. Mortalitet

Širom sveta karcinom bronha je vodeći uzrok smrti među muškarcima, nakon čega slede karcinom želuca i debelog creva, dok je kod žena na drugom mestu iza karcinoma dojke. Međutim, u nekim zemljama karcinom bronha je prestigao karcinom dojke kao dotadašnji vodeći uzrok smrti od malignih bolesti kod žena. Od najsmrtonosnijeg i



najčešćeg karcinoma u svetu svakog minuta život izgube dve osobe, 3.000 ljudi dnevno, odnosno više od milion godišnje (23).

Unutar 27 zemalja EU, najviša stopa mortaliteta od karcinoma bronha kod muškarca je registrovana u Mađarskoj (oko 107/100.000), a kod žena u Danskoj (oko 45/100.000). Najniža stopa mortaliteta od karcinoma bronha kod muškaraca je registrovana u Švedskoj (oko 30/100.000), a kod žena u Litvaniji (oko 8/100.000) (17).

Istraživanje stope mortaliteta koje je sproveda SEEROG i koje je obuhvatilo 8 zemalja centralne i istočne Evrope među kojima je i Srbija, pokazalo je da je u većini ovih zemalja za muškarce najviša stopa mortaliteta za karcinom bronha u odnosu na ostale malignitete. Za ženski pol, stopa mortaliteta u ovim zemljama najviša je za karcinom dojke izuzev Mađarske gde najvišu stopu mortaliteta ima karcinom bronha, i Slovačke u kojoj karcinom dojke kod žena ima najvišu stopu mortaliteta (17).

**Tabela 4. Standardizovana stopa mortaliteta za najučestalije karcinome u 7 zemalja južne i istočne Evrope u periodu od 2002.-2006. godine kod osoba muškog pola (17)**

Država	Godina	Muškarci			
		bronh	kolon	želudac	prostata
Hrvatska	2005.	<b>55.3</b>	25.0	14.3	15.3
Češka	2005.	<b>52.4</b>	30.0	9.3	16.3
Mađarska	2002.	<b>72.5</b>	31.9	12.4	13.0
Poljska	2006.	<b>64.6</b>	18.8	13.6	12.9
Rumunija	2002.	<b>48.2</b>	15.6	15.4	9.0
<b>Srbija</b>	<b>2004.</b>	<b>51.9</b>	<b>18.4</b>	<b>11.5</b>	<b>9.5</b>
Slovačka	2004.	<b>50.0</b>	30.6	12.0	14.9

Prema tabelarno prikazanim podacima se vidi da je standardizovana stopa mortaliteta kod osoba muškog pola za navedene najučestalije karcinome bila najviša upravo kod obolelih od karcinoma bronha.

Odnos stopa mortaliteta (0.89) ukazuje na slične vrednosti kod oba pola u manje razvijenim zemljama, ali je ista bila niža za žene (0.81) u poređenju sa muškarcima (0.87)

u razvijenim zemljama, što na neki način ukazuje i na malo bolje izgleda u preživljavanju žena u razvijenijim zemljama (13,24).

**Tabela 5. Standardizovana stopa mortaliteta za najučestalije karcinome u 7 zemalja južne i istočne Evrope u periodu od 2002.-2006. godine kod osoba ženskog pola (17)**

Država	Godina	Žene			
		bronh	kolon	dojka	cerviks
Hrvatska	2005.	<b>10.7</b>	12.0	17.4	2.5
Češka	2005.	<b>12.8</b>	14.2	17.7	3.9
Mađarska	2002.	<b>22.3</b>	16.4	19.2	4.9
Poljska	2006.	<b>14.3</b>	10.8	14.9	5.7
Rumunija	2002.	<b>8.5</b>	9.1	16.6	10.7
<b>Srbija</b>	<b>2004.</b>	<b>12.3</b>	<b>10.1</b>	<b>19.3</b>	<b>6.9</b>
Slovačka	2004.	<b>7.8</b>	13.3	15.3	5.1

Kod osoba ženskog pola standardizovana stopa mortaliteta za navedene lokalizacije malignih tumora je bila najveća za karcinom bronha u Mađarskoj, dok je u većini ostalih zemalja bila na trećem mestu.

Veći procenat umrlih od karcinoma bronha je pripisivan navici pušenja više nego za bilo koju drugu bolest. Procenjeno je da je skoro tri četvrtine (71%) smrtnih slučajeva od karcinoma bronha u svetu 2000. godine bilo izazvano pušenjem. Na ovaj način se dolazi do podatka po kojem bi do 2015. godine u svetu bilo 1.180.000 smrtnih slučajeva uzrokovanih karcinomom bronha zbog pušenja (25-27).

Prema podacima iz Registra za rak Instituta za onkologiju Vojvodine kod osoba muškog pola karcinom bronha je daleko ispred ostalih lokalizacija malignih tumora kao uzrok umiranja, dok se kod osoba ženskog pola nalazi na drugom mestu, iza karcinoma dojke.

U pogledu vodećih lokalizacija malignih tumora, Srbija se ne razlikuje mnogo od ostalih zemalja u razvoju kada je u pitanju stopa mortaliteta. Od karcinoma bronha bronha u Srbiji u proseku godišnje umre 4600 osoba. Srbija se u 2009. godini nalazila u

grupi zemalja Evrope sa visokom stopom smrtnosti (50.9/100.000) od karcinoma bronha (16).

U periodu 1999.-2008. godine među našim stanovnicima standardizovane stope mortaliteta od karcinoma bronha porasle su za 27.6% (od 39.9/100.000 do 50.9/100.000), skoro duplo više kod žena, (za 50.7%, od 14.8/100.000 do 22.3/100.000), nego kod muškaraca (za 22.2%, od 69.9/100.000 do 85.4/100.000 stanovnika) (16).

### **3. SKRINING ZA KARCINOM BRONHA**

Loša prognoza obolelih od Nemikrocelularnog karcinoma bronha (NSCLC – Non-small Cell Lung Cancer), proizilazi iz činjenice da je bolest dugo vremena asimptomatska, a da se dijagnoza postavlja u odmaklom stadijumu kada su i mogućnosti kurabilnog lečenja ograničene. Identifikacija pušenja duvana kao glavnog faktora rizika za nastanak karcinoma bronha je dovela do formiranja nekoliko randomizovanih kontrolisanih studija u kojima je procenjivan uticaj rentgenskog snimanja grudnog koša u cilju skrininga. Ni u jednoj od njih nije postignuto smanjenje smrtnosti od karcinoma bronha, iako se očekivalo otkrivanje bolesti u asimptomatskoj fazi i ranom stadijumu. Nedavno, (2011. godine), je Oken sa saradnicima objavio da se godišnjim skriningom koristeći rentgensko snimanje grudnog koša ne smanjuje smrtnost od karcinoma bronha u poređenju sa standardnim načinom dijagnostike i lečenja. CT-sken, (CT – Computed Tomography), je znatno osetljiviji od rentgenskog snimanja pluća za prepoznavanje malih i asimptomatskih karcinoma. U nacionalnom trajalu skrininga pluća, (NLST - National Lung Screening Trial), procenjivana je primena niskodoznog CT-skena (LDCT - Low-dose CT scanning) u grupi visoko rizičnih pojedinaca, (aktuelni pušači sa istorijom pušenja najmanje 30 godina i bivši pušači koji su prestali sa pušenjem u prethodnih 15 godina, uzrasta od 55 do 74 godine). Reč je o randomizovanoj, kontrolisanoj studiji u kojoj je bilo uključeno više od 53.000 učesnika i u kojoj su procenjivani rizici i koristi od niskodoznog skeniranja u komparaciji sa standardnim rentgenološkim snimanjem. Skeniranje je rađeno u jedno-godišnjim intervalima, a nedavno objavljeni rezultati NLST

ukazuju da se kod visoko rizičnih ispitanika smanjuje stopa mortaliteta od karcinoma bronha za oko 20% u poređenju sa standardnim rentgenološkim snimanjem kao skrining metodom (28,29).

Međutim rezultati NLST još uvek nisu inkorporirani u standardne preporuke od strane ekspertske grupe, a preporuka je da se LDCT za sada može koristiti samo u kliničkim trajalima kao skrining metoda. (30,31).

U Internacionalnom akcioniom programu ranog karcinoma bronha (I-ELCAP – The International Early Lung Cancer Action Program) je procenjivano da li godišnji skrining sa upotrebom LDCT povećava verovatnoću otkrivanja karcinoma bronha u ranom stadijumu u rizičnim grupama. U periodu od 1993. do 2005. godine ukupno je skriningirano 31.567 asimptomatičnih ispitanika upotrebom LDCT. Podaci iz I-ELCAP ukazuju da karcinoma bronha u I stadijumu može biti detektovan upotrebom godišnjeg niskodoznog skeniranja, i da je kod ovih bolesnika stopa desetogodišnjeg preživljavanja 92% ukoliko se tumor hirurški odstrani, dok svi bolesnici u I stadijumu koji nisu kurabilno tretirani umiru unutar 5 godina. U zaključku je napomenuto da se skriningom povećava verovatnoća otkrivanja oboljenja u I stadijumu, kao i da se skriningom smanjuje stopa mortaliteta (31,32).

#### **4. KINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIČKE METODE**

##### **4.1. Klinička slika**

Iako ne postoje patognomonični simptomi i znaci kod obolelih od karcinoma bronha, neki se javljaju češće, a neki ređe (33).

Znaci i simptomi koji se javljaju kod bolesnika sa karcinomom bronha zavise od veličine i lokalizacije primarnog tumora, veličine i lokalizacije metastaza, od stepena invazije limfnih čvorova ili vitalnih organa i struktura i ređe, od paraneoplastičnog sindroma. Neki znaci i simptomi mogu biti važni za prognozu bolesti ili određivanje terapijskih modaliteta, dok drugi mogu značiti urgentnu situaciju gde su prepoznavanje i rana intervencija od izuzetne važnosti (34).

Simptomi koji postoje kod obolelih od karcinoma bronha mogu se podeliti u nekoliko kategorija u zavisnosti od uzroka i načina njihovog nastanka:

1. Simptomi zbog postojanja primarnog karcinoma bronha, centralnog, endobronhijalnog i/ili perifernog rasta primarnog tumora;
2. Simptomi zbog regionalnog invazivnog rasta tumora u grudnom košu, rastom „per continuitatem“ ili metastaziranjem u regionalne limfne čvorove;
3. Simptomi zbog hematogenne diseminacije tumora u udaljene organe (metastaze) i
4. Simptomi zbog postojanja paraneoplastičnog sindroma (33).

**Tabela 6. Procentualna zastupljenost simptoma i znakova kod obolelih od karcinoma bronha (33)**

Simptom ili znak	%
Kašalj	74
Gubitak telesne težine	68
Otežano disanje	58
Bol u grudima	49
Iskašljavanje	45
Hemoptizije	29
Periferna limfadenomegalija	23
Maljičasti prsti	20
Sindrom gornje šuplje vene	4
Simptomi centralnog nervnog sistema	4
Promuklost	3

Periferna lokalizacija tumora je često asimptomatska, sve dok tumor svojom veličinom ne dovede do simptoma, za razliku od centralnih tumora kod kojih se simptomi razvijaju ranije. Kašalj je najčešći simptom obolelih od karcinoma bronha, može biti iniciran inflamatornom ili mehaničkom stimulacijom receptora za kašalj u tusigenoj zoni. Inflamatorna stimulacija nastaje usled edema i hiperemije respiratorne sluznice, a mehanička usled kompresije. Kod skoro trećine bolesnika sa karcinomom bronha se javljaju i hemoptizije. Količina iskašljane krvi varira od minimalne do velike ukoliko postoji ruptura velikih krvnih sudova. Dispneja se kao rani simptom bolesti može javiti kod više od polovine obolelih i izazvana je opstrukcijom bronha centralnim tumorom, bilo da postoji postopstruktivni pneumonitis ili ne, dok periferni tumori obično dovode do dispneje usled restrikcije prouzrokovane bolom ili pleuralnim izlivom. Lokalizovano

“zviždanje” kod bolesnika sa karcinomom bronha može ukazivati na postojanje opstrukcije bronha, bilo direktno tumorom, bilo usled kompresije tumora na bronh, a ukoliko postoji opstrukcija glavnih bronha može se razviti i stridor, koji se gotovo obavezno javlja kod opstrukcije traheje. Čest simptom kod obolelih od karcinoma bronha je i bol u grudima. Smatra se da su receptori bola u grudnom košu ograničeni na parijetalnu pleuru, medijastinum i velike krvne sudove, a afekcija peribronhijalnih nerava može, takođe biti odgovorna za nastanak bola. Bol koji se javlja usled rasta primarnog tumora nastaje zbog zahvatanja perivaskularnih i peribronhijalnih nerava i obično je tup, intermitentan i slabo lokalizovan (33-35).

Širenjem karcinoma bronha u regionalne limfne žlezde, invazijom medijastinalnih i okolnih struktura u grudnom košu nastaju različiti znaci i simptomi. Zahvatanjem n. recurrens-a nastaje promuklost i disfagija; zahvatanjem n. phrenicus-a nastaje paraliza dijafragme i dispneja; zahvatanjem cervikalnih simpatičkih nerava, odnosno brahiocefaličkog spleta kod Pancoast tumora nastaje Hornerov sindrom, (mioza, ptoza i enoftalmus). Usled regionalne ekstenzije i invazije razvijaju se i vaskularni znaci: sindrom gornje šuplje vene; zahvatanjem perikarda i srca mogu nastati tamponada i aritmije; zahvatanje pleure i grudnog zida dovodi do pojave pleuralnog izliva i bola, a zahvatanjem medijastinuma može nastati disfagija usled kompresije ili invazije jednjaka i bronhoezofagealna fistula (33,34).

Karcinom bronha može se metastatski diseminovati u bilo koji organ ili tkivo u organizmu, ali su pojedini organi češće zahvaćeni: limfni čvorovi, jetra, kosti, mozak i nadbubrežne žlezde. Metastaze u kostima i mozgu dovode do ispoljavanja simptoma, dok metastaze u ostalim organima uglavnom ostaju “klinički neme”. Moždane metastaze su ili asimptomatske ili imaju simptome povećanog intrakranijalnog pritiska u vidu glavobolje, mučnine, povraćanja i/ili znake hemipareze, vrtoglavice, i/ili znake deficita kranijalnih živaca, dezorijentacije i dr. Karcinom bronha često metastazira u kosti, a klinički se one manifestuju bolovima i patološkim frakturama. U većini slučajeva koštane metastaze kod obolelih od karcinoma bronha su osteolitičke, ali mogu biti i osteoplastične (33-35).

Paraneoplastični sindromi udruženi sa karcinomom su brojni i javljaju se kod 10-20% bolesnika sa karcinomom bronha. Oni mogu biti: neurološki, kožni, muskuloskeletni, hematološki, endokrinološki, vaskularni i drugi (36).

#### **4.2 Dijagnostika karcinoma bronha**

Osnovi cilj sprovođenja različitih dijagnostičkih procedura je obezbeđivanje reprezentativnog dijagnostičkog uzorka za pato-histološku i/ili citološku dijagnozu oboljenja. Potvrda dijagnoze u praksi znači patološka potvrda, odnosno histopatološka i/ili citopatološka. Histopatološku dijagnozu bolesti treba učiniti prema WHO klasifikaciji. Uopšteno, radi potvrde bolesti, treba se koristiti manje invazivnim postupcima, ali kvalitet i kvantitet uzoraka treba da bude takav da omogući razlikovanje histoloških subtipova i u određenim okolnostima sprovođenje i dodatnih molekularnih tehnika ispitivanja uzoraka. Uzorci za histološku i/ili citološku analizu mogu se dobiti iz primarnog tumora, limfnih žlezda, udaljenih metastaza, malignih izliva, kao i iz hirurških uzoraka. Prednost imaju uzorci za histološku analizu (33).

Najveći broj primarnih karcinoma pluća inicijalno se utvrđuje standardnom radiografijom grudnog koša. Ponekad ona može biti i dovoljna "imaging" procedura, u slučaju N3 supraklavikularne zahvaćenosti ili ukoliko je već utvrđeno postojanje udaljenih metastaza. U radiološkoj proceni karcinoma bronha CT grudnog koša i dalje je osnovna metoda. CT grudnog koša se mora uraditi pre bronhoskopije, jer tada omogućava usmerenu dijagnostiku. U proceni maligno izmenjenih limfnih žlezda medijastinuma CT je od ograničene koristi, senzitivnost je 51-57%, specifičnost 82-85%, pozitivna prediktivna vrednost 56%, a negativna prediktivna vrednost 83% (37,38).

Magnetna rezonanca (MRI – Magnetic Resonance Imaging), grudnog koša je nešto bolja, ali ne i značajno, za utvrđivanje invazije tumora u medijastinum, aortu, torakalni zid i kičmeni stub. Preporučuje se za ispitivanje tumora gornjeg sulkusa. CT i MRI glave indikovane su kod svih bolesnika sa karcinomom bronha koji imaju simptome i znake metastaza u centralni nervni sistem (CNS) ili u slučaju postojanja velike kliničke sumnja na diseminaciju bolesti u CNS (16).

U komparaciji sa standardnim CT nalazom, Pozitron emisiona tomografija (PET - Positron Emission Tomography), je superiorna u proceni tumorskih promena u medijastinumu i vanplućne lokalizacije bolesti. Tačnost PET skena za medijastinalne metastaze je 74%, senzitivnost 74-84%, specifičnost 73-89%, ima negativnu prediktivnu vrednost 93% i pozitivnu prediktivnu vrednosti 79% (39,40).

PET sken ima veliku tačnost (89-96%) za detekciju ekstratorakalnih metastaza. Lažno negativni rezultati se javljaju kada su tumorske promene manje od 5-7 mm, a lažno pozitivni u infekciji i zapaljenskim bolestima i nije od koristi za detekciju metastaza u CNS-u, zbog velike metaboličke aktivnosti glukoze u normalnom moždanom tkivu (41).

Kombinacija PET/CT je superiornija u poređenju samo sa PET skenom i standardnim CT skenom u proceni T i N statusa kod karcinoma bronha. Kod bolesnika sa limfnim žlezdama u medijastinumu manjim od 1 cm lažno negativni nalazi se mogu verifikovati kod oko 14% (42,43).

Scintigrafiju skeleta bi trebalo uraditi kod svih bolesnika koji imaju simptome i znakove metastatske bolesti u koštano-zglobni sistem. Metoda se odlikuje velikom senzitivnošću, ali malom specifičnošću, jer pozitivan nalaz može postojati i kod degenerativnih i zapaljenskih oboljenja ili nakon povreda (16).

Razvojem savremenih bronhoskopskih tehnika klasičan citološki pregled sputuma je izgubio na značaju. Senzitivnost i specifičnost ove vrste pregleda su manji od 65%. Ovoj metodi se pribegava kada su druge invazivne metode neizvodljive, u slučaju terminalne faze bolesti kao i u slučaju postojanja kontraindikacija za primenu bilo koje vrste terapije. Kod centralno lokalizovanih tumora može biti pozitivan nalaz na malignitet u uzorcima sputuma, kada se tačnost sreće u više od 90% slučajeva, ali je najčešće neprecizno razlikovanje histoloških subtipova (33).

Minimalno invazivni postupci za dobijanje materijala za citološku analizu su: aspiraciona punkcija supraklavikularnih limfnih žlezda, aspiraciona punkcija udaljenih metastaza, ispitivanje pleuralnog ili perikardnog izliva (16).

Punkcija i/ili biopsija dostupnih limfnih čvorova i tumefakata je metoda kojom se obezbeđuju citološki odnosno histološki uzorci za patološki pregled, a ujedno se na neki način determiniše i stadijum bolesti. Zbog jednostavnosti izvođenja i praktično nepostojanja kontraindikacija i neželjenih efekata, svakako bi prvo trebalo pristupiti



punkciji promene(a). Senzitivnost ovih metoda je zadovoljavajuća, a specifičnost veoma visoka (33).

Torakocenteza je invazivna dijagnostička, „staging“ i terapijska metoda. Najveći broj pleuralnih izliva kod bolesnika sa karcinomom bronha predstavlja metastatsku bolest. Senzitivnost pojedinačne pleuralne punkcije se kreće oko 60%, a kod ponovljenih pleuralnih punkcija oko 75%. Ako se ovim postupkom ne dokaže etiologija izliva, treba razmišljati o torako(pleuro)skopiji (33).

Bronhoskopija je u najvećem broju slučajeva prva i jedina metoda za dokazivanje lokalno uznapredovalog karcinoma bronha. U više od 90% slučajeva se izvodi korišćenjem savitljivog bronhoskopa u lokalnoj anesteziji i analgosedaciji, zbog jednostavnosti metode. Kada postoji rizik od nekontrolisanog krvavljenja ili potreba za adekvatnim održavanjem prohodnosti disajnih puteva i dobijanja većih uzoraka indikovana je rigidna bronhoskopija. U svakodnevnoj praksi koriste se različite vrste bronhoskopskih uzoraka, citoloških i histoloških (44).

Autofluorescentna bronhoskopija (AFI - Autofluorescence Imaging), pomaže u utvrđivanju malignih i premalignih lezija sluzokože disajnih puteva koje se ne mogu utvrditi sa standardnom bronhoskopijom. Odlikuje se velikom senzitivnošću, ali je male specifičnosti (45).

Osnovne indikacije za primenu AFI uključuju detekciju i identifikaciju pre-malignih lezija epitela sluznice bronha, praćenje bolesnika nakon kurativne resekcije skvamoznog karcinoma bronha, prošireni „staging“ u smislu detekcije sinhronih tumora i endoskopsku procenu ekstenzivnosti karcinoma bronha (46).

Videobronhoskopija uskog snopa svetlosti (NBI – Narrow Band Imaging), je nova tehnika respiratorne endoskopije dizajnirana za evaluaciju submukozne kapilarne mreže bronhijalne sluznice. Pomoću ove tehnike jasno se može vizualizovati patološki izmenjena submukozna i mukozna mreža kapilara. Kombinacija videobronhoskopije sa uvećanjem i NBI videobronhoskopije pokazala je veliki potencijal u detekciji pre-malignih i malignih lezija karcinoma bronha. Preliminarne studije pokazale su nadmoć NBI videobronhoskopije nad videobronhoskopijom bele svestlosti (White light videobronchoscopy) ili konvencionalne videobronhoskopije u dijagnostici karcinoma bronha (47).

Endobronhijalni ultrazvuk (EBUS – Endobronchial Ultrasound), uz korišćenje bioptičkih igala (EBUS-TBNA, Real time endoscopy) i endoezofagealni ultrazvuk su od koristi u ispitivanju regionalne raširenosti karcinoma bronha i u preciznijem određivanju stadijuma bolesti (48).

Transtorakalna iglena punkcija (TTP – Trans-thoracic Puncture) i transtorakalna iglena aspiracija (TTNA – Trans-thoracic Needle Aspiration) su metode obezbeđivanja citoloških uzoraka kada postoji sumnja na karcinom bronha. TTNA ima tačnost u dokazivanju dijagnoze oko 85-95%, a TTP od 50-96%, s tim da obe tehnike imaju veoma malo lažno pozitivnih rezultata (0.5-2%) (33).

Medijastinoskopija je invazivna metoda kojom se direktno eksplorišu medijastinalne strukture. Ređe se koristi u dijagnostičke svrhe zbog promena koje nisu dostupne drugim dijagnostičkim tehnikama, a češće se koristi u okviru „staginga“ karcinoma bronha i diferenciranja N2 i N3 limfnih čvorova, kao i procene invazije medijastinuma primarnim tumorom. Medijastinoskopija ima senzitivnost od 71%-90% i specifičnost skoro 100%, što bi značilo da nema lažno pozitivnih rezultata, ali pri tom ima više od 10% lažno negativnih (33).

Idealno je učiniti biopsiju desne i leve gornje paratrahealne regije (nivo 2 D i L), desne i leve donje paratrahealne regije (nivo 4 D i L) i subkarinalne (nivo 7) regije (16).

Pleuroskopija (torakoskopija) i Video asistirana torakoskopija (VATS – Video Assisted Thoracoscopy), se koriste pre svega u dijagnostičke svrhe kod bolesnika sa pleuralnim izlivom, sumnje na karcinomu ili mezoteliom. Cilj je potvrda ili isključenje dijagnoze maligniteta sa visokim stepenom sigurnosti inspekcije pleure, okružujućih tkiva i organa uz uzimanje biopsija sa vidljivih struktura. Senzitivnost torakoskopije kod malignoma pleure je preko 90%. Ove metode se koriste kao dodatak bronhoskopiji i medijastinoskopiji u preoperativnoj proceni i „stagingu“ karcinoma bronha. Mogu se koristiti u proceni zahvaćenosti različitih struktura (grudnog zida, krvnih sudova, dijafragme, medijastinuma), proceni zahvaćenosti više od jednog lobusa kod tumora u blizini fisura, proceni širenja tumora van bronhijalnog stabla naročito u predelu hilusa (33).

## 5. TNM KLASIFIKACIJA KARCINOMA BRONHA

Sama dijagnoza karcinoma bronha nije dovoljna za pravilnu odluku o daljem adekvatnom lečenju. Poznavanje anatomske proširenosti oboljenja je od velikog značaja u kompletnoj i preciznoj dijagnozi karcinoma bronha. Međunarodna unija za borbu protiv raka (UICC - Union Internationale Contre le Cancer, International Union Against Cancer) i Američki udruženi komitet za kancer (AJCC - American Joint Committee on Cancer) ustanovili su sistem za određivanje stadijuma kancera nazvanog TNM sistem. Određivanje stadijuma kancera po TNM sistemu je postupak koji je podložan promenama, i periodično ovaj sistem trpi revizije, kada dostupna saznanja u ovoj oblasti diktiraju i nužno nameću promene. TNM sistem je baziran na anatomske proširenosti oboljenja. Slovo „T” se odnosi na status primarnog tumora, a slova i/ili brojevi koji mu se dodaju označavaju veličinu tumora i/ili zahvatanje okolnih struktura i organa direktnim širenjem tumora. Slovo „N” se odnosi na status regionalnih limfnih čvorova, a slovom ili brojem je označena gradacija njihove zahvaćenosti, dok se slovo „M” odnosi na udaljene metastaze, sa brojem ili slovom koji ukazuju na njihovo odsustvo ili prisustvo. Shema za klasifikaciju kancera po TNM sistemu sadrži sve važne osobine tumora. Kako primarni tumor (T) raste i povećava svoju veličinu, u jednom momentu dolazi do lokalne invazije sa širenjem u regionalne limfne čvorove što je drugi značajan marker u progresiji rasta tumora (N). Kasnije, tokom evolucije bolesti, dolazi i do razvoja udaljenih metastaza (M), koje su treći i obično poslednji znak progresije bolesti (33).

Aktuelna, sedma revizija, TNM klasifikacije karcinoma bronha prihvaćena je 2009. godine, a sa njenom primenom se započelo 01. januara 2010. godine. Do tada je važila šesta revizija (Prilog 1). Sedma revizija je donela nekoliko izmena koje se tiču, pre svega, veličine tumora. Shodno tome pojavile su se kategorije T1a, T1b, T2a i T2b kao potpuno nove u okviru T statusa, dok je veličina primarnog tumora preko 7 cm uzela učešće u klasifikaciji T3 (ranije T2). Izmene su se odnosile i na tumor sa odvojenim nodusima u istom režnju T3 (ranije T4) i tumor sa nodusima u istom plućnom krilu, ali u drugom režnju T4 (ranije M1). U okviru N statusa nije došlo do bitnijih izmena. Izmene koje se odnose na M status: pleuralna diseminacija, maligni pleuralni izlivi i pleuralni nodusi kao

i perikardni izlivi klasifikuje se sada kao M1a bolest, ranije T4, takođe i tumorski nodus(i) u kontralateralnom plućnom režnju klasifikuju se kao M1a. Udaljene metastaze, van grudnog koša klasifikuju se kao M1b (119).

Shodno ovim izmenama i grupisanje na stadijume bolesti je pretrpelo izmene, uzimajući u obzir preživljavanje bolesnika po tako izmenjenim grupama (49).

Kao posledica preporuka za promene u T i M deskriptorima nastale su i promene u određivanju pojedinih stadijuma karcinoma bronha. Nakon što su razmotrene sve moguće kombinacije, preporuke za grupisanje u stadijume su bazirane na podacima gradacije preživljavanja u odnosu na veći stadijum bolesti. Predložene izmene su se odnosile na: veliki T2 tumori (T2b) N0M0 su prevedeni iz IB u IIA stadijum, a mali T2 tumori (T2a) sa N1M0 su prevedeni u manji stadijum, odnosno iz IIB u IIA stadijum, dok su T4 tumori sa ili bez zahvatanja N1 limfnih čvorova prevedeni iz IIIB u IIIA stadijum. Stope petogodišnjeg preživljavanja za nove kliničke stadijume su bile: 50% za IA, 47% za IB, 36% za IIA, 26% za IIB, 19% za IIIA, 7% za IIIB, 2% za IV stadijum, dok su iste stope za patološki stadijum bile: 73% za IA, 58% za IB, 46% za IIA, 36% za IIB, 24% za IIIA, 9% za IIIB, i 13% za IV stadijum (51-53).

**Tabela 7. Sedma revizija TNM klasifikacije karcinoma bronha (50)**

<b>Okultni karcinom</b>	Tx	N0	M0
<b>Stadijum 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadijum IA</b>	T1a - T1b	N0	M0
<b>Stadijum IB</b>	T2a	N0	M0
<b>Stadijum IIA</b>	T1a - T1b - T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
<b>Stadijum IIB</b>	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stadijum IIIA</b>	T1 – T2 - T3	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0 - N1	M0
<b>Stadijum IIIB</b>	T4	N2	M0
	Bilo koji T	N3	M0
<b>Stadijum IV</b>	Bilo koji T	bilo koji N	M1a ili M1b

Načini TNM klasifikovanja su sledeći:

1. cTNM je kliničko-dijagnostički „staging“ – baziran je na bilo kom dijagnostičkom postupku sem torakotomije, (fizikalni pregled, rendgenogram, bronhoskopija, ezofagoskopija, medijastinoskopija, medijastinostomija, torakocenteza, torakoskopija, kao i bilo koji drugi postupak za dokazivanje ekstratorakalnih metastaza). To je konačni „staging“ za bolesnike koji nisu torakotomirani.
2. ycTNM odnosi se na „staging“ nakon sprovedene neoadjuvantne terapije.
3. sTNM je hirurško-evaluativni „staging“ – baziran je na informacijama dobijenim za vreme eksplorativne torakotomije, uključujući rezultate biopsija urađenih za to vreme.
4. pTNM je posthirurški-patološki „staging“- baziran je na nalazima torakotomije i patološkog pregleda resektata.
5. ypTNM je posthirurški-patološki „staging“ i baziran je na nalazima torakotomije i patološkog pregleda resektata posle inicijalne (neoadjuvantne terapije).
6. rTNM je retreatmanski „staging“ kod bolesnika sa progresivnom bolesti; svi dostupni dijagnostički postupci pre daljeg tretmana.
7. aTNM je autopsijski „staging“ - postmortalno ispitivanje (49).

Prema podacima Registra za karcinom bronha Instituta za plućne bolesti Vojvodine koji je obuhvatao period od četiri godine, (2010.-2013.) verifikovana je sledeća distribucija stadijuma obolelih od karcinoma bronha:

**Tabela 8. Stadijumi karcinoma bronha prema podacima Registra za karcinom bronha Instituta za plućne bolesti Vojvodine u periodu od 2010–2013. godine**

Stadijumi bolesti	Frekvencija	
	n	%
0	1	0
IA	141	2.8
IB	210	4.1
IIA	170	3.3
IIB	262	5.2
IIIA	722	14.2
IIIB	1053	20.7
IV	1811	35.6
Bez stadijuma	712	14.0
<b>Ukupno</b>	<b>5082</b>	<b>100.0</b>

Prema navedenim podacima se vidi da je najveći broj bolesnika u momentu postavljanja dijagnoze bio u IV stadijumu oboljenja, 35.6%.

## 6. HISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA KARCINOMA BRONHA

Prva moderna histološka klasifikacija karcinoma bronha je publikovana još 1952. godine, a nastavak rada na klasifikaciji je rezultirao izdavanjem monografije 1961. godine, koja je poslužila kao osnov za Prvu klasifikaciju tumora pluća koju je izdala WHO 1967. godine. Naredna klasifikacija je izdata i široko prihvaćena 1982. godine, potom 1999. godine, te aktuelna 2004. godine (54).

Iz brojnih razloga, a pre svega zbog sličnosti u odgovoru na terapiju, odnosno senzitivnosti na hemioterapiju (HT) i radioterapiju (RT), zbog sličnosti u agresivnosti i metastaziranju u momentu postavljanja dijagnoze, zbog endokrinih i drugih sličnosti, sve karcinome bronha delimo na Sitnoćelijske-mikrocelularne (SCLC – Small-cell Lung Cancer), i Nesitnoćelijske-nemikrocelularne (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer) (55).

Svi karcinomi bronha pokazuju histološku heterogenost. To ne znači da su svi tumori bikomponentni ili multikomponentni, nego da u svakom tumoru postoji različita

citološka/histološka zastupljenost skoro svake pojedinačne ćelije. U brojnim radovima se navodi da se i kod 45% karcinoma bronha isti sastoji od dva ili više histoloških tipova (55-57).

NSCLC čini heterogenu grupu, od kojih su najčešći podtipovi skvamozni karcinom, adenokarcinom i makrocelularni karcinom (56).

Ovome treba dodati i patološku klasifikaciju samo Adenokarcinoma iz 2011. godine (58).

**Tabela 9. Klasifikacija Adenokarcinoma pluća (58)**

1. Adenokarcinom IN SITU, koji može biti nemucinozni i ređe mucinozni
2. Minimalno invazivni Adenokarcinom (MIA) koji može biti nemucinozni i ređe mucinozni
3. Lepidični Adenokarcinom (nemucinozni)
4. Adenokarcinom, predominantno invazivni sa nešto nemucinozne lepidične komponentne
5. Invazivni mucinozni Adenokarcinom (ranije mucinozni BAC- bronhioloalveolarni karcinom)

Smatra se da su izmene dizajna cigareta, (posebno prelazak na filter cigarete tokom 1960-ih i 1970-ih), i sastava cigareta glavni razlozi relativnog porasta incidence adenokarcinoma u poređenju sa drugim histološkim tipovima karcinoma bronha (59-62).

Filtrirani dim sa manjim sadržajem katrana i nikotina ima tendenciju da se dublje udiše, što je rezultiralo u većoj pentraciji i koncentraciji karcinogena u perifernim delovima pluća. Pored toga, mešavine duvana koje se koriste u proizvodnji cigareta su menjane tako da sadržavaju veći nivo nitrata i nitrozoamina, koji se takođe dovode u vezu sa nastankom adenokarcinoma (59-61).

Nagli porast obolevanja od adenokarcinoma znači da se ovaj histološki tip sada izjednačava po učestalosti sa skvamoznim karcinomom kod muškaraca u nekim zemljama, a nastavlja da bude dominantan tip karcinoma bronha kod žena (59,63).

**Tabela 10. Histološki tipovi karcinoma bronha prema podacima Registra za karcinom bronha Instituta za plućne bolesti Vojvodine u periodu od 2010. – 2013. godine**

Histološki tipovi malignih tumora pluća	Frekvencija	
	n	%
Adenokarcinom	2084	35.9
Adenoskvamozni karcinom	70	1.2
Karcinoidi	42	0.7
Skvamozni karcinom	1603	27.6
Sitnoćelijski karcinom	873	15.0
Krupnoćelijski karcinom	94	1.6
Sarkomatoidni karcinom	13	0.2
Neklasifikovani	24	0.4
Drugo	279	4.8
<b>Ukupno</b>	<b>5082</b>	<b>100.0</b>

Prema tabelarno prikazanim podacima se vidi da je najučestaliji histološki tip bio adenokarcinom sa udelom od 35.9% u odnosu na sve ostale histološke tipove.

Klasifikacija tumora na molekularnom nivou se zasniva na činjenici da pojedini pod-tipovi tumora sadrže isti set genetskih mutacija i molekularnih puteva. Ovakva podela je korisna iz aspekta različitih terapijskih pristupa pojedinim pod-tipovima. Shodo ovome, može se uraditi i podela na molekularne modele bolesti koji pomažu kliničarima u donošenju odluka za lečenje, kao i definisanju ulaznih kriterijuma u kliničkim trajalima (64).



Tabela 11. Klasifikacija karcinoma bronha na molekularne pod-tipove (64)

Pod-tip	Prisutne mutacije	Molekularni put	Potencijalna terapija	Histološki tip	Klinička značajnost
1.1	EGFR senzitivna mutacija	EGFR	TKIs/Hemioterapija	Adenokarcinom	Visoka
1.2	EGFR rezistentna mutacija, T790M	EGFR	EGFR&HER2, TKI,c-MET +/- EGFR TKIs, Hsp90, MET/VEGFR2 i Chk1 inhibitori	Adenokarcinom	Visoka
1.3	„VeriStrat” proteomski zapis	EGFR	Tkis/bevacizumab	Adenokarcinom	Visoka
2.1	K-ras mutacija	K-ras	MAPK&AKT/PI3K, Hsp90 inhibitori	Adenokarcinom	Visoka
3.1	EML4-ALK	EML4-ALK	ALK inhibitori, Hsp90 inhibitori	Adenokarcinom	Visoka
4.1	c-MET overekspresija	c-MET	c-MET, Met/VEGFR2, ALK/MET inhibitori, c-MET monoklonalna antitela	Adenokarcinom, skvamozni, SCLC	Srednja
4.2	c-MET mutacija	c-MET	c-MET, Met/VEGFR2, ALK/MET inhibitori, c-MET monoklonalna antitela	Adenokarcinom, skvamozni, SCLC, krupnoćelijski	Niska
5.1	PI3KCA mutacija i amplifikacija	AKT/PI3K	PI3K, AKT, mTOR inhibitori	Adenokarcinom	Niska
5.2	PTEN delecija i metilacija	AKT/PI3K	PI3K, AKT, mTOR inhibitori	Adenokarcinom	Niska
6.1	VEGFR overekspresija	VEGFR	VEGFR inhibitori	SCLC	Niska
6.2	Bcl-2 overekspresija	P53/BCL	BCL-2 inhibitori	SCLC	Niska
7.1	ROS1 translokacija	ROS-1	ROS-1 inhibitori	Adenokarcinom (1.5%)	Srednja
8.1	Epigenetske alteracije	-	HDAC i epigenetski inhibitori sa citotoksičnim agensima	-	Niska
9.1	IGF alteracije	IGF	IGF1R monoklonalna antitela, IGF1R TKIs	Adenokarcinom, skvamozni, SCLC	-

(EGFR – Epidermal growth factor receptor, TKIs – Tyrosine kinase inhibitors, ALK- Anaplastic lymphoma kinase, MAPK - Mitogen-activated protein kinase, VEGFR – Vascular endothelial growth factor receptor, IGF - Insulin-like growth factor, HDAC - Histone deacetylase inhibitors, mTOR - Mechanistic target of rapamycin)

## 7. MOLEKULARNA I CELULARNA BIOLOGIJA KARCINOMA BRONHA

Proces karcinogeneze je multifazan u kojem, od momenta izlaganja karcinogenu, od normalne ćelije preko premaligne lezije, maligne neinvazivne lezije nastaje invazivni karcinom. U toku karcinogeneze dolazi do nastanka i akumulacije brojnih genetskih alteracija koje imaju značajan uticaj na procese deobe, rasta i diferencijacije ćelija. Većina genetskih alteracija se događa u vidu hromozomskih translokacija, delecija, inverzija, amplifikacija ili mutacija. Odnosno, bronhoepitelijelna ćelija prolazi kroz brojne odvojene faze koje rezultiraju ispoljavanjem fenotipa karakterističnog za malignu ćeliju. Svaka od ovih faza se sastoji ili od aktivacije protoonkogeni u dominantni onkogen ili od inaktivacije recesivnog antionkogeni, tj. tumor supresor gena (TSG – Tumor Supressor Genes) (33).

Ćelije NSCLC imaju aberantnu ekspresiju ERB-B familije dominantnih protoonkogeni. Ovu familiju čine geni ERB-B1 i ERB-B2 (HER-2/neu). Oba kodiraju tirozin kinazu koja ima funkciju receptora za faktore rasta. ERB-B1 gen je amplifikovan u više od 20% skvamoznih karcinoma bronha, a prekomerna ekspresija proteina ERB-B1 postoji u svim histološkim tipovima NSCLC, (90% u skvamoznom i 20-75% u adenokarcinomu) (33).

Među prvim identifikovanim onkogenima koji imaju značajnu ulogu u procesu karcinogeneze karcinoma bronha su i RAS geni. Tri RAS gena su identifikovana: H-RAS, K-RAS i N-RAS, i oni kodiraju skoro identične proteine koji učestvuju u prenosu mitogenog signala. Događaj koji pretvara normalan RAS gen u onkogen je tačkasta mutacija (12., 13. ili 61. kodon). Meta analize su pokazale da je K-RAS mutacija češća kod adenokarcinoma u odnosu na ostale histološke tipove karcinoma bronha i kod pušača u odnosu na nepušače i bivše pušače. K-RAS mutacija često se povezuje sa rezistencijom na EGFR (Epidermal Growth Factor Receptors) inhibitore i hemioterapiju. U TRIBUTE studiji je dokazano da kod bolesnika sa K-RAS mutacijom koji primaju kombinovanu terapiju postoji značajno smanjenje perioda bez bolesti (PFS - Progression Free Survival), i ukupnog preživljavanja (OS – Overall Survival). U cilju boljeg razumevanja uloge K-RAS mutacije u rezistenciji na EGFR Tirozin kinaze inhibitore (TKI – Tyrosine Kinase

Inhibitors), urađena je meta analiza koja je postigla udruženu senzitivnost 21% i specifičnost 94% u predikciji terapijskog odgovora na EGFR TKI u odnosu na K-RAS mutacioni status. Ovi podaci sugeriraju da je malo verovatno da će doći do terapijskog odgovora na EGFR TKI kod bolesnika sa KRAS mutacijom, te da je stoga u ovakvim slučajevima najbolje primeniti non-EGFR TKI terapijski protokol (49, 82-84).

MYC (Myelocytomatosis Oncogene Cellular Homolog) familija onkogena, homologa retrovirusa, kodira sintezu kratkoživećih fosfolipida koji regulišu transkripciju gena. U okviru karcinoma bronha proučavani su c-MYC, N-MYC i L-MYC. DNA amplifikacija, naročito c-MYC gena, povezana je sa kraćim preživljavanjem bolesnika sa karcinomom bronha (33).

Gubitak ili inaktivacija tumor supresor gena takođe može biti važan događaj u procesu karcinogeneze, jer su njihovi produkti negativni regulatori rasta i gubitak njihove funkcije vodi ka ekspresiji transformisanog fenotipa (33).

Prvi opisan tumor supresor gen je gen retinoblastoma (Rb) koji se nalazi na dužem kraku 13. hromozoma (13q14). Više od 95% SCLC i 20% NSCLC ima nenormalnost u ekspresiji Rb genskog produkta (49).

Tumor supresor gen p53 je često mutiran u ćelijama karcinoma bronha. Normalan produkt p53 gena (*wilde type* p53) ima funkciju u regulaciji DNA transkripcije, a gubitak ili mutacija p53 proteina vodi ka nenormalnoj genskoj ekspresiji, konsektivno ka neregulisanom ćelijskom rastu, iz razloga što mutirani p53 nema sposobnost suprimiranja transformacije ćelije. Tačkaste mutacije p53 su nađene u 42-60% NSCLC i u više od 90% SCLC. Izuzetno je važno da je *wilde type* p53 najverovatnije sposoban da inhibira rast ćelije bez obzira na vrstu genetske abnormalnosti koja je dovela ili će tek dovesti do maligne ekspresije (33).

Slično kao kod ostalih epitelnih tumora tako i kod karcinoma bronha postoje različite hromozomske nestabilnosti, kako numeričke (aneuploidije) tako i strukturne (citogenetske). Od citogenetskih hromozomskih nestabilnosti najzačajnije su nerecipročne translokacije i posledične delecije koje uključuju 1p, 3p, 6q, 9p, 11p, 15p i

17p (lokalizacija p53), a zahvataju domene TSG. Polizomije naročito regiona genske amplifikacije često zahvataju protoonkogene kao što su geni za EGFR i MYC. Jednostavne recipročne translokacije kod karcinoma bronha su relativno retke, i do sada je potvrđena uloga samo jedne takve translokacije – t(15;19). Aletarcije mikrosatelitskih polimorfnih repetitivnih sekvenci su čest tip hromozomske nestabilnosti i nalaze se kod 35% SCLC i 22% NSCLC. Mehanizmi koji indukuju ovakvu hromozomsku nestabilnost još uvek nisu dovoljno poznati (65).

Faktori rasta učestvuju u proliferaciji ćelija, zahtevaju specifične receptore na površini ćelija i očuvan intracelularni prenos signala do nukleusa. Oni mogu stimulisati ili inhibirati ćelijsku deobu, te delovati autokrino ili parakrino, a igraju ključnu ulogu i u regulaciji proliferacije, u diferenciranju i ćelijskoj smrti. EGFR familija je jedna od najviše izučavanih familija u pogledu molekularne ciljane terapije kod NSCLC. Prekomerna ekspresija EGFR dokazana je u 40-80% NSCLC i udružena je sa klinički agresivnom bolešću. Rast malignih ćelija promovisan je dakle nekontrolisanom produkcijom i autokrinom sekrecijom molekula kao što je epidermalni faktor rasta od strane malignih ćelija i pojačanom ekspresijom odgovarajućih receptora na ćelijskoj membrani (65,66).

Poznata su 4 podtipa transmembranskih receptora za faktore rasta: EGFR, HER 2, HER 3 i HER 4. Aktivacija EGFR dovodi do aktivacije dva osnovna puta u karcinogenezi solidnih tumora: PI3K/AKT/mTOR signalni put koji igra glavnu ulogu u kontroli apoptoze i RAS/RAF/MEK/MAPK signalni put ili put mitogen-aktiviranih kinaza koji je važan za proliferaciju ćelija. Svi ovi signalni sistemi dovode do modifikacije u regulaciji ćelijske proliferacije, preživljavanja i migracije (49,67).

Ovi signalni sistemi mogu da se blokiraju pomoću inhibitora na nekoliko nivoa: 1) na ekstracelularnom domenu EGFR pomoću monoklonalnih antitela (cetuximab), 2) na intracelularnom domenu tirozin kinaze pomoću TKI (erlotinib, gefitinib, vandetanib), i 3) na nivou Raf kinaze pomoću inhibitora multikinaza (sorafenib). Inhibicija EGFR pomoću TKI kod NSCLC ima efekta kod 10-20% pacijenata. Najveću korist od ove vrste

terapije imaju osobe ženskog pola, nepušači i osobe poreklom iz Jugoistočne Azije sa adenokarcinomom bronha (49,68-70).

Vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor) je predominantan stimulator angiogeneze i opisano je postojanje njegovih pet formi: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D i VEGF-E, mada su opisane i solubilne forme ovog faktora rasta. Receptori za ovaj faktor rasta, VEGFR-1 i VEGFR-2 se sastoje iz ekstracelularnog i intracelularnog dela. Nakon vezivanja liganda za ekstracelularni deo dolazi do aktivacije signalnog puta PCy/IP3-DAG/PKC, čiji je krajni rezultat DNK replikacija, ćelijska proliferacija, preživljavanje i migracija. Ekspresija ovog faktora rasta je prisutna kod oko 30-40% obolelih od NSCLC. Njegova povećana ekspresija je udružena sa lošijim preživljavanjem obolelih od NSCLC. Pored toga, opisano je postojanje i VEGFR-3 receptora koji u interakciji sa VEGF-C i VEGF-D učestvuje u procesima limfangiogeneze (71).

Molekularni putevi EGFR i VEGF su blisko povezani jer koriste zajednički nishodni signalni put, sa direktnim ili indirektnim efektom na tumorske ćelije. Jer, aktivacija EGFR može indukovati produkciju VEGF u tumorskim ćelijama, i suprotno blokada EGFR može izazvati smanjenje ekspresije VEGF *in vivo*. Pored toga, blokada VEGF inhibira EGFR autokrinu signalizaciju i povećava aktivnost "target" lekova za EGFR (72-74).

Kinaza anaplastičnog limfoma (ALK – Anaplastic Lymphoma Kinase) je član familije insulinskih receptora tirozin kinaze i normalno je prisutna u ćelijama CNS, tankog creva i testisa. EML4-ALK translokacija nalazi se u 3-6% slučajeva NSCLC. Ovi poremećaji su češći kod adenokarcinoma, mladih bolesnika, muškaraca i nepušača, bez prisutne EGFR i K-RAS mutacije i pacijenata koji nisu EGFR TKI responderi (75).

ALK genska translokacija [t(2;5)(p23;q35)] originalno je pronađena u podgrupi anaplastičnih krupnoćelijskih limfoma 1994. godine, i procenjuje se da 2-7% bolesnika sa NSCLC imaju ovu gensku malformaciju. Translokacija dva gena na kratkom kraku hromozoma 2 između C-terminalnog kinaznog domena ALK i N-terminalnog dela EML4 (Echinoderm Microtubule-associated Protein-like4) nađena je 2007.godine kod bolesnika

sa NSCLC u Japanu. Ova translokacija uzrokuje aberantnu aktivaciju nishodnih signalnih puteva kao što su MAP kinaza, PI3-kinaza, signalni provodnici i aktivatori transkripcije što dovodi do proliferacije, invazije i inhibicije apoptoze (49).

Mezenhimalno-epitelni tranzicioni faktor-receptor (MET - Mesenchymal - epithelial Transition Factor Receptor) ili Hepatocitni faktor rasta-receptor (HGF - Hepatocyte Growth Factor Receptor) i njegov ligand HGF pokreću ključne intracelularne signalne kaskade. MET kinaza je odgovorna za ćelijsku proliferaciju, invaziju, migraciju i angiogenezu, a disregulacija HGF/MET signalnog puta može nastati usled prekomerne ekspresije HGF-a ili MET-a, amplifikacije MET gena i mutacija (49,76,77).

MET amplifikacija postoji u oko 5% NSCLC, povezana je sa lošijom prognozom, a dokazano je da pojačava invazivnost, angiogenezu i preživljavanje u modelima kancerskih ćelija. Ćelije NSCLC sa visokim nivoom MET amplifikacije su veoma osetljive na tretman sa PHA665752 – selektivni inhibitor MET kinaze. Kod 22% NSCLC kod kojih je bila prisutna MET amplifikacija potvrđena je otpornost na EGFR TKI. Takođe je nađeno da ova amplifikacija dovodi do otpornosti na gefitinib, a cMET TKI ponovo uspostavlja osetljivost na gefitinib. Novi lekovi za zaustavljanje MET signalnog puta koji su u fazi ispitivanja su: ficlatuzumab (monoklonalno antitelo na HGF), XL 184 (multipli TKI: MET, VEGFR2, i RET inhibitor) i tivantinib (selektivni cMET inhibitor) (78).

LKB1 je serin/treonin kinaza (ranije poznata kao STK11). Mutacija u LKB1 genu je prvi put otkrivena 1997.godine kao mutacija na hromozomu 19p13.3. Ova mutacija je ispitivana i kod ne-sitnoćelijskog karcinoma bronha, sa najvećom stopom mutacija kod adenokarcinoma. Za LKB1 se smatra da deluje kao tumor supresor gen preko interakcije sa p53 i CDC42 tako što modulira aktivnost AMP (AMP-aktivirana protein kinaza). Druge osobine LKB1 kao tumor supresor gena bi mogle biti inhibicija mTOR, regulacija ćelijske polarnosti, inhibicija ćelijskog ciklusa i aktivacija p53 (79).

Insulinu sličan faktor rasta tip 1 (IGF-1) i njegov receptor (IGF-1R) su jedan od novih ciljeva molekularne terapije karcinoma bronha. IGF-1R je eksprimovan kod velikog broja

humanih maligniteta uključujući i NSCLC. Aktiviranjem ovog receptora pokreće se nishodna signalna kaskada koja podrazumeva aktiviranje RAS/RAF/MAP kinaznog sistema koji aktivira proliferaciju i PI3K signalnog puta koji inhibira apoptozu. U nekim malignim ćelijama IGF-1R je trajno aktivan uzrokujući na taj način konstantnu aktivnost oba nishodna signalna sistema. Farmakološki pristup inhibicije IGF-1R podrazumeva upotrebu malih IGF-1R tirozin kinaza inhibitora i monoklonalnih antitela usmerenih na IGF-1R. Figitimubab je jedno od prvih razvijenih monoklonalnih antitela specifično usmerenih na IGF-1R. U ranim kliničkim fazama ovo antitelo je pokazalo veoma dobre rezultate u smislu odgovora na terapiju naročito kod bolesnika sa skvamoznim karcinomom bronha (80,81).

## **8. LEČENJE KARCINOMA BRONHA**

Terapija karcinoma bronha je kompleksna, i deluje kako na kurativnom tako i na palijativnom nivou. Primarni cilj terapije je produženje života, tj. preživljavanja uz palijaciju, odnosno oslobađanje od tegoba i poboljšanje kvaliteta života. Tačna histološka dijagnoza, stadijum bolesti, procena opšteg stanja bolesnika kao i procena pridruženih oboljenja neophodni su preduslovi za donošenje odluke o vrsti terapije. Glavni vidovi terapije NSCLC su: hirurška terapija, radioterapija (RT), sistamska terapija (hemioterapija - HT i biološka terapija) i palijativna terapija (82).

Preporuke za lečenje obolelih od NSCLC su sadržane u vodičima definisanim od strane različitih udruženja kao što su: Evropsko udruženje medikalnih onkologa (ESMO – European Society of Medical Oncology), Američko udruženje kliničkih onkologa (ASCO – American Society of Clinical Oncology), Nacionalna sveobuhvatna mreža za maligne tumore (NCCN - National Comprehensive Cancer Network) i drugi.

### 8.1. Hirurško lečenje

Hirurško lečenje predstavlja metodu izbora lečenja ranih stadijuma NSCLC. Bolesnici u I i II stadijumu NSCLC su potencijalni kandidati za operativno lečenje ukoliko to dozvoljava njihovo funkcionalno stanje i performans status. Stopa 5-godišnjeg preživljavanja za stadijum I NSCLC kod kojeg je urađena lobektomija iznosi između 60% - 70% i 35% za bolesnike u II stadijumu (83).

Anatomske resekcije, (segmentektomija, lobektomija, bilobektomija, bronhoplastična lobektomija i pneumonektomija), predstavljaju standardne nivoe resekcije kod operabilnih NSCLC. Neanatomske resekcije, kao što su klinaste ili “wedge” resekcije se preporučuju jedino kod bolesnika sa kardio-respiratornim komorbiditetima, ili u slučajevima postojanja multiplih sinhronih ili metahronih tumora. Grupa za izučavanje karcinoma bronha (The Lung Cancer Study Group), iz SAD-a je izvršila randomizovano ispitivanje (LCSG-821) sa ciljem da uporedi rezultate lobektomije i ograničene resekcije kod bolesnika u I stadijumu karcinoma bronha. Rezultati su ukazali na smanjen broj lokalnih recidiva kod lobektomiranih pacijenata u odnosu na one kod kojih je urađena ograničena resekcija, ali nisu zabeležene značajnije razlike u pogledu preživljavanja (83,84).

Bolesnici sa stadijumima IIIA ili IIIB NSCLC nisu podesni za neposredno operativno lečenje i kod njih se moraju primeniti različiti preoperativni indukcionimultimodalni vidovi lečenja (HT, RT ili oba u kombinaciji), a zatim ponovo razmotriti uslove za operativno lečenje u zavisnosti od postignutog terapijskog odgovora. Petogodišnje preživljavanje kod bolesnika klasifikovanih kao T3N0 nakon kompletne resekcije iznosi 35-56%, ali već kod bolesnika kod kojih su bili zahvaćeni i medijastinalni limfni čvorovi, ono iznosi svega 18% (84-86).

Jedan od važnih elemenata, koji je ujedno i prognostički faktor, jeste N2 status, način njihovog prezentovanja, njihova lokalizacija u medijastinumu, broj i veličina zahvaćenih limfnih čvorova kao i širenje bolesti kroz kapsulu čvora. U okviru N2 statusa jedino bolesnici sa kompletno reseciranim N2 čvorovima imaju bolje preživljavanje (do 30%), a



preživljavanje se smanjuje u slučaju višespratne N2 zahvaćenosti i u slučaju ekstrakapsularnog širenja (85-88).

Bolesnici u IV se smatraju inoperabilnim, izuzev u pojedinačnim slučajevima postojanja solitarnih moždanih metastaza i metastaza u nadbubrežnim žlezdama, kada je nakon prethodno sprovedene metastazektomije lečenja moguće nastaviti i torakotomijom i nekim od pomenutih vidova resekcije (88).

U ovom momentu postoji mnogo podataka koji govore u prilog opravdanosti primene adjuvantne HT bazirane na cisplatinским dubletima nakon hirurškog lečenja NSCLC u II i III stadijumu. Primena adjuvantne HT se ne preporučuje za stadijum I nakon hirurškog lečenja, izuzev u slučajevima postojanja pozitivnih margina, (R1 ili R2), kada treba razmotriti re-resekciju, RT sa ili bez HT (83,89,98).

Prema podacima meta analiza ne postoje indikacije za primenu postoperativne radioterapije (PORT - Postoperative Radiotherapy) kod kompletno reseciranih N0 i N1 bolesnika. Primena PORT-a bi bila opravdana kod inkompletno reseciranih bolesnika sa pozitivnim marginama, (R1 i/ili R2) kao i kod N2 bolesti (83,89-92).

## 8.2 Radioterapija

Radioterapija (RT) predstavlja važan modalitet lečenja za lokalnu kontrolu bolesti, ali se može koristiti i kao definitivni metod lečenja kod selektiranih bolesnika, a obezbeđuje i dobru palijaciju simptoma pogotovu kod inoperabilnih bolesnika. RT može da se koristi samostalno ili u kombinaciji sa hemioterapijom, (konkurentno ili sekvencijalno).

Radioterapija se može primeniti kao:

1. neoadjuvantna (indukciona), samostalna ili u kombinaciji sa hemioterapijom u cilju „down-staginga“,
2. primarna, samostalna (definitivna) kod bolesnika sa inoperabilnim ili neresektabilnim NSCLC,
3. palijativna, kod bolesnika sa nekurabilnim NSCLC i
4. adjuvantna, postoperativna kod bolesnika sa resektabilnim NSCLC (89).

CT-simulacija i trodimenzionalni sistem planiranja (3DTPS – Three-dimensional Radiation Treatment Planning System) obezbeđuju uslove za izvođenje 3D konformalne radioterapije (3DCRT – 3D Conformal Radiation Therapy), koja se danas rutinski koristi u kliničkoj praksi u cilju isporuke velike doze zračenja u ciljno tkivo sa maksimalnom poštedom okolnih zdravih tkiva i organa (89-90).

Uloga Stereotaktične ablativne radioterapije (SABR - Stereotactic Ablative Radiotherapy), se ogleda u isporuci precizne oligofrakcionisane radioterapije u ciljno tkivo. SABR je ustanovljena kao tehnološki inovativna terapija za rani stadijum NSCLC, a vremenom je prerasla u standardnu terapijsku opciju kod inoperabilnih bolesnika. U najnovijim trajalima se i dalje evaluira uloga SABR u operabilnim i graničnim slučajevima, komparirajući podatke sa podacima koji se odnose na operisane bolesnike (91).

Intenzitetom - modulirana radioterapija (IMRT - Intensity Modulated Radiation Therapy) je sofisticirana forma 3-dimenzionalnog planiranja i sprovođenja zračenja koja dozvoljava sprovođenje i isporuku RT u kompleksne targete unutar plućnog parenhima. IMRT obezbeđuje poštedu struktura koje okružuju target, sa konkavnim odnosno konveksnim površinama (92).

### **8.3 Hemioterapija**

Hemioterapija (HT) predstavlja integralni deo lečenja obolelih od NSCLC. Optimalni hemioterapijski režim nije definisan, ali je preporuka da se za tu svrhu koriste cisplatinski dubleti. Ona može biti primenjena samostalno ili u kombinaciji sa RT, sekvencijalno ili konkurantno. Prethodno je navedna opravdanost primene adjuvantne HT, dok primena konkurentne HT i RT predstavljaju preporuku za lečenje bolesnika sa lokalno uznapredovalim NSCLC sa dobrim PS zbog bolje stope 5-godišnjeg preživljavanja, ali je ovaj režim istovremeno praćen i većom učestalošću neželjenih događaja tokom i nakon sprovođenja lečenja (83,92).

Kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC odluku o daljem lečenju treba doneti u odnosu na histološki tip tumora, njegov molekularni profil, životnu dob, performans status (PS), i komorbiditete. Kod bolesnika sa dobrom PS, hemioterapijski dubleti sa platinom produžavaju preživljavanje, poboljšavaju kvalitet života i kontrolu simptoma (83).

Lečenje sa ne-platinskim dubletima treba razmotriti u slučajevima kontraindikacija za primenu platinskih preparata (93).

Uprkos napretku u primeni hemioterapije prve linije, 50-60% obolelih od NSCLC u stadijumu IIIB i IV nakon kompletiranja terapije prve linije razvije progresiju bolesti. Dostupnost novih lekova u drugoj liniji omogućava značajno poboljšanje u preživljavanju i kontroli simptoma bez značajnijeg narušavanja kvaliteta života, iako je stopa terapijskog odgovora u drugoj liniji lečenja manja od 10% (89,96).

Kod stadijuma IIIB i IV progresija bolesti se javlja prosečno 4-6 meseci nakon kompletiranja hemioterapije prve linije (97).

Za ne-skvamozni NSCLC bez prisutne EGFR mutacije, preporuka za terapiju druge linije je pemetreksed, dok se za skvamoznu histologiju preporučuje docetaxel. Oba ova leka su pokazala sličan terapijski odgovor, uz verifikovanu manju toksičnost kod pemetrekseda. Erlotinib se takođe preporučuje u drugoj liniji kod bolesnika sa adenokarcinomom, sa ili bez prethono poznatnog mutacionog statusa EGFR (89).

Zasnovano na rezultatima nekoliko studija, afatinib se takođe preporučuje kao terapija druge linije kod bolesnika sa prisutnom EGFR mutacijom koji su razvili progresiju nakon terapije prve linije (89).

**Tabela 12. NCCN preporuke za hemioterapijske režime u kombinaciji sa radioterapijom za NSCLC (89)**

<b>Konkurentni hemio i radioterapijski režimi</b>			
<b>Lek i doza</b>	<b>Dani aplikacije u ciklusu</b>	<b>Ponavljanje ciklusa na/dan</b>	<b>Preporučeni broj ciklusa</b>
Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> Etoposide 50 mg/m <sup>2</sup>	1, 8, 29 i 36 1-5 i 29-36	-	-
Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> Vinblastin 5 mg/m <sup>2</sup>	1 i 29 1 x nedeljno	-	-
Carboplatin AUC 5 Pametreksed 500 mg/m <sup>2</sup>	1 1	21	4*
Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> Pemetreksed 500 mg/m <sup>2</sup>	1 1	21	3*
<b>Sekvencijalni hemio i radioterapijski režimi</b>			
Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> Vinblastin 5 mg/m <sup>2</sup>	1 i 29 1, 8, 15, 22 i 29	-	Nastavak RT
Paclitaksel 200 mg/m <sup>2</sup> Karboplatin AUC 6	1 1	21	2 ciklusa + nastavak RT
<b>Konkurentni hemio i radioterapijski režimi sa nastavkom hemioterapije</b>			
Paclitaksel 45-50 mg/m <sup>2</sup> Karboplatin AUC 2	1 x nedeljno 1 x nedeljno	Konkurentno sa RT + 2 ciklusa Paclitaksel 200 mg/m <sup>2</sup> Karboplatin AUC 6	
Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> Etoposide 50 mg/m <sup>2</sup>	1, 8, 29 i 36 1-5 i 29-33	Konkurentno sa RT + 2 ciklusa Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> Etoposide 50 mg/m <sup>2</sup>	

\* Neskvamozna histologija

**Tabela 13. NCCN preporuke za neoadjuvantno i adjuvantno lečenje NSCLC (89)**

<b>Lek i doza</b>	<b>Dani aplikacije u ciklusu</b>	<b>Ponavaljnje ciklusa na/dana</b>	<b>Preporučeni broj ciklusa</b>
Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> Vinorelbin 25 mg/m <sup>2</sup>	1 i 8 1, 8, 15 i 22	28	4
Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> Vinorelbin 30 mg/m <sup>2</sup>	1 1, 8, 15 i 22	28	4
Cisplatin 75-80 mg/m <sup>2</sup> Vinorelbin 25-30 mg/m <sup>2</sup>	1 1 i 8	21	4
Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> Etoposide 100 mg/m <sup>2</sup>	1 1/3	28	4
Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> Vinblastine 4 mg/m <sup>2</sup>	1, 22, 43 i 64 1, 8, 15, 22 i 29	Potom, nakon 43. dana na 3 nedelje	4
Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> Gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup>	1 1 i 8	21	4
Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup>	1 1	21	4
Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup>	1 1	21	4*
<b>HT režim za bolesnike sa komorbiditetima i netolarantnim na cisplatin</b>			
Paclitaksel 200 mg/m <sup>2</sup>	1	21	-
Carboplatin AUC 6	1		

\*Za adenokarcinome, makrocelularne karcinome NSCLC NOS bez posebne histološke subtipizacije

Efikasnost terapije održavanja kod uznapredovalog NSCLC je i dalje kontroverzna. Osnovna korist koja se očekuje od ove vrste terapije je produženje PFS i OS (94,95).

Konsolidacija ili terapija održavanja može biti sprovedena aktivnim agensom iz indukcionog režima (continuation - maintenance) ili novim agensom (switch - maintenance) za sve veći broj pacijenata koji ostvare kontrolu bolesti posle standardne prve linije lečenja (89).

Više citostatskih lekova kao i lekova iz grupe bioloških agenasa je proučavano u ovom smislu, uključujući gemcitabin, pemetrexed, paklitaksel, erlotinib i gefitinib. Važni aspekti na koje je potrebno obratiti pažnju pri planiranju ove vrste lečenja jesu toksičnost, bezbedonosni profil, uticaj na kvalitet života i cena lečenja. Iako je u većini studija objavljena prihvatljiva toksičnost od ove vrste lečenja, u nekim od njih je navedena i

toksičnost gradusa 3 i 4. Terapija održavaja sa lekovima iz grupe TKI izgleda da ima manji profil toksičnosti u odnosu na terapiju sa citotoksičnim lekovima. Jako je malo podataka dostupno koji se odnose na „cost-effectiveness” analizu terapije održavanja, ali ovo pitanje svakako treba da bude razmotreno u svetlu ukupnog benefita ove vrste lečenja (94).

Na osnovu prethodno napisanog može se reći da su bolesnici koji su tokom lečenja hemioterapijom prve linije imali stabilnu bolest ili parcijalnu regresiju, kandidati za nastavak lečenja terapijom održavanja, uz prethodnu dobro procenu performans statusa, i svakako individualni pristup kod svakog pojedinačnog slučaja (95).

#### 8.4 Biološka terapija

Pristup u lečenju NSCLC inhibicijom pojedinih molekularnih puteva je dijametralno drugačiji od najčešće korišćenih citotoksičnih lekova. Dok hemioterapeutici deluju na sve ćelije u deobi, upotrebom ciljanih, „target“, lekova selektivno se deluje na maligne ćelije zbog ograničene distribucije prisutnih genetskih malformacija i mutacija u normalnim tkivima. Stoga, ovi lekovi imaju manji toksični potencijal u odnosu na neselektivne citotoksične lekove (89,99).

**Tabela 14. NCCN preporuke za ciljanu terapiju obolelih od NSCLC prema prisutnim genetskim mutacijama/alteracijama (89)**

Genetska alteracija	Ciljani biološki agens za NSCLC
EGFR mutacija	erlotinib, gefitinib, afatinib
ALK rearanžman	crizotinib
HER2 mutacija	trastuzumab, afatinib
BRAF mutacija	vemurafenib, dabrafenib
MET amplifikacija	crizotinib
ROS1 rearanžman	crizotinib
RET rearanžman	cabozantinib

(BRAF -raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, RET - rearranged during transfection")

## 9. NEŽELJENI EFEKTI HEMIOTERAPIJE

Prema definiciji, neželjeni efekat je svaki nenamerni i nepovoljan simptom (uključujući i abnormalne laboratorijske rezultate), znak ili bolest koji su prolazno udruženi sa medicinskim tretmanom ili procedurom. U odnosu na stepen poremećaja, svi neželjeni događaji se mogu podeliti na stepene tj. graduse.

- **Gradus 1** (lak poremećaj) se odnosi na asimptomatske ili bolesnike sa blagim simptomima, kod kojih je potrebno primeniti kliničku ili dijagnostičku opservaciju, a lečenje i intervencije obično nisu potrebni.
- **Gradus 2** (srednje težak poremećaj) se odnosi na poremećaje kod kojih su potrebne minimalne, lokalne ili neinvazivne intervencije, a bolesnici su sa ograničenim dnevnim aktivnostima.
- **Gradus 3** (težak poremećaj) se odnosi na težak, medicinski značajan, ali vitalno ne ugrožavajući poremećaj; potrebna je hospitalizacija ili čak prolongirana hospitalizacija, a moguć je i određen stepan invaliditeta.
- **Gradus 4** (težak poremećaj) je životno ugrožavajući poremećaj, kod kojeg su indikovane urgentne intervencije.
- **Gradus 5** se odnosi na smrt uzrokovanu neželjenim efektom (100).

Nuspojave hemioterapije se mogu klasifikovati prema različitim kriterijumima: prema vremenu nastanka u odnosu na primenu leka (neposredne, rane, odložene i kasne), prema mehanizmu delovanja citostatika, i prema organskim sistemima koji su dominantno oštećeni delovanjem citostatika. Ova poslednja navedena se i najčešće upotrebljava, i iz didaktičkih razloga može da se podeli u dve velike grupe: hematološka toksičnost (mijelotoksičnost) i ne-hematološka toksičnost (101).

### 9.1 Hemioterapijom indukovana hematološka toksičnost - mijelotoksičnost

Optimizacija doziranja i rasporedi aplikacije citostatika su poželjni ne samo u razvoju novih lekova, već i kod lekova koji se koriste u kliničkoj praksi. Važna komponenta u

optimizaciji terapije je uspostavljanje veze između postignute koncentracije leka u plazmi i mijelosupresije, odnosno limitirajuće doze primenjivanog leka. Iz tog razloga, važno je stavljanje modela *in vitro*, kojima se može objasniti i predvideti kako stepen tako i trajanje hematološke toksičnosti posle administracije različitih citostatika (102,105).

Većina hemioterapeutskih agenasa mogu da izazovu dozno zavisnu mijelosupresiju. Među ovim jedinjenjima najpoznatiji su: alkilirajući agensi, analozi piramidina, antraciklini, nitrozoureja, metotreksat, hidroksiurea, i mitomicin C. Akutna mijelosupresija se javlja ubrzo nakon sprovedene hemioterapije i predstavlja stanje koje zahteva ozbiljan tretman. Međutim, njeno lečenje je značajno poboljšano u poslednjih nekoliko godina upotrebom faktora rasta hematopoeze (HGFs - Hematopoietic Growth Factors), kao što su Granulocitni kolono stimulišući faktor (G-CSF - Granulocyte-colony Stimulating Factor), Granulocitno-makrofagni kolono stimulišući faktor (GM-CSF - Granulocyte/macrophage-colony Stimulating Factor) i eritropoetin (EPO - Erythropoetin). Ovi HGFs imaju mogućnost da stimulišu oporavak hematopoeze kosne srži, pre svega stimulacijom proliferacije i diferencijacije hematopoetskih progenitornih ćelija (HPC - Hematopoietic Progenitor Cells) (103,105).

Iako se mnogi pacijenti brzo oporave od akutne mijelosupresije nakon hemioterapije sa ili bez upotrebe HGFs, kod nekih ipak dolazi do razvoja dugoročnog oštećenja kosne srži što se manifestuje padom broja pluripotentnih ćelije hematopoeze (HSC - Hematopoietic Stem Cells), i umanjnjem sposobnosti za njihovu samo-obnovu. Pojava dugoročnog oštećenja kosne srži se češće sreće kod pacijenata koji su primali hemioterapiju baziranu na preparatima platine, busulfan, BIS - hloronitrozoureju i/ili zračenje celog tela, u odnosu na one koji su primali citozin arabinozid, 5-fluorouracil ili ciklofosfamid. Međutim, ponovljenom primenom nekih od ovih agenasa takođe se može izazvati značajno, dugoročno oštećenje kosne srži. Za razliku od akutne mijelosupresije, rezidualno oštećenje kosne srži je latentno. Pacijenti kod kojih postoji latentno oštećenje kosne srži obično imaju normalne vrednosti krvnih elemenata u perifernoj krvi u normalnim uslovima homeostaze i pored smanjenja rezervi HSC (104,105).

Rezidualno oštećenje kosne srži je najbolje definisano kao značajno smanjenje HSC rezervi usled nemogućnosti njihove samo-obnove. Ranije studije su pokazale da se ovo smanjenje, kod eksperimentalnih životinja, kretalo u opsegu od 15-30% u odnosu na



kontrolne grupe. Sledećim mehanizmima se može objasniti kako hemioterapeutici oštećuju kosnu srž i pogoršavaju samo-obnovu, funkciju i rezerve HSC: (1) kvantitativno smanjenje HSC zbog indukcije apoptoze ili ćelijske smrti; (2) kvalitativne promene replikacije HSC, i/ili (3) oštećenje stromalnih ćelija kosne srži koje učestvuju u samo-obnovi HSC (105,106).

Apoptoza je strogo regulisan i genetski kontrolisan proces, odnosno oblik ćelijske smrti. U koordinaciji sa proliferacijom i diferencijacijom ćelija, apoptoza doprinosi održavanju homeostaze hematopoeze regulišući veličinu loza hematopoeze. Disregulacija apoptoze u ćelijama hematopoeze može dovesti do različitih patoloških stanja. Posebno, neodgovarajuća, preterana i spontana apoptoza može dovesti do mijelosupresije i rezultirati mijelodisplazijom, trombocitopenijom, leukopenijom i limfopenijom (106).

Indukcija apoptoze ćelija hematopoeze, naročito u HPC kompartmanu, u velikoj meri je odgovorna za hemioterapijom indukovano akuto oštećenje kosne srži. Međutim, uloga apoptoze HSC u hemoterapijom indukovanom rezidualnom oštećenju kosne srži i dalje je kontroverzno. Prvo, HSC su mirujuće ćelije koje su otpornije na hemioterapijom indukovanu apoptozu nego HPC. Drugo, dokazano je da inkubacija HSC ukida hemioterapijom indukovanu apoptozu u HSC, ali samo neznatno slabi hemioterapijom indukovanu inhibiciju HSC, što može da ukazuje na činjenicu da je indukcija apoptoze HSC po sebi odgovorna za rezidualno oštećenje kosne srži. Iako stare ćelije ostaju metabolički aktivne, one gube sposobnost deobe i na taj način se smatraju nefunkcionalnim u reproduktivnom smislu. Pretpostavlja se da hemoterapijom uzrokovano rezidualno oštećenje kosne srži primarno nastaje indukcijom starenja HSC, što umanjuje njihovu replikacionu moć dovodeći do smanjenja njihovog ukupnog broja na nivou kosne srži (105,106).

Oštećenje strome kosne srži je takođe opservirano nakon izlaganja citotoksičnim agensima. Međutim, u poređenju sa HSC i HPC, stromalne ćelije su relativno otporne na delovanje hemioterapeutika. Na eksperimentalnim modelima je dokazano da transplantirane stromalne ćelije zdravih eksperimentalnih životinja nadomeštaju funkciju hematopoeze citotoksičnim agensima tretiranih eksperimentalnih životinja, dok obrnut

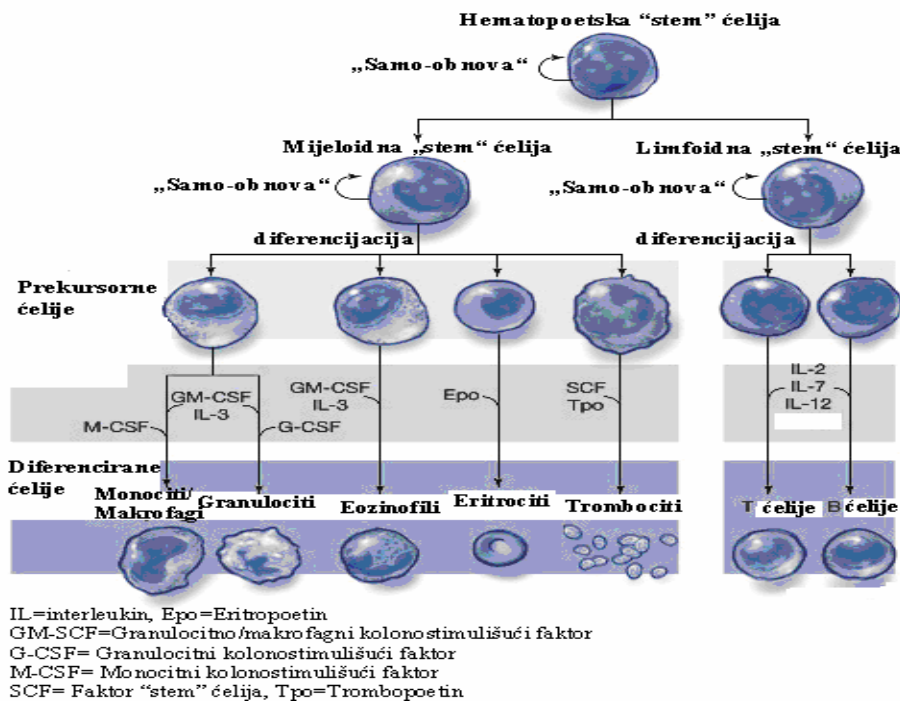
slučaj nije evidentiran. Slični rezultati su evidentirani i nakon izaganja zračnoj terapiji eksperimentalnih životinja. Stoga, ovakav nalaz ukazuje da je stromalno oštećenje kosne srži minorno u homeostazi hematopoeze nakon izlaganja iste citotoksičnim agensima (105,106).

Dva glavna puta su inkorporirana u indukciju, kako repliciranja tako i preranog starenja ćelija hematopoeze. To su: p53-p21Cip1/Vaf1 put koji dovodi do oštećenja DNK ili skraćenja telomera i p16Ink4a-RB put koji se aktivira Ras-Raf-MEK-Erk/p38 MAPK kaskadom. Aktivacija oba puta je u stanju da indukuje starenje ćelija hematopoeze. Međutim, postoje brojne ukrštene veze na više nivoa između ove dva komplikovana puta. Često, oba ova puta zajedno učestvuju u indukciji prevremenog starenja ćelija hematopoeze (105).

Ćelijski odgovori na primenu hemioterapije se ogledaju u nastanku apoptoze. U višećelijskim organizmima ovi odgovori deluju sinergistički, eliminišući oštećene ćelije i one koje imaju genetske predispozicije da postanu maligne. Međutim, ovi događaji moraju biti strogo kontrolisani kako bi obezbedili optimalno funkcionisanje organizma, u smislu eliminisanja ćelija sa visokim rizikom od nastanka malignih ćelija, uz očuvanje dovoljnog broja matičnih ćelija potrebnih za adekvatnu reparaciju tkiva i organa. Ovo je od posebnog značaja u održavanju homeostaze hematopoeze, jer neadekvatna i nepotpuna eliminacija oštećenih ćelija hematopoeze može da dovede do maligniteta, dok prekomerno uništavanje HPC i HSC može dovesti do akutne mijelosupresije. U tom smislu, p53 i p16Ink4a mogu biti "mač sa dve oštrice", jer u slučaju njihove disregulacije mogu nastati trajna oštećenja kosne srži (105-107).

Pretpostavlja se da ova konstitutivna aktivacija postepeno iscrpljuje tkiva u matičnim ćelijama, što dovodi do ubrzanog starenja. Isto tako, može se pretpostaviti da nemogućnost regulacije i zaustavljanja aktiviranog p53 i njegove nishodne regulacije može povećati osetljivost HSC na delovanje hemioterapeutika i na taj način indukovati ubrzano starenje i rezidualno oštećenje kosne srži. Slično tome, p16Ink4a-RB put funkcioniše kao alternativna mera zaštite koji inhibira tumorigenezu indukcijom apoptoze ćelija koje su "pogođene" citotoksičnim agensima. Međutim, ako je ovaj put preterano ili nepravilno aktiviran, to može dovesti do iscrpljivanja rezervi stem ćelija i njihovog preranog starenja (107).

## DIFERENCIJACIJA HEMATOPOETSКИH ĆELIJA



Shema 1. Diferencijacija hematopoetskih ćelija (107)

## 9.2 Hemioterapijom indukovana neutropenija

Ćelije granulocitne loze se stvaraju u kosnoj srži. Veličinu njihovog stvaranja regulišu određeni homeostazni mehanizmi. U kosnoj srži iz opredeljene, (unipotentne) ćelije za granulocitopoezu po dejstvom "granulocitopoeina" nastaje mijeloblast, čijim sazrevanjem i deobom nastaje promijelocit, i dalje mijelocit. Metamijelocit predstavlja sledeći, zreliji stadijum u razvoju granulocitne loze u kojem više nema deoba, nego samo sazrevanje ćelija, i brojučano ih u kosnoj srži ima više u odnosu na mijelocite. Razlikuju se tri vrste metamijelocita: neutrofilni, eozinofilni i bazofilni. Segmentiranjem nukleusa štapastih, nastaju segmentirani granulociti (108).

Citotoksična hemioterapija dovodi do očekivane depresije hematopoetskog sistema, i narušavanja funkcije odbrambenih mehanizama organizma domaćina. Neutropenija je jedna od najozbiljnijih hematoloških komplikacija citotoksične hemioterapije, i često ograničava planiranje daljeg lečenja hemioterapijom u vidu korekcije doze, a stepen i trajanje neutropenije determiniše i rizik od nastanka infekcije (108,109).

Neutropenija i/ili leukopenija indukovana citotoksičnom hemioterapijom je čest neželjeni događaj kod obolelih od malignih tumora. Uopšteno, preporučene doze za primenu citotoksičnih lekova su determinisane u fazi I kliničkih ispitivanja, međutim veličina uzorka u fazi I kliničkih ispitivanja nije dovoljno velika kako bi obuhvatila sve individualne razlike u metabolizmu lekova, te stoga i toksični profil može biti visoko varijabilan. Drugim rečima, determinisana standardna doza može biti niska doza kod pojedinih bolesnika sa bržim poluvremenom eliminacije leka. U prilog ovome, leukopenija ili neutropenija indukovane citotoksičnim lekovima su udružene sa boljim kliničkim odgovorom kod pojedinih vrsta malignih tumora (110).

Svi bolesnici koji se leče hemioterapijom poseduju rizik za razvoj neutropenije i njenih komplikacija, ali je teško predvideti koji bolesnici poseduju veći, a koji manji rizik za njen razvoj. Identifikacija faktora rizika za razvoj neutropenije može biti specifična u odnosu na bolesnike ili u odnosu na vrstu hemioterapije. Obzirom da su hemioterapijski režimi standardizovani u odnosu na vrstu tumora, karakteristike samih bolesnika imaju ulogu riziko faktora, a to su: tip tumora, stadijum bolesti, komorbiditeti, performans status i starost (111,112).

Pregledom 18 objavljenih riziko modela koji su razvijeni za procenu rizika od neutropenije, Lyman je sa saradnicima opisao dva najsveobuhvatnija i to su: Tip 1 u kojem postoji predikcija teške neutropenije ili febrilne neutropenije (FN – Febrile Neutropenia), kao i potreba za smanjivanjem doze hemioterapeutika, i Tip 2 u kojem postoji mogućnost nastanka teške bakterijemije. Faktori koji su validizovani u oba ova modela su starost, performans status, doza citostatika kao i nivo serumske laktat dehidrogenaze (LDH) (112).

Od svih napred navedenih riziko faktora najviše je proučavana životna dob, uz konstataciju da kod starijih bolesnika postoji češća učestalost hospitalizacija zbog FN, kao i potreba za korekcijom doza hemioterapeutika (113,114).

U tom smislu NCCN i preporučuje da se kod starijih bolesnika (>70 godina) u profilaktičke svrhe koristi kolonostimulišući faktor u cilju smanjenja učestalosti mijelosupresije (115).

Pored toga, preporučuje se i prepoznavanje starije životne dobi kao “posebne populacije” na koju se odnose i ASCO preporuke, prema kojima je potrebno sprovesti primarnu profilaksu sa faktorima rasta u toku lečenja hemioterapijom (116,117).

Drugi riziko faktor specifičan za bolesnike, a za nastanak kasnije neutropenije je i prethodna reakcija bolesnika na primenjenu hemioterapiju. Rezultati studija su pokazali da prediktivna vrednost nadir-a leukocita nakon prvog ciklusa hemioterapije ima značaj za procenu nastanka neutropenije nakon narednih ciklusa hemioterapije. Ovakav pristup u određivanju rizika kod bolesnika može biti koristan za procenu rizika naročito kod hemioterapijskih protokola za koje se zna da imaju malu mijelotoksičnost. Kod mnogih hemioterapijskih režima neutropenijske komplikacije se javljaju u prvim ciklusima. Rezultati najnovijih studija su upravo i pokazali da se 65% hospitalizacija zbog FN dešava tokom prvih ciklusa hemioterapije. Iz tog razloga, neophodno je prepoznavanje bolesnika sa većim rizikom kako bi se na vreme mogle preduzeti sve mere lečenja pre nego što se komplikacije razviju (118,119).

### **9.3 Hemioterapijom indukovana anemija**

U kosnoj srži odraslih osoba iz opredeljene, unipotentne matične ćelije pod dejstvom EPO stvara se proeritroblast ili pronormoblast, prva morfološki karakteristična matična ćelija crvene krvne loze, čijom daljom deobom nastaje bazofilni ili rani normoblast. Deobom bazofilnog normoblasta stvara se polihromatofilni ili intermedijerni normoblast u čijoj citoplazmi postaje vidljivo i stvaranje hemoglobina. Daljom deobom polihromatofilnog normoblasta nastaje acidofilni normoblast koji sadrži već oko 80% hemoglobina zrelog eritrocita. Izbacivanjem metabolički neaktivnog jedra, acidofilni normoblast, odnosno zreli normoblast postaje retikulocit, najmlađa ćelija bez jedra u eritrocitnoj lozi. Sazrevanjem retikulocita konačno nastaju zreli eritrociti. Prosečno je potrebno oko 5 dana da se iz proeritroblasta stvore retikulociti, i još oko dva dana za sazrevanje retikulocita i stvaranje eritrocita (120).

Anemija je pristuna kod 30-90% obolelih od malignih bolesti i multifaktorijalno je uslovljena, a prema rezultatima ECAS studije (ECAS - European Cancer Anaemia

Survey) koja je sprovedena u 24 države, anemija je bila verifikovana kod 83% bolesnika koji su primali hemioterapiju. Tri najčešća patofiziološka mehanizma koji se sreću, a koji dovode do anemije su: smanjena produkcija funkcionalnih eritrocita, povećana destrukcija istih i/ili gubitak krvi. Kod obolelih od karcinoma bronha nju uzrokuju sledeći faktori: mijelosupresivna terapija i RT, infiltracija kosne srži tumorskim ćelijama, relativni deficit EPO, neadekvatna funkcija kosne srži, funkcionalni deficit gvožđa, nutritivni deficit, krvarenja (hemoptizije i hemoptoje), hemoliza, delovanje citokina i drugi faktori. Njenoj težini mogu da doprinesu i prisutni komorbiditeti uz nutritivni deficit. Anemija često dovodi do pogoršanja simptoma kao što su slabost, malaksalost i dispneja, ali dovodi i do narušavanja kvaliteta života i PS obolelih od malignih bolesti. Značaj joj se ogleda u uticaju na ishod lečenja, dok je hemioterapijom indukovana anemija (CIA – Chemotherapy-induced Anemia) često potcenjena i ne lečena na odgovarajući način (120-122).

Prema ECAS podacima kod 53% bolesnika nije primenjen nikakav tretman za postojeću anemiju. U cilju prevencije nastanka komplikacija kod CIA neophodno je identifikovanje bolesnika sa visokim rizikom za nastanak CIA i započinjanjem lečenja što je pre moguće (120).

Maligna bolest sa svoje strane može dovesti do pogoršanja već prisutne anemije na različite načine uključujući infiltraciju kosne srži malignim ćelijama, produkcijom citokina koji mogu uticati na skraćen životni vek eritrocita uz povećanu sekvestraciju gvožđa. Dodatni indirektni mehanizmi, uključujući nutritivnu deficijenciju zbog gubitka apetita, imunološki posredovanu hemolizu kao i izmenama u koagulacionom sistemu, mogu pogoršati već postojeću anemiju. Hemioterapeutici indukuju anemiju direktnim delovanjem na prekursor hematopoeze u kosnoj srži, dok se primenom nefrotoksičnih citotoksičnih agenasa smanjuje produkcija endogenog EPO. U mnogim studijama oboleli od karcinoma bronha su identifikovani kao rizična grupa sa visokom incidencijom CIA. Hemioterapijski protokoli bazirani na preparatima platine su dobro poznati izazivači anemije kombinovanim mehanizmom, mijelotoksičnim i nefrotoksičnim efektom (123,124).

#### 9.4 Hemioterapijom indukovana trombocitopenija

Trombociti, kao najmanje ćelije periferne krvi, nastaju rasparčavanjem citoplazme megakariocita, najveće ćelije kosne srži ili pak prskanjem njegove membrane čime se stvara mogućnost za oslobađanje trombocita i njihov ulazak u sinusoidne kosne srži i dalje u perifernu krv. Prva ćelija trombocitne loze nastaje u kosnoj srži iz pluripotentne matične ćelije, verovatno preko opredeljene matične ćelije za razvoj trombocitne loze, i naziva se megakarioblast. Sazrevanjem megakarioblasta stvara se promegakariocit ili bazofilni megakariocit. Daljim sazrevanjem, deobom jedra koja nije praćena i deobom citoplazme stvara se zreli megakariocit, najveća ćelija kosne srži, čijom fragmentacijom nastaju trombociti. Za sazrevanje i stvaranje zrelog megakariocita iz pluripotentne matične ćelije kosne srži potrebno je između 5 i 10 dana. Kao i kod drugih progenitornih hematopoetskih ćelija i razvoj megakariocita je uslovljen delovanjem različitih citokina i faktora rasta kroz različite kaskadne mehanizme (125).

Trombopoetin (TPO – Thrombopoietin), primarni regulator trombopoetaze, dovodi do promocije megakariocita diferencijacijom od hematopoetske pluripotentne ćelije, udruženim delovanjem sa citokinima, uključujući interleukin 3, 6 i 11. Uslovi mikrosredine doprinose ovim procesima, i interakcija između megakariocita i strome kosne srži je od kritičnog značaja za njihovu produkciju. Unutar kosne srži, Stromalni faktor 1-alpha (SDF-1 alpha - Stromal-derived Factor 1alpha) i Faktor rasta fibroblasta (FGF-4 - Fibroblast Growth Factor), dovode do promocije i migracije megakariocita u vaskularnu zonu, gde se megakariociti adheriraju za sinusoidne kosne srži. Ovde, interakcija sa specifičnim endotelnim ćelijama kosne srži doprinosi sazrevanju ćelija, remodelovanju i endomitozi. Jednom, kada megakariociti poprime “protrombocitni” oblik počinje njihova fragmentacija i otpuštanje zrelih trombocita u perifernu cirkulaciju. Hemioterapija dovodi do deplecije pluripotentnih i opredeljenih matičnih ćelija za razvoj trombocitne loze, ali i do redukcije ćelija strome kosne srži, što vodi smanjenom broju cirkulišućih trombocita (127,128).

Hemioterapijom indukovana trombocitopenija (CIT - Chemotherapy-induced Thrombocytopenia) je česta hematološka komplikacija koja prati mijelosupresivnu

terapiju. CIT predstavlja veliki klinički problem, i prema procenama ona se javlja kod oko 300.000 bolesnika u svetu godišnje. Teška ili perzistentna CIT ne samo što može da uzrokuje spontane hemoragije, već dovodi i do potrebe za odlaganjem hemioterapije i redukcije doza. Transfuzija koncentrovanim trombocitima i dalje ostaje osnovi način lečenja teške i simptomatske CIT, iako tačno određivanje vremena kada treba započeti sa transfuzijom ostaje kontraverzno. Skoro, trombocitni faktori rasta su proučavani kao terapijska opcija za lečenje CIT, ali i u profilaktičke svrhe (125,126).

CIT predstavlja stanje sa povećanim rizikom od nasatanka hemoragijskog sindroma, i verovatnoća njegovog nastanka je u direktnoj korelaciji sa gradusom trombocitopenije i dužinom njenog trajanja. Sa padom vrednosti trombocita ispod  $20-50 \times 10^9/L$ ,  $10-20 \times 10^9/L$ , i  $<10 \times 10^9/L$  učestalost životno-ugrožavajućeg hemoragijskog sindroma se strmo povećava, što je udruženo sa povećanim mortalitetom, troškovima lečenja, ali i sa smanjenim učinkom hemioterapije (126,127).

Prema obimnim podacima Multinacionalnog udruženja za potpurnu negu kod kancera (MASCC - Multinational Association of Supportive Care in Cancer) u okviru prospektivnog istraživanja na 2842 bolesnika objavljeno je da vrednost trombocita  $<75 \times 10^9/L$  predstavlja riziko faktor za nastanak hemoragijskog sindroma u okviru CIT. Značajni drugi riziko faktori u istom istraživanju pre započinjanja lečenja hemioterapijom za nasatanak CIT su bili: vrsta maligniteta i hemioterapije, prethodno lečenje hemioterapijom i hirurške intervencije, životna dob, dijabetes, inicijalno niske vrednosti trombocita, niska vrednost hematokrita i povišena vrednost alkalne fosfataze. Dokazano je da je značajan riziko faktor ukoliko je već i nakon sprovedenog prvog ciklusa hemioterapije došlo do razvoja trombocitopenije i anemije bilo kog gradusa i teške odnosno FN. Granična vrednost  $\geq 25\%$  rizika za trombocite  $<75 \times 10^9/L$  je korišćena za podelu bolesnika na grupe sa niskim i visokim rizikom, i sa prosečnim rizicima pada trombocita  $<75 \times 10^9/L$  od 8% i 73%. Kada je validacija ovog modela završena, započeta je njegova implementacija kao modela predikcije za sprovođenje hemioterapije (125,127-9).



### 9.5 Prognostički značaj mijelotoksičnosti

Iako hemioterapijski protokoli bazirani na preparatima platine ostvaruju najveću efektivnost kod bolesnika sa uznapredovalim NSCLC toksičnost koja je prati predstavlja najveći problem sa kojim se susrećemo, sa značajnim varijacijama i kod bolesnika koji su primili isti hemioterapijski protokol. U dosadašnjem proučavanju utrošen je veliki napor u identifikaciji faktora koji utiču na razvoj mijelosupresije različitog stepena, ali efekat njihove udružene interakcije i dalje ostaje nepoptuno jasan kod obolelih od NSCLC (130-132).

Osim toga, toksičnost uzrokovana lečenjem značajno utiče i na kvalitet života obolelih. Ali uprkos ovim činjenicama, veliki broj studija je pokazao da je upravo odsustvo mijelotoksičnosti tokom hemioterapije udruženo sa lošijim ishodom lečenja kod različitih malignih bolesti, uključujući i maligne tumore pluća. Iz tog razloga je i predloženo da se hematološka toksičnost koristi kao mera biološke aktivnosti citotoksičnih lekova (131).

Prognostički značaj jatrogeno izazvane mijelosupresije evaluiran je i proučavan u velikom broju studija. U analizi tri randomizovana trajala Di Maia i sar. proučavan je uticaj neutropenije na preživljavanje bolesnika sa NSCLC u IIIB i IV stadijumu oboljenja, i u zaključku se napominje da je prisustvo, ali ne i težina hemioterapijom izazvane neutropenije značajan prognostički faktor u preživljavanju bolesnika (133-134).

Takođe, rezultati analize Mandrekar-a i sar. pokazuju da je tumorom uzrokovana leukocitoza negativan prognostički faktor, za razliku od hemioterapijom uzrokovane neutropenije za koju je dokazano da je značajan prognostički faktor. Slični rezultati dobijeni su i u analzi Pallis-a i sar, koji su potvrdili hipotezu da je odsustvo neutropenije samo pokazatelj slabog biološkog odgovora lečenja tumora, verovatno zbog subdoziranja citotoksičnim lekovima (135-136).

Povezanost između anemije, progresije tumora i ishoda lečenja maligne bolesti je kompleksna i često ostaje nerazjašnjena, pri čemu prediktivni značaj za ishod lečenja ima početna vrednost hemoglobina pre započinjanja lečenja hemioterapeuticima. Po jednoj hipotezi anemija doprinosi lokalnoj hipoksemiji te na taj način menja gensku ekspresiju tumorskih ćelija što može uticati na uspostavu tumorsku progresiju, ali istovremeno i na razrastanost tumora na hemioterapeutik. Slično ovoj tvrdnji, smatra se da je anemija

značajan nezavisni prognostički faktor za odgovor na primenjenu terapiju i preživljavanje bolesnika, ali je istovremeno udružena i sa kvalitetom života obolelih od malignih bolesti (131,132).

U mnogim studijama dokazano je Cox regresionim modelom da je trombocitoza nezavisni prognostički faktor udružen sa lošijim preživljavanjem u komparaciji sa bolesnicima bez trombocitoze, dok uloga hemioterapijom indukovane trombocitopenije i dalje ostaje nedovoljno poznata, i svakako da će predstavljati važno polje narednih istraživanja (137).

Rezultati prethodno navedenih istraživanja o uticaju mijelotoksičnosti u toku hemioterapije, naročito leukopenije i neutropenije, na preživljavanje bolesnika sa NSCLC i dalje predstavljaju nedovoljno istraženu i proučavanu oblast. Identifikacija novih prognostičkih faktora kao i njihova implementacija u svakodnevnom kliničkom radu zauzima značajno mesto kako u individualnoj prognozi tako i u odabiru tretmana za svakog bolesnika ponaosob, te bi i rezultati ovog istraživanja trebali da doprinesu povećanju ukupnog znanja o ovoj problematici sa ciljem identifikacije novih prognostičkih faktora kod obolelih od NSCLC.

## **10. CILJEVI, HIPOTEZE I METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA**

### **10.1 Ciljevi istraživanja:**

1. Utvrditi uticaj leukopenije, anemije i trombocitopenije kao prognostičkih faktora na preživljavanje bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha.
2. Utvrditi učestalost hematološke toksičnosti lečenih hemioterapijskim protokolima cisplatin/vepezid i gemcitabin/cisplatin
3. Utvrditi razlike u preživljavanju bolesnika lečenih hemioterapijskim protokolima cisplatin/vepezid i gemcitabin/cisplatin

### **10.2 Hipoteze istraživanja:**

1. Bolesnici sa leukopenijom, anemijom i trombocitopenijom tokom lečenja imaju duže preživljavanje u odnosu na bolesnike koji ne razviju leukopeniju, anemiju i trombocitopeniju tokom lečenja.
2. Ne postoje razlike u učestalosti hematološke toksičnosti lečenih hemioterapijskim protokolima cisplatin/vepezid i gemcitabin/cisplatin.
3. Ne postoje značajne razlike u preživljavanju bolesnika lečenih hemioterapijskim protokolom cisplatin/vepezid u odnosu na lečene protokolom gemcitabin/cisplatin.

### **10.3 Metodologija istraživanja, konstrukcija i način izbora uzorka:**

Studija je bila nerandomizirana, delom retrospektivna, delom prospektivna. Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 200 bolesnika kod kojih je tokom 2008. i 2009. godine u Institutu za plućne bolesti Vojvodine godine citološki i/ili histološki dijagnostikovani NSCLC kliničkog stajuma III i IV, a njihovo praćenje u prospektivnom periodu je bilo tokom 2010.-2011. godine.

Kriterijumi za uključenje u studiju su bili:

- oba pola starosti više od 18 godina,
- citološki i/ili histološki dijagnostikovani NSCLC
- klinički stadijumi III i IV
- performans status (PS) procenjen ECOG skalom  $\leq 2$  (prilog 2)
- konzervativni način lečenja hemioterapijom po protokolima: cisplatin/etoposid i gemcitabin/cisplatin

Kriterijumi za isključenje iz studije su bili:

- inkompletno lečenje (manje od 4 ciklusa hemioterapije)
- progresija bolesti tokom hemioterapije

U uzorku su bili analizirani:

- demografski podaci (pol, starost)
- pušački status
- stadijum bolesti (prilog 1)
- za IV stadijum bolesti, broj i lokacija metastatskih mesta
- performans status
- patohistološki tip karcinoma bronha
- način postavljanja dijagnoze
- početne vrednosti paramtera krvne slike (leukociti, trombociti i hemoglobin)
- učestalost hematološke toksičnosti po ciklusima hemioterapije (prilog 3)
- procena terapijskog odgovora (prilog 4)

Uzorak je bio podeljen u dva dela, (grupu A je činilo 100 bolesnika i grupu B je činilo 100 bolesnika), pri čemu je svaki deo imao podgrupu u kojoj je došlo do hematološke toksičnosti (50 bolesnika) i kontrolnu grupu bez hematološke toksičnosti (50 bolesnika).

Lečenje hemioterapijom je bilo vršeno u skladu sa NCCN preporukama za nemikrocelularni karcinom bronha (prilog 5).

Grupu A su činili bolesnici lečeni hemioterapijskim protokolom cisplatin/vepezid, a grupu B bolesnici lečeni po protokolu gemcitabin/cisplatin. Standardno su aplikovana četiri hemioterapijska protokola. Kontrolne grupe su činili bolesnici kod kojih tokom lečenja nije došlo do razvoja hematološke toksičnosti, a ispitivane grupe bolesnici kod kojih je tokom lečenja došlo do razvoja hematološke toksičnosti utvrđene prema CTCAE kriterijumima, i to gradusi 1-2 kao laka hematološka toksičnost i gradusi 3-4 kao teška hematološka toksičnost koja je verifikovana nedeljnim laboratorijskim kontrolama.

Prognostični faktori su bili izračunati i analizirani u obe grupe (grupe A i B). Analizirani su sledeći faktori:

- godište ( $\leq 65$  godina vs.  $\geq 65$  godina)
- pol: muški pol vs. ženski pol
- ECOG PS: 0 vs. 1-2
- Histološki tip: Adenokarcinom vs. Skvamozni karcinom
- Stadijum bolesti: IIIA vs. IV i IIIB vs. IV
- Apsolutni broj leukocita: N vs. leukopenija (neutropenija) i N vs. leukocitoza
- Vrednost hemoglobina: N vs. anemija
- Apsolutni broj trombocita: N vs. trombocitopenija i N vs. trombocitoza

Kumulativna preživljavanja su računata u obe grupe (grupa A i grupa B). U svakoj od navedenih grupa komparirane su vrednosti grupa sa i bez hematološke toksičnosti. Kumulativna preživljavanja su računata od postavljanja dijagnoze pa do nastupanja smrtnog ishoda odn. poslednje vizite u dvogodišnjem praćenju bolesnika. Kumulativna preživljavanja su izračunata za svaku hematološku toksičnost u odnosu na gradus:

- gradus 0 leukopenija vs. gradus 1-2 leukopenija
- gradus 0 leukopenija vs. gradus 3-4 leukopenija
- gradus 0 anemija vs. gradus 1-2 anemija
- gradus 0 anemija vs. gradus 3-4 anemija
- gradus 0 trombocitopenija vs. gradus 1-2 trombocitopenija i
- gradus 0 trombocitopenija vs. gradus 3-4 trombocitopenija

Kumulativna preživljavanja su izračunata i prikazana za isti gradus hematološke toksičnosti za sve analizirane hematološke parametre između grupe A i grupe B da se utvrdi postoje li razlike u preživljavanju bolesnika lečenih različitim hemioterapijskim protokolima

- grupa A gradus 0 vs. grupa B gradus 0
- grupa A gradus 1-2 vs. grupa B gradus 1-2
- grupa A gradus 3-4 vs. grupa B gradus 3-4

#### **10.4 Statistička obrada podataka**

Prikupljeni podaci su uneti u kompjutersku bazu podataka na PC računarima, a za obradu podataka je korišćen program SPSS for Windows Version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Za analizu dobijenih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode kao i apsolutne frekvencije i procenti. Značajnost razlika je testirana parametarskim i neparametarskim testovima (T-test,  $\chi^2$  test), sa vrednostima  $p < 0.05$  i  $p < 0.01$  označenim kao značajnim odnosno statistički veoma značajnim.

Statistička analiza je urađena u obe grupe u ispitivanom uzorku sa određivanjem statističke značajnosti u odnosu na: pol, godine starosti, histološki tip, ECOG performans status, TNM stadijum bolesti, i početne vrednosti parametara krvne slike (leukociti, hemoglobin, trombociti) pre započinjanja lečenja hemioterapijom.

Univarijantnom analizom je urađena identifikacija prognostičkih faktora za preživljavanje bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha, a multivarijantnom analizom je posmatran zajednički uticaj svih parametara koji su imali statistički značajan uticaj na preživljavanje u univarijantnoj analizi.

Kumulativna preživljavanja su prikazana Kaplan-Meier-ovim krivama. Ukupno preživljavanje je računato od dana postavljanja dijagnoze pa do nastupanja letalnog ishoda ili poslednje vizite/pregleda.

## 11. REZULTATI

Rezultati su u radu prikazani tekstualno, tabelarno i grafički.

U prvom delu su prikazani rezultati koji se odnose na: demografske podatke, pušački status, stadijume bolesti, performans status, histološki tip tumora, način postavljanja dijagnoze, početne vrednosti parametara krvne slike, učestalost hematološke toksičnosti po ciklusima hemioterapije i procenu terapijskog odgovora.

**Tabela 15. Struktura u uzorku po polu**

		grupa		Ukupno
		A	B	
muški	n	72	80	152
	%	72.0%	80.0%	76.0%
ženski	n	28	20	48
	%	28.0%	20.0%	24.0%
Ukupno	n	100	100	200
	%	100.0%	100.0%	100.0%

U uzorku je analizirano ukupno 200 bolesnika, od čega je 152(76%) bilo muškog i 48 (24%) ženskog pola.

U odnosu na starosnu dob, najmlađa osoba je imala 30, najstarija 80 godina, a prosečna starost je izosila 61.4 godine.

Nije bilo statsitički značajne razlike između posmatranih grupa u odnosu na pol kao ni u odnosu na starosnu dob (Fisher test,  $p>0.05$ ).

U odnosu na naviku pušenja, najzastupljeniji su bili sadašnji pušači sa 53% odnosno njih 106, potom slede bivši pušači 65(32.5%), a najmanje je bilo nepušača 29(14.5%).

Nije bili statistički značajne razlike u navikama pušenja cigareta između posmatranih grupa ( $\chi^2=2.309$ ,  $p>0.05$ ), iako je aktuelnih pušača bilo statistički više u odnosu na nepušače i bivše pušače u obe grupe (Fisher test,  $p<0.01$ ).



**Tabela 16. Zastupljenost u uzorku u odnosu na stadijume bolesti**

		grupa		Ukupno
		A	B	
<b>IIIA</b>	n	11	12	23
	%	11.0%	12.0%	11.5%
<b>IIIB</b>	n	30	46	76
	%	30.0%	46.0%	38.0%
<b>IV</b>	n	59	42	101
	%	59.0%	42.0%	50.5%
<b>Ukupno</b>	n	100	100	200
	%	100.0%	100.0%	100.0%

U odnosu na stadijume bolesti, u uzorku su bili najzastupljeniji bolesnici u IV stadijumu, njih 101(50.5%), potom slede bolesnici u IIIB stadijumu 76(38%), a najmanje je bilo bolesnika u IIIA stadijumu 23(11.5%).

Bolesnici u IV stadijumu bolesti su bili statistički značajno više zastupljeni u odnosu na bolesnike u IIIA i IIIB stadijumima (Fisher test,  $p < 0.01$ ).

U grupi bolesnika u IV stadijumu bolesti, kod najvećeg broja bolesnika metastaze su bile locirane u jednom organu, kod njih 76(75.2%), potom slede bolesnici sa dve lokacije metastaza 22(21.8%), a najređi su bili slučajevi sa tri metastatske lokacije, i četiri ili više lokacija, 1(1%) odnosno 2(2%).

Prema lokaciji, najčešće mesto metastaza su bila pluća 43(43.1%), nešto ređe jetra 19 (18.6%) i kosti 12(11.8%), podjednako učestalo nadbubrezi i mozak sa 9(8.8%), a najređe pleura 7(6.9%) i druge lokalizacije.

**Tabela 17. Performans status (PS) bolesnika po ECOG-u**

		grupa		Ukupno
		A	B	
<b>0</b>	n	30	25	55
	%	30.0%	25.0%	27.5%
<b>1</b>	n	62	70	132
	%	62.0%	70.0%	66.0%
<b>2</b>	n	8	5	13
	%	8.0%	5.0%	6.5%
<b>Ukupno</b>	n	100	100	200
	%	100.0%	100.0%	100.0%

U odnosu na procenu performans statusa bolesnika, najviše ih je imalo PS „1“ i to 132(66%), nešto ređe PS „0“ 55(27.5%), a najređe PS „2“, 13(6.5%).

ECOG performans status 0 i 1 su bili statistički značajno više zastupljeni u odnosu na ECOG 2 (Fisher test,  $p < 0.01$ ).

**Tabela 18. Patohistološki tip karcinoma**

		grupa		Ukupno
		A	B	
<b>Adenokarcinom</b>	n	39	64	103
	%	39%	64%	51.5%
<b>Skvamozni karcinom</b>	n	50	30	80
	%	50%	30%	40%
<b>Makrocelularni i neklasifikovani</b>	n	11	6	17
	%	11%	6%	8.5%
<b>Ukupno</b>	n	100	100	200
	%	100%	100%	100%

Najčešći patohistološki tip karcinoma u uzorku je bio Adenokarcinom sa 51.5%, odnosno bio je dijagnostikovao kod 103 bolesnika, zatim sledi skvamozni karcinom 80(40%), a najređi su bili neklasifikovani nemikrocelularni karcinomi 12(6%) i makrocelularni karcinomi 5(2.5%).

U grupi B je bilo statistički značajno više Adenokarcinoma u odnosu na grupu A (Fisher test,  $p < 0.01$ ).

**Tabela 19. Učestalost histoloških tipova karcinoma prema polu**

		Pol		Ukupno
		muški	ženski	
<b>Adenokarcinom</b>	n	74	29	103
	%	48.7%	60.4%	51.5%
<b>Skvamozni karcinom</b>	n	67	13	80
	%	44.1%	27.1%	40.0%
<b>Makrocelularni i neklasifikovani</b>	n	11	6	17
	%	7.2%	12.5%	8.5%
<b>Ukupno</b>	n	152	48	200
	%	100.0%	100,0%	100.0%

I kod osoba muškog i ženskog pola najučestaliji histološki tip je bio adenokarcinom, 74(48.7%), odnosno 29(60.4%), nešto ređe skvamozni karcinom, 67(44.1%) odnosno 13(27.1%), a najređe zastupljeni su bili makrocelularni i neklasifikovani nemikrocelularni karcinomi, 11(7.2%) odnosno 6(12.5%).

Nije postojala statistički značajna razlika u učestalosti histoloških tipova u odnosu na pol ( $\chi^2=4.798$ ,  $p>0.05$ ).

Adenokarcinom je bio najučestaliji histološki tip kako kod sadašnjih pušača i bivših pušača tako i kod nepušača i bio je prisutan kod 57(53.8%), odnosno 31(47.7%) i 15(51.7%).

Nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlika u učestalosti histoloških tipova u odnosu na pušački status ( $\chi^2=2.113$ ,  $p>0.05$ ).

Najčešći način postavljanja dijagnoze NSCLC je bila bronhoskopija 117(58.5%), nešto ređe transtorakalna iglena punkcija 44(22%), a zatim slede punkcija ili biopsija perifene limfne žlezde 17(8.5%), podjednako učestalo hirurške metode i citološki pregledi pleuralnog punktata 8(4%) i druge metode sa 3%.

**Tabela 20. Početne vrednosti parametara krvne slike pre započinjanja lečenja hemioterapijom u grupama A i B**

Početni parametri krvne slike			grupa		Ukupno
			A	B	
<b>hemoglobin</b>	normalne vrednosti	n	64	74	138
		%	64.0%	74.0%	69.0%
	snižene vrednosti	n	36	26	62
		%	36.0%	26.0%	31.0%
<b>leukociti</b>	normalne vrednosti	n	45	69	114
		%	45.0%	69.0%	57.0%
	povišene vrednosti	n	55	31	86
		%	55.0%	31.0%	43.0%
<b>trombociti</b>	normalne vrednosti	n	63	68	131
		%	63.0%	68.0%	65.5%
	povišene vrednosti	n	37	32	69
		%	37.0%	32.0%	34.5%

Kada je reč o početnim vrednostima hemoglobina u grupama A i B, uredne vrednosti je imalo 64(64%), odnosno B 74(74%) bolesnika, dok je snižene vrednosti, (gradus 1), imalo u grupi A 36(36%) i u grupi B 26(26%) bolesnika. Ovi podaci ukazuju da nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na početne vrednosti hemoglobina između grupa A i B (Fisher test,  $p > 0.05$ ).

Utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika između sniženih početnih vrednosti hemoglobina i nastanka anemija, svih gradusa (2, 3-4), tokom lečenja hemioterapijom, u obe grupe ispitanika ( $p = 0.155$ ;  $p = 0.123$ ;  $p > 0.05$  za grupu A i  $p = 0.103$ ;  $p = 0.308$ ;  $p > 0.05$  za grupu B).

Kada je reč o početnim vrednostima leukocita vidi se da je uredne vrednosti imalo u grupi A 45(45%), i u grupi B 69(69%) bolesnika, dok je povišene vrednosti u grupi A imalo 55(55%) i u grupi B 31(31%) bolesnika. Ovi podaci ukazuju da je postojala statistički značajna razlika u odnosu na početne vrednosti leukocita između grupa A i B (Fisher test,  $p < 0.01$ ).

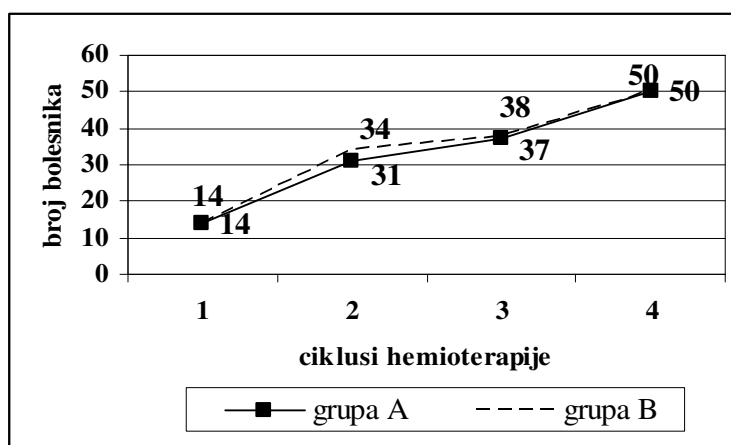
Utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika između povišenih početnih vrednosti leukocita i nastanka leukopenije svih gradusa (1-2 i 3-4), tokom lečenja

hemioterapijom, u obe grupe ispitanika ( $p=0.203$ ;  $p=0.053$ ;  $p>0.05$  za grupu A i  $p=0.002$ ;  $p=0.983$ ;  $p>0.05$  za grupu B).

U odnosu na početne vrednosti trombocita uredne vrednosti je imalo u grupi A 63(63%), i u grupi B 68(68%) bolesnika, dok je povišene vrednosti imalo u grupi A 37(37%) i u grupi B 32(32%) bolesnika. Ovi podaci ukazuju da nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na početne vrednosti trombocita između grupa A i B (Fisher test,  $p>0.05$ ).

Utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika između povišenih početnih vrednosti trombocita i nastanka trombocitopenije svih gradusa (1-2 i 3-4), tokom lečenja hemioterapijom, u obe grupe ispitanika ( $p=0,082$ ;  $p=0,416$ ;  $p>0,05$  za grupu A i  $p=0,058$ ;  $p=0,564$ ;  $p>0,05$ ).

Naredni podaci se odnose na verifikaciju hematološke toksičnosti nakon aplikovane hemioterapije, posebno u grupama A i B, nakon svakog sprovedenog ciklusa hemioterapije. Kao što je navedeno u metodologiji disertacije, grupe A i B su podeljene na dve podgrupe, (svaka po 50 bolesnika), pri čemu jednu podgrupu čine bolesnici sa verifikovanim hematološkom toksičnošću, (bilo koji ciklus i/ili zahvaćenost bilo koje krvne loze), a drugu podgrupu bolesnici kod kojih nije došlo do razvoja hematološke toksičnosti tokom lečenja hemioterapijom.



**Grafikon 1. Prisustvo hematološke toksičnosti tokom lečenja hemioterapijom u grupama A i B**

U obe podgrupe je kod istog broja bolesnika, 14(28%) došlo do razvoja hematološke toksičnosti nakon sprovedenog prvog ciklusa hemioterapije, i nije bilo statistički značajne razlike između posmatranih grupa (Fisher test,  $p>0.05$ ).

Nakon sprovedenog drugog ciklusa hemioterapije, kod podjednagog broja bolesnika je došlo do razvoja hematološke toksičnosti, i to u grupi A kod 31(62%), a u grupi B kod 34(68%) bolesnika i nije bilo statistički značajne razlike između posmatranih grupa (Fisher test,  $p>0.05$ ).

Nakon sprovedenog trećeg ciklusa hemioterapije, opet je kod podjednagog broja bolesnika došlo do razvoja hematološke toksičnosti, i to u grupi A kod 37(74%), i u grupi B kod 38(76%) bolesnika i nije bilo statistički značajne razlike između posmatranih grupa (Fisher test,  $p>0.05$ ).

Nakon sprovedenog četvrtog ciklusa hemioterapije, kod istog broja bolesnika je došlo do razvoja hematološke toksičnosti, kod 50(100%), u obe grupe.

Analizirajući da li je bilo statistički značajno više hematološke toksičnosti između pojedinih ciklusa posebno u grupama A i B došli smo do sledećih rezultata.

Analizom navedenih podataka dolazi se do zaključka da je postojala statistički značajna razlika u frekvenciji hematološke toksičnosti između pojedinih ciklusa hemioterapije kod bolesnika u grupi A i B. Statistički značajna razlika je postojala između prvog i drugog ciklusa (Fisher test,  $p<0.01$ ), između drugog i trećeg ciklusa (Fisher test,  $p<0.01$ ), kao i između trećeg i četvrtog ciklusa hemioterapije (Fisher test,  $p<0.01$ ), sa tendencijom povećanja frekvencije od prvog ka četvrtom ciklusu hemioterapije.

**Tabela 21. Sumarni prikaz zastupljenosti hematološke toksičnosti u odnosu na ukupni broj aplikovanih ciklusa hemioterapije**

		grupa		Ukupno
		A	B	
<=2	n	34	30	64
	%	68.0%	60.0%	64.0%
>=3	n	16	20	36
	%	32.0%	40.0%	36.0%
Ukupno	n	50	50	100
	%	100.0%	100.0%	100.0%

Kod većeg broja bolesnika 64(64%), hematološka toksičnost je bila verifikovana nakon jednog ili dva ciklusa hemioterapije, dok je kod manjeg broja ispitanika 36(36%) hematološka toksičnost bila verifikovana nakon tri odnosno sva četiri sprovedena ciklusa hemioterapije.

Nije postojala statsitički značajna razlike između posmatranih grupa A i B za analizirani parametar (Fisher test,  $p>0.05$ ).

**Tabela 22. Broj zahvaćenih krvnih loza u toku lečenja hemioterapijom u grupama A i B**

		grupa		Ukupno
		A	B	
1	n	1	1	2
	%	2.0%	2.0%	2.0%
2	n	5	8	13
	%	10.0%	16.0%	13.0%
3	n	44	41	85
	%	88.0%	82.0%	85.0%
Ukupno	n	50	50	100
	%	100.0%	100.0%	100.0%

Kada je u pitanju broj zahvaćenih krvnih loza, samo je kod jednog bolesnika 1(2%) u obe grupe bila zahvaćena samo jedna krvna loza, dve loze su bile zahvaćene kod 5(10%),

odnosno 8(16%) bolesnika u grupama A i B, a najviše je bolesnika bilo sa zahvatanjem sve tri krvne loze i to 44(88%) i 41(82%) u grupama A i B.

Nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u broju zahvaćenih loza između posmatranih grupa A i B ( $\chi^2=0.798$ ,  $p>0.05$ ).

Nije utvrđeno ni postojanje statistički značajne razlike u vremenu preživljavanja u odnosu broj zahvaćenih loza, kako u grupi A (ANOVA;  $F=0.903$ ;  $p>0.05$ ), tako ni u grupi B (ANOVA;  $F=2.091$ ;  $p>0.05$ ).

Međutim, utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike u broju zahvaćenih krvnih loza pojedinačno kako u grupi A ( $\chi^2=67.720$ ,  $p<0.01$ ), tako i u grupi B ( $\chi^2=54.760$ ,  $p<0.01$ ).

Jedan od ciljeva u ovom istraživanju je bio da se utvrditi učestalost hematološke toksičnosti lečenih hemioterapijskim protokolima cisplatin/etoposid, (grupa A) i gemcitabin/cisplatin, (grupa B), te se naredni podaci i odnose na verifikaciju hematološke toksičnosti po gradusima kod bolesnika lečenih ovim protokolima.

**Tabela 23 . Zastupljenost leukopenije po gradusima u grupama A i B**

		grupa		Ukupno
		A	B	
<b>0</b>	n	1	5	6
	%	2.0%	10.0%	6.0%
<b>1</b>	n	15	13	28
	%	30.0%	26.0%	28.0%
<b>2</b>	n	13	12	25
	%	26.0%	24.0%	25.0%
<b>3</b>	n	12	12	24
	%	24.0%	24.0%	24.0%
<b>4</b>	n	9	8	17
	%	18.0%	16.0%	17.0%
<b>Ukupno</b>	n	50	50	100
	%	100.0%	100.0%	100.0%



Kod najvećeg broja bolesnika u grupi A je bila zastupljena leukopenija gradus 1 i to kod 15(30%) bolesnika, potom slede leukopenija gradus 2 kod 13(26%) bolesnika, leukopenija gradus 3 kod 12(24%) bolesnika i leukopenija gradus 4 kod 9(18%) bolesnika.

U grupi B je takođe najčešće bila zastupljena leukopenija gradus 1 i to kod 13(26%) bolesnika, podjednako zastupljena leukopenija gradusa 2 i 3 kod 12(24%) bolesnika, a najređe leukopenija gradus 4 kod 8(16%) bolesnika.

Nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u gradusima leukopenije između posmatranih grupa ( $\chi^2=2.908$ ,  $p>0.05$ ).

**Tabela 24. Zastupljenost anemije po gradusima u grupama A i B**

		grupa		Ukupno
		A	B	
<b>0</b>	n	2	1	3
	%	4.0%	2.0%	3.0%
<b>1</b>	n	13	11	24
	%	26.0%	22.0%	24.0%
<b>2</b>	n	14	18	32
	%	28.0%	36.0%	32.0%
<b>3</b>	n	16	12	28
	%	32.0%	24.0%	28.0%
<b>4</b>	n	5	8	13
	%	10.0%	16.0%	13.0%
<b>Ukupno</b>	n	50	50	100
	%	100.0%	100.0%	100.0%

Kod najvećeg broja bolesnika u grupi A je bila zastupljena anemija gradus 3, kod 16(32%) bolesnika, potom slede anemija gradus 2 kod 14(28%) bolesnika, anemija gradus 1 kod 13(26%) bolesnika, a najređe je bila zastupljena anemija gradus 4 kod 5(10%) bolesnika.

U grupi B je najčešće bila zastupljena anemija gradus 2 kod 18(36%) bolesnika, potom slede anemija gradus 3 kod 12(24%) bolesnika, i anemija gradus 1 kod 11(22%) bolesnika, a najređe je bila zastupljena anemija gradus 4 kod 8(16%) bolesnika.

Nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u gradusima anemije između posmatranih grupa ( $\chi^2=2.264$ ,  $p>0.05$ ).

**Tabela 25. Zastupljenost trombocitopenije po gradusima u grupama A i B**

		grupa		Ukupno
		A	B	
<b>0</b>	n	4	2	6
	%	8.0%	4.0%	6.0%
<b>1</b>	n	12	11	23
	%	24.0%	22.0%	23.0%
<b>2</b>	n	12	17	29
	%	24.0%	34.0%	29.0%
<b>3</b>	n	11	14	25
	%	22.0%	28.0%	25.0%
<b>4</b>	n	11	6	17
	%	22.0%	12.0%	17.0%
<b>Ukupno</b>	n	50	50	100
	%	100.0%	100.0%	100.0%

U grupi A je kod istog broja bolesnika bila zastupljena trombocitopenija gradus 1 i 2, kod 12(24%) bolesnika, kao i trombocitopenija gradus 3 i 4, kod 11(22%) bolesnika.

U grupi B je najčešće bila zastupljena trombocitopenija gradus 2 kod 17(34%) bolesnika, potom slede trombocitopenija gradus 3 kod 14(28%) i trombocitopenija gradus 1 kod 11(22%) bolesnika, a najređe je bila prisutna trombocitopenija gradus 4, kod 6(12%) bolesnika.

Nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u gradusima trombocitopenije između posmatranih grupa ( $\chi^2=3.403$ ,  $p>0.05$ ).

Na ovaj način je i potvrđena postavljena hipoteza da ne postoje razlike u učestalosti hematološke toksičnosti lečenih hemioterapijskim protokolima cisplatin/etoposid i gemcitabin/cisplatin

**Tabela 26. Procena terapijskog odgovora u toku lečenja hemioterapijom u grupama A i B**

		grupa		Ukupno
		A	B	
<b>SD</b>	n	55	36	91
	%	55.0%	36.0%	45.5%
<b>PR</b>	n	42	62	104
	%	42.0%	62.0%	52.0%
<b>CR</b>	n	3	2	5
	%	3.0%	2.0%	2.5%
<b>Ukupno</b>	n	100	100	200
	%	100.0%	100.0%	100.0%

U grupi A je kod najvećeg broja bolesnika postignut terapijski odgovor SD 55(55%), nešto ređe terapijski odgovor PR 42(42%), a najređe terapijski odgovor CR 3(3%).

U grupi B je kod najvećeg broja bolesnika postignut terapijski odgovor PR 62(62%), ređe terapijski odgovor SD 36(36%), a najređe terapijski odgovor CR 2(2%).

Terapijski odgovor PD nije analiziran obzirom da je on bio isključujući kriterijum za selekciju bolesnika za ovu studiju.

Statističkom analizom je utvrđeno da je postojala statistički značajna razlika u postignutom terapijskom odgovoru između dve posmatrane grupe ( $\chi^2=8.013$ ,  $p<0.05$ ). Odgovora SD ima statistički značajno više u grupi A, a odgovora PR u grupi B.

Univarijantnom analizom je utvrđeno da je u obe grupe postignuti terapijski odgovor u toku lečenja hemioterapijom imao statistički značaj u predviđanju nastanka smrtnog ishoda ( $p<0.01$ ).

Naredni podaci se odnose na analizu prognostičkih faktora na preživljavanje bolesnika.

U uzorku su analizirani sledeći faktori:

- godište ( $\leq 65$  godina vs.  $\geq 65$  godina)
- pol: muški pol vs. ženski pol
- ECOG PS: 0 vs. 1-2
- Histološki tip: Adenokarcinom vs. Skvamozni karcinom
- Stadijum bolesti: IIIA vs. IV i IIIB vs. IV
- Apsolutni broj leukocita: N vs. leukopenija (neutropenija) i N vs. leukocitoza
- Vrednost hemoglobina: N vs. anemija
- Apsolutni broj trombocita: N vs. trombocitopenija i N vs. trombocitoza

Jedan od ciljeva u ovom istraživanju je bio da se utvrditi uticaj leukopenije, anemije i trombocitopenije kao prognostičkih faktora na preživljavanje bolesnika sa NSCLC, te se naredni podaci odnose na utvrđivanje tog cilja.

**Tabela 27. Univarijantna analiza „ne-hematoloških“ prognostičkih faktora u grupi A**

		p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
<b>Pol</b>	Muški				
	Ženski	0.619	0.742	0.229	2.403
<b>Starost</b>	< 65				
	> 65	0.296	0.555	0.184	1.675
<b>Histološki tip</b>	Adenokarcinom				
	Skvamozni	0.854	1.117	0.343	3.638
<b>Stadijumi</b>	III A				
	III B	0.002	26.8	3.34	0.002
	IV	0.000	131.7	10.27	0.000
<b>ECOG</b>	0				
	1,2	0.999	0.000	0.000	
<b>Leukopenija</b>	Svi gradusi	0.000	0.353	0.203	0.613
<b>Anemija</b>	Svi gradusi	0.000	0.306	0.164	0.573
<b>Trombocitopenija</b>	Svi gradusi	0.002	0.444	0.265	0.743
<b>Terapijski odgovor</b>	SD				
	PR	0.004	0.046	0.006	0.374
	CR	0.003	0.009	0.000	0.208

Iz tabele se vidi da jedino stadijum bolesti i terapijski odgovor, od analiziranih parametara, imaju statistički značaj ( $p < 0.01$ ) kao prognostički faktori.

Koeficijent verovatnoće (OR) za stadijum IIIB u odnosu na IIIA iznosi 26.800, što bi značilo da bolesnici u stadijumu IIIB imaju 26.8 puta veću šansu za nastanak smrtnog ishoda u odnosu na bolesnike u stadijumu IIIA.

Koeficijent verovatnoće (OR) za stadijum IV u odnosu na stadijum IIIA iznosi 131.729, što bi značilo da bolesnici sa stadijumom IV imaju 131.729 puta veću šansu za nastanak smrtnog ishoda u odnosu na bolesnike u stadijumu IIIA, odnosno bolesnici sa stadijumom IIIA imaju statistički veoma značajno duže vreme preživljavanja u odnosu na one sa stadijumom IV (t test;  $t=7.080$ ;  $p < 0.01$ ), a isto tako i bolesnici sa stadijumom IIIB imaju statistički veoma značajno duže vreme preživljavanja u odnosu na one sa stadijumom IV (t test;  $t=3.706$ ;  $p < 0.01$ ).

Isto tako, i terapijski odgovor značajno doprinosi boljem preživljavanju bolesnika, u smislu da bolesnici sa terapijskim odgovorom PR i CR imaju 0.046 i 0.009 manju šansu nastanka smrtnog ishoda u odnosu na bolesnike koji su imali terapijski odgovor označen kao SD.

Na osnovu navedenih podataka se jasno zaključuje da su jedino stadijum bolesti i terapijski odgovor identifikovani kao prognostički faktori kod bolesnika sa NSCLC u grupi A.

Analizom leukocitoze kao prognostičkog faktora u odnosu na normalne vrednosti leukocita došli smo do rezultata da bolesnici sa inicijalno povišenim vrednostima leukocita imaju 24.4 puta veću šansu za nastanak smrtnog ishoda u odnosu na one sa normalnim vrednostima ( $p < 0.003$ ; OR= 24.387; donja granica 3.058 i gornje granica 194.479 za 95% CI). Odnosno, bolesnici sa normalnim početnim vrednostima leukocita imaju statistički veoma značajno duže preživljavanje (t test;  $t=3.780$ ;  $p < 0.01$ ).

Analizom trombocitoze kao prognostičkog faktora u grupi A utvrđeno je da bolesnici sa inicijalno normalnim vrednostima trombocita imaju statistički značajno duže vreme preživljavanja u odnosu na bolesnike sa trombocitizom (t test;  $t=2.429$ ;  $p < 0.05$ ).

**Tabela 28. Univarijantna analiza „ne-hematoloških“ prognostičkih faktora u grupi B**

		p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
<b>Pol</b>	Muški				
	Ženski	0.646	0.718	0.178	2.941
<b>Starost</b>	< 65				
	> 65	0.360	2.097	0.429	10.238
<b>Histološki tip</b>	Adenokarcinom				
	Skvamozni	0.311	0.517	0.144	1.853
<b>Stadijumi</b>	III A				
	III B	0.000	38.218	5.521	264.53
	IV	0.002	4.219	0.000	
<b>ECOG</b>	0				
	1,2	0.186	2.242	0.030	1.980
<b>Lekopenija</b>	Svi gradusi	0.010	0.367	0.172	0.785
<b>Anemija</b>	Svi gradusi	0.025	0.415	0.192	0.897
<b>Trombocitopenija</b>	Svi gradusi	0.325	0.510	0.125	1.85
<b>Terapijski odgovor</b>	SD				
	PR	0.006	0.041	0.007	0.325
	CR	0.009	0.012	0.003	0.214

Iz tabele se vidi da od svih analiziranih faktora jedino stadijumi bolesti III A i IIIB, i terapijski odgovor imaju statistički značaj.

Koeficijent verovatnoće (OR) za stadijum IIIB u odnosu na IIIA iznosi 38.218, što bi značilo da bolesnici sa stadijumom IIIB imaju 38.2 puta veću šansu za nastanak letalnog ishoda u odnosu na bolesnike u stadijumu IIIA, i 4.219 puta veću šansu bolesnici u stadijumu IV za nastanak letalnog ishoda u odnosu na stadijum IIIB.

Odnosno, bolesnici sa stadijumom IIIA imaju statistički veoma značajno duže vreme preživljavanja u odnosu na one sa stadijumom IV (t test;  $t=13.577$ ;  $p<0.01$ ), a isto tako i bolesnici sa stadijumom IIIB imaju statistički veoma značajno duže vreme preživljavanja u odnosu na one sa stadijumom IV (t test;  $t=3.642$ ;  $p<0.01$ ).

Isto tako, i terapijski odgovor značajno doprinosi boljem preživljavanju bolesnika, u smislu da bolesnici sa terapijskim odgovorom PR i CR imaju 0.041 i 0.012 manju šansu nastanka smrtnog ishoda u odnosu na bolesnike koji su imali terapijski odgovor označen kao SD.

Na osnovu navedenih podataka se jasno zaključuje da se jedino stadijum bolesti izdvaja kao prognostički faktor kod bolesnika sa NSCLC u grupi A.

Analizom leukocitoze i trombocitoze kao prognostičkih faktora u grupi B je utvrđeno da bolesnici sa inicijalno urednim vrednostima leukocita i trombocita imaju statistički značajno duže preživljvanje u odnosu na bolesnike sa inicijalno verifikovanom leukocitozom (t test;  $t=3.574$ ;  $p<0.01$ ) i trombocitozom (t test;  $t=3.870$ ;  $p<0.01$ )

U multivarijantnoj analizi posmatraće se zajednički uticaj svih parametara koji su imali statistički značajan uticaj na preživljavanje u univarijantnoj analizi zajedno sa hematološkim parametrima.

**Tabela 29. Multivarijantna analiza prognostičkih faktora u grupi A**

		p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
Stadijum	IV				
	IIIA	0.086	0.127	0.012	1.335
	IIIB	0.855	0.820	0.098	6.878
Leukopenija	0				
	2	0.065	0.258	0.147	2.365
	3	0.079	0.369	0.012	5.236
	4	0.062	12.439	0.877	176.4
Anemija	0				
	2	0.857	0.499	0.000	953.2
	3	0.808	0.346	0.000	1.790
	4	0.683	0.157	0.000	1.146
Trombocitopenija	0				
	2	0.857	0.499	0.000	953.2
	3	0.952	0.767	0.000	4.688
	4	0.815	0.357	0.000	2.030
Terapijski odgovor	SD				
	PR	0.148	0.091	0.008	0.984
	CR	0.119	0.051	0.001	2.154

Na osnovu prikazanih podataka u tabeli 29 vidi se da ni jedan od analiziranih parametara ne daje statsitički značajan doprinos ovom modelu, odnosno da ni jedan analizani parametar nije identifikovan kao nezavisni prognostički faktor za preživljavaje bolesnika sa uzanperdovalim NSCLC u grupi A.

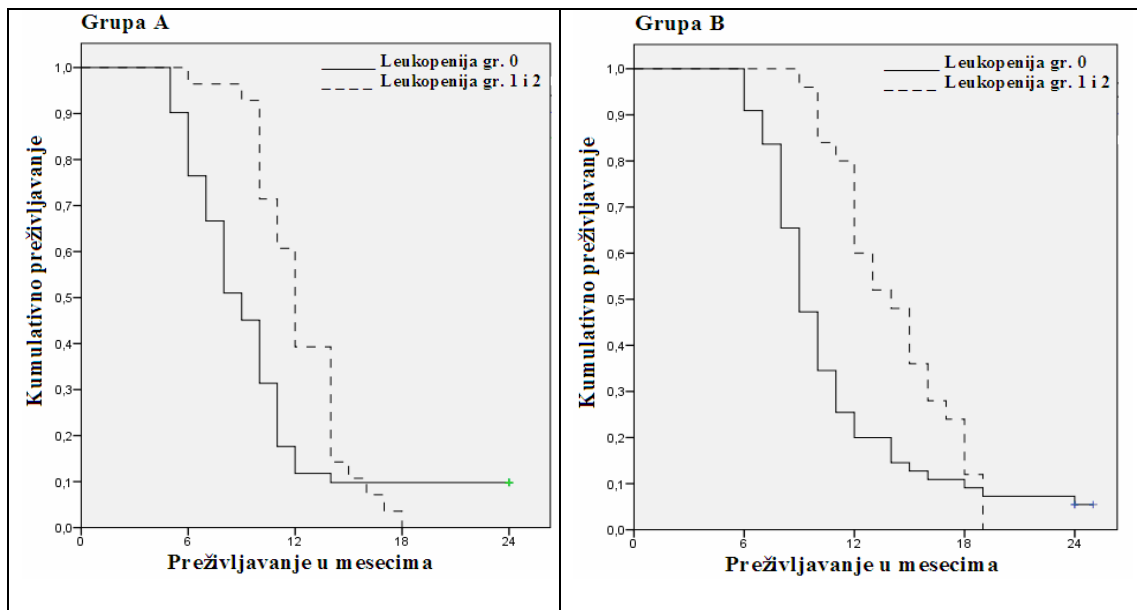
**Tabela 30. Multivarijantna analiza prognostičkih faktora u grupi B**

		p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
<b>Leukopenija</b>	0				
	3	0.550	0.423	0.025	7.097
	4	0.336	0.234	0.012	4.516
<b>Anemija</b>	0				
	2	0.233	0.177	0.010	3.038
	3	0.068	0.055	0.002	1.241
	4	0.149	0.073	0.002	2.554
<b>Trombocitopenija</b>	0				
	3	0.082	0.122	0.011	1.232
	4	0.851	0.800	0.084	6.213
<b>Stadijum</b>	IV				
	IIIA	0.082	0.122	0.011	1.232
	IIIB	0.851	0.800	0.084	6.213
<b>Terapijski odgovor</b>	SD				
	PR	0.158	0.102	0.012	1.021
	CR	0.123	0.065	0.025	2.258

Na osnovu prikazanih podataka u tabeli 30 vidi se da ni jedan od analiziranih parametara ne daje statsitički značajan doprinos ovom modelu, odnosno da ni jedan analizani parametar nije identifikovan kao nezavisni prognostički faktor za preživljavaje bolesnika sa uzanperdovalim NSCLC u grupi A.



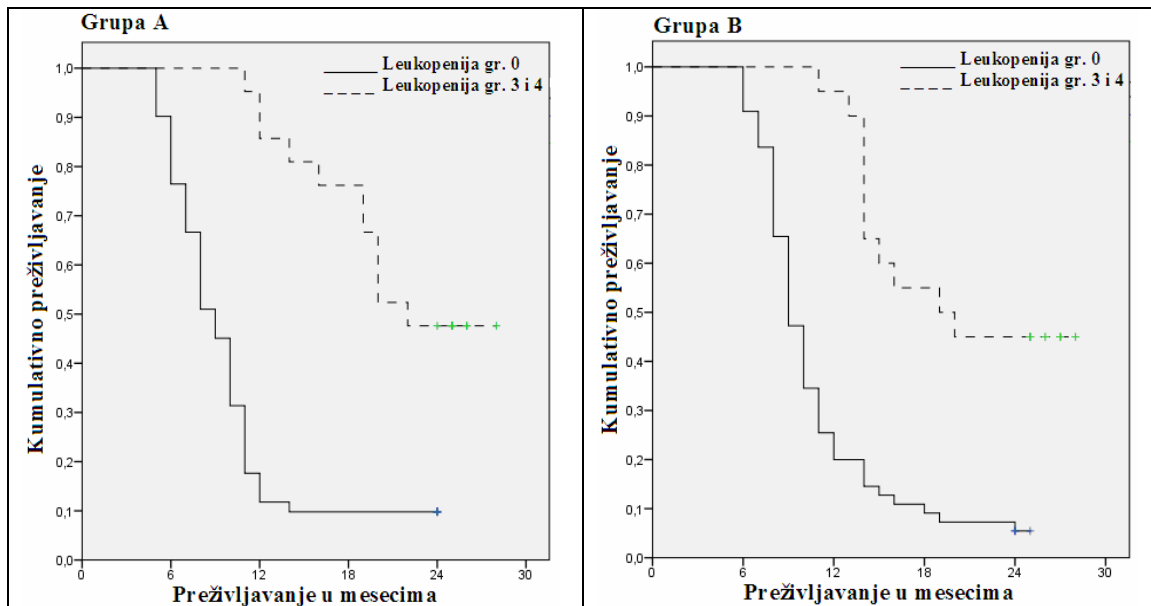
Naredni podaci se odnose na prikaz kumulativnih preživljavanja u obe grupe, (grupa A i grupa B). U svakoj od navedenih grupa komparirane su vrednosti sa i bez hematološke toksičnosti. Kumulativna preživljavanja su računata od postavljanja dijagnoze pa do nastupanja smrtnog ishoda odnosno poslednje vizite u dvogodišnjem praćenju bolesnika. Kumulativna preživljavanja su izračunata i prikazana za svaku hematološku toksičnost u odnosu na gradus.



**Grafikon 2. Kumulativno preživljavanje bolesnika sa leukopenijom gradus 0 u odnosu na graduse 1 i 2 u grupama A i B**

U grupi A je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika u dužini preživljavanja bolesnika sa leukopenijom gradus 0 u odnosu na gradus 1 i 2, u korist bolesnika bez leukopenije (Long rank test,  $\chi^2=6.013$ ;  $p<0.05$ ).

U grupi B je takođe utvrđeno da postoji statistički značajna razlika u dužini preživljavanja bolesnika sa leukopenijom gradus 0 u odnosu na gradus 1 i 2, takođe u korist bolesnika bez leukopenije, (Long rank test,  $\chi^2=6.599$ ;  $p<0.05$ ).



**Grafikon 3. Kumulativno preživljavanje bolesnika sa leukopenijom gradus 0 u odnosu na graduse 3 i 4 u grupama A i B**

Utvrđeno je da u grupi A postoji statistički veoma značajna razlika u dužini preživljavanja bolesnika sa leukopenijom gradus 0 u odnosu na bolesnike sa gradusima 3 i 4, u korist bolesnika sa većim gradusima, (Long rank test,  $\chi^2=24.887$ ;  $p<0.01$ ).

U grupi B je takođe utvrđeno da postoji statistički veoma značajna razlika u dužini preživljavanja bolesnika sa leukopenijom gradus 0 u odnosu na gradus 3 i 4 u korist većih gradusa (Long rank test,  $\chi^2=24.364$ ;  $p<0.01$ ).

**Tabela 31. Tabela prikaz gradusa leukopenije u grupi A**

Gradusi	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
<b>0</b>	51	10.00	5.161	5	24
<b>1</b>	15	12.33	2.582	9	18
<b>2</b>	13	12.23	2.743	6	17
<b>3</b>	12	22.83	4.108	12	26
<b>4</b>	9	18.33	5.723	11	28
<b>Ukupno</b>	100	12.93	6.238	5	28

U tabeli 31 su prikazani podaci koji se odnose na učestalost gradusa leukopenije u grupi A, sa srednjim, minimalnim i maksimalnim preživljavanjem bolesnika u mesecima, pri čemu se vidi da su najduže preživljavanje imali bolesnici sa gradusima 4 i 3, (28 odnosno 26 meseci).

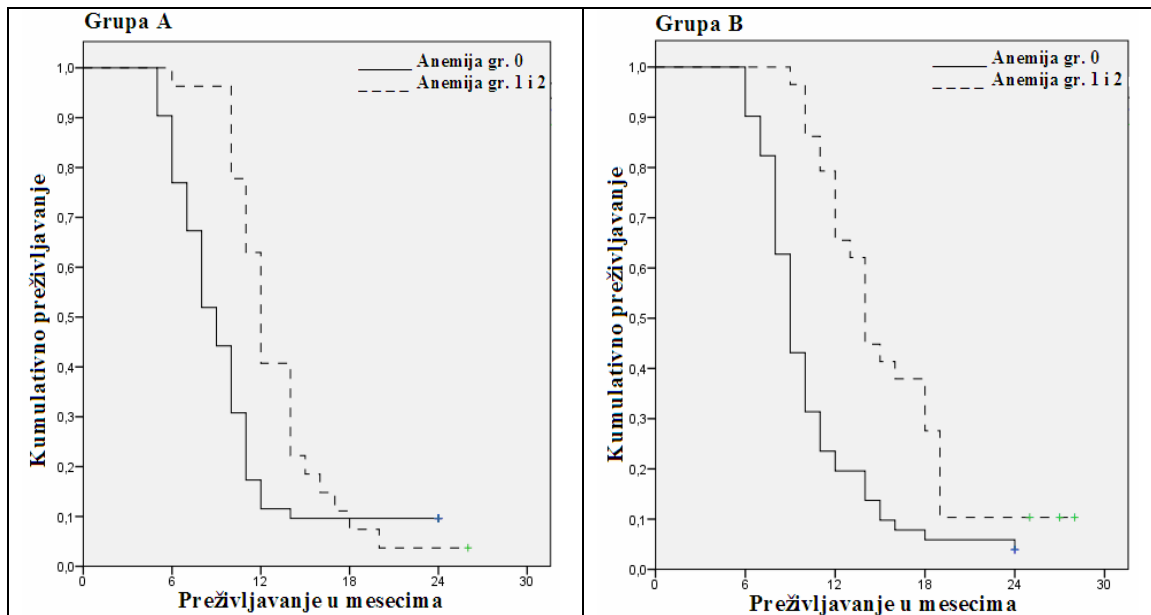
Statističkom analizom je utvrđeno postojanje veoma značajna razlike u vremenu preživljavanja bolesnika u odnosu na graduse leukopenije (Anova,  $F=22.854$ ,  $p<0.01$ ).

**Tabela 32. Tabela prikaz gradusa leukopenije u grupi B**

<b>Gradusi</b>	<b>N</b>	$\bar{X}$	<b>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>0</b>	55	10.84	4.737	6	25
<b>1</b>	13	15.46	3.017	10	19
<b>2</b>	12	12.83	2.918	9	19
<b>3</b>	12	19.33	6.243	11	27
<b>4</b>	8	21.13	6.312	13	28
<b>Ukupno</b>	100	13.52	5.896	6	28

U tabeli 32 su prikazani podaci koji se odnose na učestalost gradusa leukopenije u grupi B, sa srednjim, minimalnim i maksimalnim preživljavanjem bolesnika u mesecima, pri čemu se vidi da su najduže preživljavanje imali bolesnici sa gradusima 4 i 3, (28 odnosno 27 meseci).

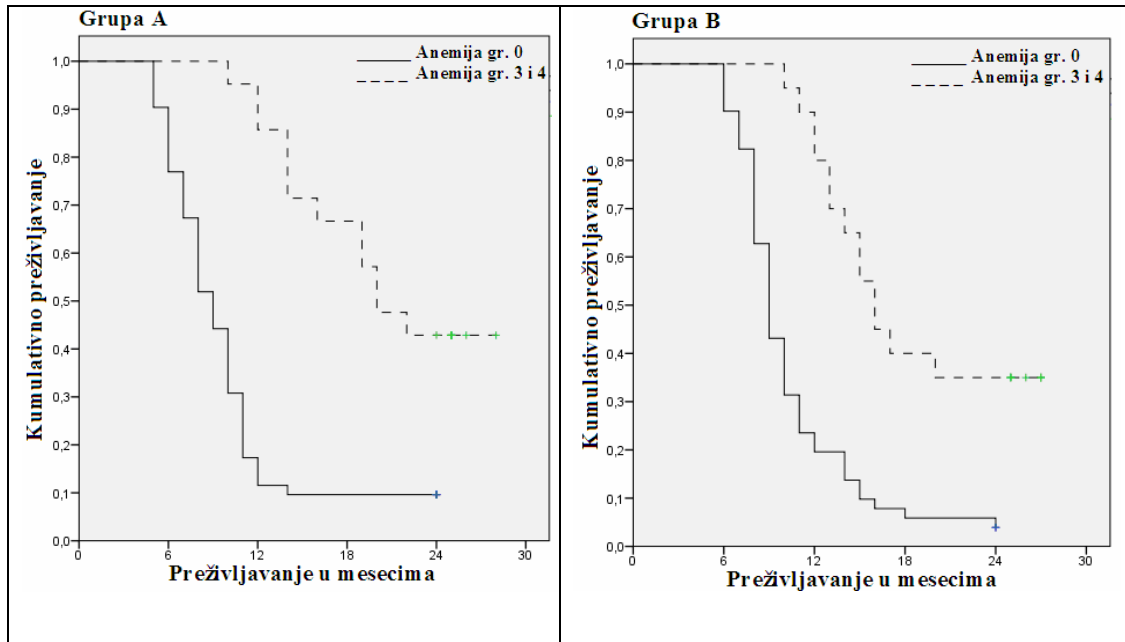
Statističkom analizom je utvrđeno postojanje veoma značajne razlike u vremenu preživljavanja bolesnika u odnosu na graduse leukopenije (Anova,  $F=14.763$ ;  $p<0.01$ ).



**Grafikon 4. Kumulativno preživljavanje bolesnika sa anemijom gradus 0 u odnosu na graduse 1 i 2 u grupama A i B**

U grupi A je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika u dužini preživljavanja bolesnika sa anemijom gradus 0 u odnosu na gradus 1 i 2 u korist bolesnika sa gradusom 0, (Long rank test,  $\chi^2=7.708$ ;  $p<0.01$ ).

U grupi B je takođe utvrđeno da postoji statistički značajna razlika u dužini preživljavanja bolesnika sa anemijom gradus 0 u odnosu na gradus 1-2, ali u korist bolesnika sa gradusima 1 i 2, (Long rank test,  $\chi^2=16.434$ ;  $p<0.01$ ).



**Grafikon 5. Kumulativno preživljavanje bolesnika sa anemijom gradus 0 u odnosu na graduse 3 i 4 u grupama A i B**

U grupi A je utvrđeno da postoji statistički veoma značajna razlika u preživljavanju bolesnika sa anemijom gradus 0 u odnosu na graduse 3 i 4 u korist bolesnika se većim gradusima (Long rank test,  $\chi^2=16.434$ ;  $p<0.01$ ).

U grupi B je takođe dokazano da postoji statistički veoma značajna razlika u dužini preživljavanja bolesnika sa anemijom gradus 0 u odnosu na gradus 3 i 4, isto u korist bolesnika sa većim gradusima (Long rank test,  $\chi^2=20.897$ ;  $p<0.01$ ).

**Tabela 32. Tabela prikaz gradusa anemije u grupi A**

Gradusi	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
<b>0</b>	52	9.98	5.112	5	24
<b>1</b>	13	11.85	2.154	6	15
<b>2</b>	14	14.29	4.779	10	26
<b>3</b>	16	19.31	5.570	10	26
<b>4</b>	5	22.20	5.630	14	28
<b>Ukupno</b>	100	12.93	6.238	5	28

U tabeli 32 su prikazani podaci koji se odnose na učestalost gradusa anemije u grupi A, sa srednjim, minimalnim i maksimalnim preživljavanjem bolesnika u mesecima, pri čemu se vidi da su najduže preživljavanje imali bolesnici sa gradusom 4, i podjedanko sa gradusima 2 i 3, (28, odnosno 26 meseci).

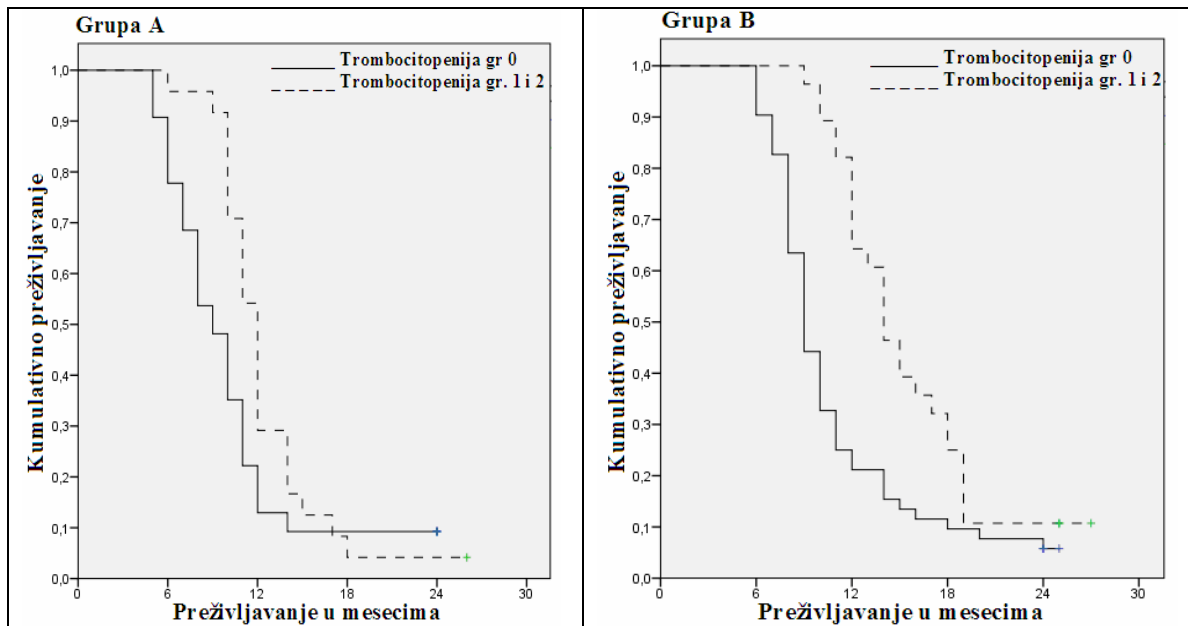
Statističkom analizom je utvrđeno postojanje veoma značajne razlike u vremenu preživljavanja bolesnika u odnosu na graduse anemije u grupi A (Anova,  $F=16.420$ ;  $p<0.01$ ).

**Tabela 33. Tabelarni prikaz gradusa anemije u grupi B**

<b>Gradusi</b>	<b>N</b>	$\bar{X}$	<b>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>0</b>	51	10.47	4.365	6	24
<b>1</b>	11	12.27	2.240	9	16
<b>2</b>	18	17.61	5.169	10	28
<b>3</b>	12	18.17	6.534	10	27
<b>4</b>	8	18.50	6.141	12	27
<b>Ukupno</b>	100	13.52	5.896	6	28

U tabeli 33 su prikazani podaci koji se odnose na učestalost gradusa anemije u grupi B, sa srednjim, minimalnim i maksimalnim preživljavanjem bolesnika u mesecima, pri čemu se vidi da su najduže preživljavanje imali bolesnici sa gradusom 2, i podjedanko sa gradusima 3 i 4, (28 odnosno 27 meseci).

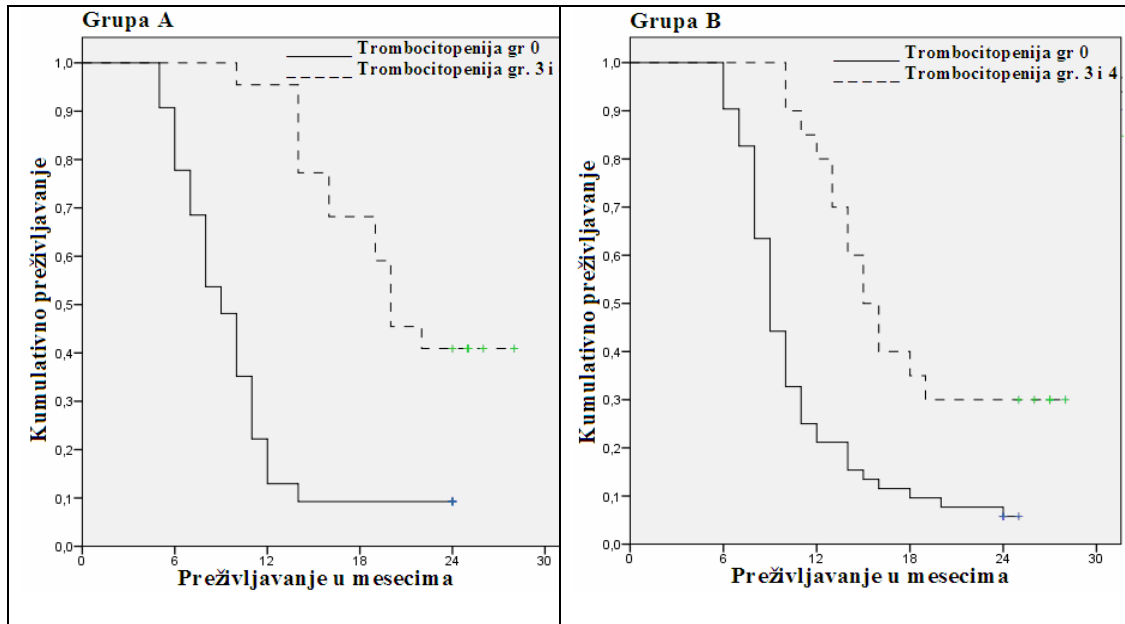
Statističkom analizom je utvrđeno postojanje veoma značajne razlike u vremenu preživljavanja bolesnika u odnosu na graduse anemije u grupi B (Anova,  $F=13.552$ ;  $p<0.01$ ).



**Grafikon 6. Kumulativno preživljavanje bolesnika sa trombocitopenijom gradus 0 u odnosu na graduse 1 i 2 u grupama A i B**

U grupi A je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika u dužini preživljavanja bolesnika sa trombocitopenijom gradus 0 u odnosu na graduse 1 i 2, u korist bolesnika bez trombocitopenije (Long rank test,  $\chi^2=4.445$ ;  $p<0.05$ ).

U B je takođe utvrđena razlika u preživljavanju bolesnika s tim da postoji statistički veoma značajna razlika u dužini preživljavanja bolesnika sa trombocitopenijom gradus 0 u odnosu na graduse 1 i 2, ali u korist bolesnika sa trombocitopenijom graduse 1 i 2 (Long rank test,  $\chi^2=11.235$ ;  $p<0.01$ ).



**Grafikon 7. Kumulativno preživljavanje bolesnika sa trombocitopenijom gradus 0 u odnosu na graduse 3 i 4 u grupama A i B**

I u grupi A i B je utvrđeno da postoji statistički veoma značajna razlika u dužini preživljavanja bolesnika sa trombocitopenijom gradus 0 u odnosu na gradus 3 i 4, u korist bolesnika sa gradusima 3 i 4 (Long rank test,  $\chi^2=24.961$ ,  $p<0.01$  i  $\chi^2=15.026$ ,  $p<0.01$ ).

**Tabela 34. Tabelarni prikaz gradusa trombocitopenije u grupi A**

Gradusi	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
<b>0</b>	54	10.15	5.056	5	24
<b>1</b>	12	12.00	3.191	6	18
<b>2</b>	12	12.92	4.522	9	26
<b>3</b>	11	20.55	4.741	14	28
<b>4</b>	11	20.00	5.657	10	26
<b>Ukupno</b>	100	12.93	6.238	5	28

U tabeli 34 su prikazani podaci koji se odnose na učestalost gradusa trombocitopenije u grupi A, sa srednjim, minimalnim i maksimalnim preživljavanjem bolesnika u



mесесима, при чему се види да су најдуже преживљавање имали болесници са градусом 3, и подједанко са градусима 2 и 4, (28 односно 26 месеци).

Статистичкиом анализом је утврђено постојање веома значајне разлике у времену преживљавања болесника у односу на градусе тромбоцитопеније (Anova,  $F=17.162$ ;  $p<0.01$ ).

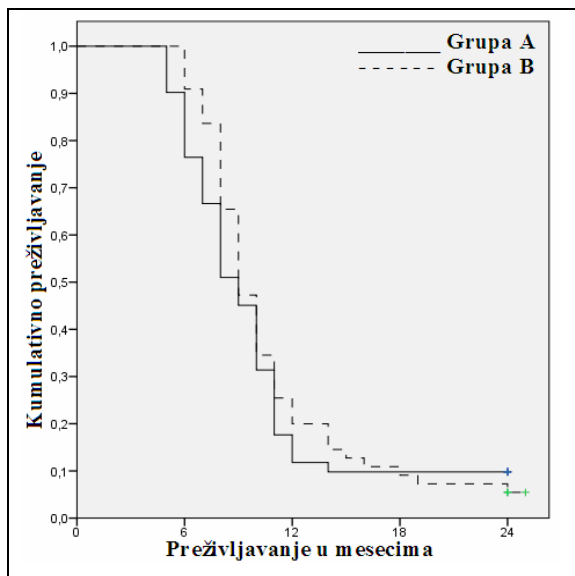
**Tabela 35. Tabelarni prikaz gradusa trombocitopenije u grupi B**

<b>Gradusi</b>	<b>N</b>	$\bar{X}$	<b>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>0</b>	52	10.85	4.905	6	25
<b>1</b>	11	13.91	4.482	9	25
<b>2</b>	17	16.41	4.705	10	27
<b>3</b>	14	17.14	5.696	10	27
<b>4</b>	6	19.33	8.189	10	28
<b>Ukupno</b>	100	13.52	5.896	6	28

U tabeli su prikazani podaci koji se odnose na učestalost gradusa trombocitopenije u grupi B, sa srednjim, minimalnim i maksimalnim preživljavanjem bolesnika u mesecima, pri čemu se види da su најдуже preživljavanje imali bolesnici sa градусом 4, i podјedанко sa градусима 2 i 3, (28 односно 27 месеци).

Статистичкиом анализом је утврђено постојање веома значајне разлике у времену преживљавања болесника у односу на градусе тромбоцитопеније (Anova,  $F=8.439$ ;  $p<0,01$ ).

Naredni podaci se odnose na prikaz rezultata kumulativnih preživljavanja za isti gradus hematološke toksičnosti za sve analizirane hematološke parametre između grupa A i grupe B kako bi se utvrdilo postojanje razlike u preživljavanju bolesnika lečenih različitim hemioterapijskim protokolima, što je ujedno i bio jedan od ciljeva ovog istraživanja, a i postavljena hipoteza da ne postoje značajne razlike u preživljavanju bolesnika lečenih hemioterapijskim protokolom cisplatin/etoposide u односу на lečene protokolom gemcitabin/cisplatin.



**Grafikon 8. Kumulativno preživljavanje bolesnika sa leukopenijom gradus 0 u grupama A i B**

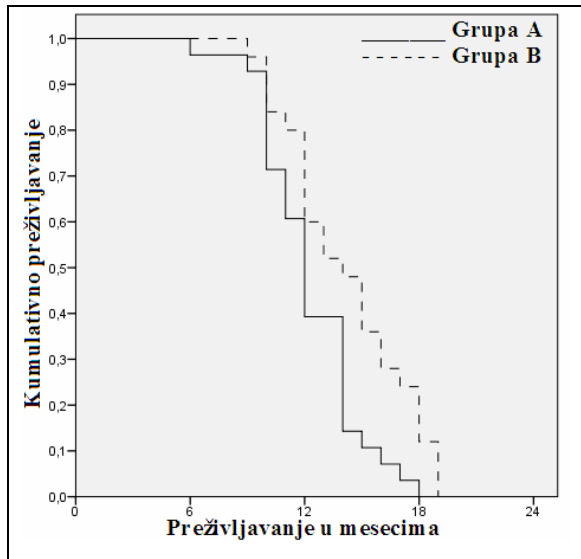
Nije dokazano postojanje statistički značajne razlike u dužini preživljavanja bolesnika sa leukopenijom gradus 0 između grupa A i B (Long rank test,  $\chi^2=0.448$ ;  $p>0.05$ ).

**Tabela 36. Tabela prikaz leukopenije gradus 0 u grupama A i B**

Grupe	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
<b>A</b>	51	10.00	5.161	5	24
<b>B</b>	55	10.84	4.737	6	25
<b>Ukupno</b>	106	10.43	4.940	5	25

U tabeli su prikazani podaci koji se odnose na učestalost gradusa 0 leukopenije u grupama A i B, sa srednjim, minimalnim i maksimalnim preživljavanjem bolesnika u mesecima.

Nije bilo statistički značajne razlike u dužini preživljavanja bolesnika sa leukopenijom gradus 0 između grupa A i B (T test,  $t=0.532$ ;  $p>0.05$ )



**Grafikon 9. Kumulativno preživljavanje bolesnika sa leukopenijom gradus 1 i 2 u grupama A i B**

Utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika sa leukopenijom gradusa 1 i 2 u grupama A i B (Long rank test,  $\chi^2=0.442$ ;  $p>0.05$ ).

**Tabela 37. Tabela prikaz leukopenije gradus 1 u grupama A i B**

Grupe	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
<b>A</b>	15	12.33	2.582	9	18
<b>B</b>	13	15.46	3.017	10	19
<b>Ukupno</b>	28	13.79	3.166	9	19

U tabeli su prikazani podaci koji se odnose na učestalost leukopenije gradus 1 u grupama A i B, sa srednjim, minimalnim i maksimalnim preživljavanjem bolesnika

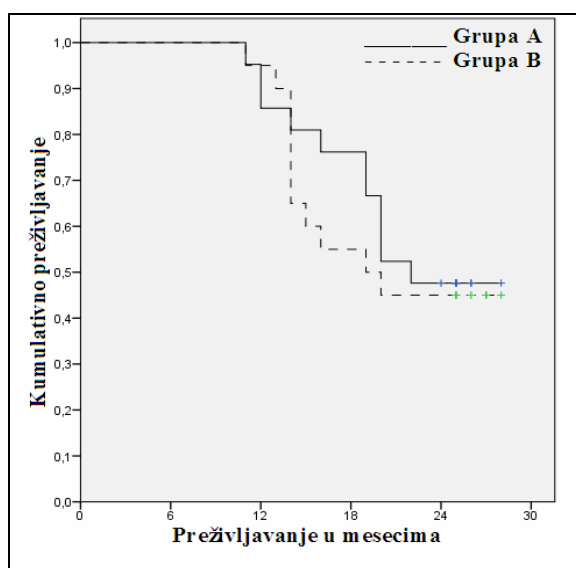
Utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika u vremenu preživljavanja bolesnika u grupama A i B u odnosu na leukopeniju gradus 1 (T test,  $t=0.562$ ;  $p>0.05$ ).

**Tabela 38. Tabela prikaz leukopenije gradus 2 u grupama A i B**

Grupe	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
A	13	12.23	2.743	6	17
B	12	12.83	2.918	9	19
<b>Ukupno</b>	<b>25</b>	<b>12.52</b>	<b>2.786</b>	<b>6</b>	<b>19</b>

U tabeli su prikazani podaci koji se odnose na učestalost leukopenije gradus 2 u grupama A i B, sa srednjim, minimalnim i maksimalnim preživljavanjem bolesnika.

Utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika u vremenu preživljavanja u odnosu na gradus 2 leukopenije između grupa A i B (T test,  $t=0.532$ ;  $p>0.05$ ).

**Grafikon 10. Kumulativno preživljavanje bolesnika sa leukopenijom gradus 3 i 4 u grupama A i B**

Nije postojala statistički značajna razlika u dužini preživljavanja bolesnika sa leukopenijom gradus 3 i 4 između grupa A i B (Long rank test,  $\chi^2=0.176$ ;  $p>0.05$ ).

**Tabela 39. Tabela prikaz leukopenije gradus 3 u grupama A i B**

<b>Grupe</b>	<b>N</b>	$\bar{X}$	<b>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>A</b>	12	22.83	4.108	12	26
<b>B</b>	12	19.33	6.243	11	27
<b>Ukupno</b>	24	21.08	5.469	11	27

U tabeli su prikazani podaci koji se odnose na učestalost leukopenije gradus 3 u grupama A i B, sa srednjim, minimalnim i maksimalnim preživljavanjem bolesnika.

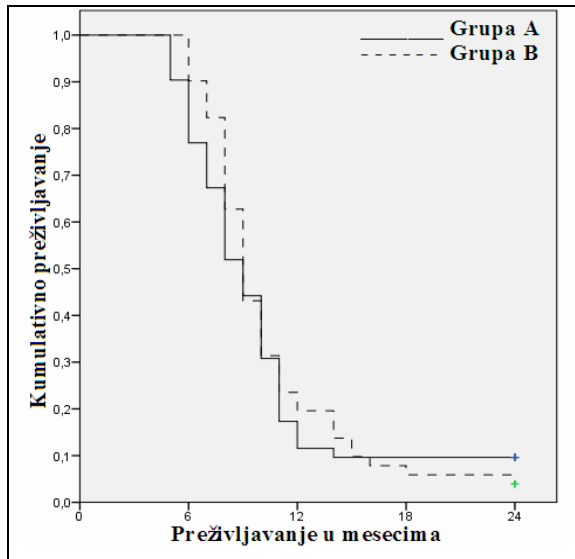
Utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika u vremenu preživljavanja bolesnika u odnosu na gradus 3 leukopenije između grupa A i B (T test,  $t=1.622$ ;  $p>0.05$ ).

**Tabela 40. Tabela prikaz leukopenije gradus 4 u grupama A i B**

<b>Grupe</b>	<b>N</b>	$\bar{X}$	<b>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>A</b>	9	18.33	5.723	11	28
<b>B</b>	8	21.13	6.312	13	28
<b>Ukupno</b>	17	19.65	5.989	11	28

U tabeli su prikazani podaci koji se odnose na učestalost leukopenije gradus 4 u grupama A i B, sa srednjim, minimalnim i maksimalnim preživljavanjem bolesnika

Utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika u vremenu preživljavanja bolesnika u odnosu na gradus 4 leukopenije između grupa A i B (T test,  $t=0.957$ ;  $p>0.05$ ).



**Grafikon 11. Kumulativno preživljavanje bolesnika sa anemijom gradus 0 u grupama A i B**

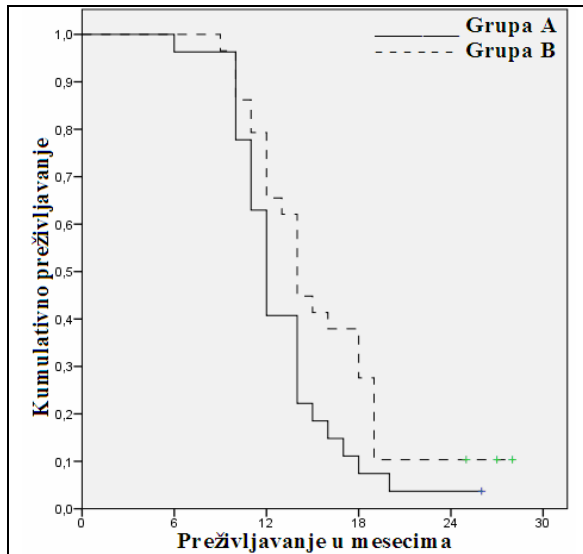
Nije postojala statistički značajna razlika u dužini preživljavanja bolesnika sa anemijom gradus 0 između grupa A i B (Long rank test,  $\chi^2=0.141$ ,  $p>0.05$ ).

**Tabela 41. Tabela prikaz anemije gradus 0 u grupama A i B**

Grupe	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
A	52	9.98	5.112	5	24
B	51	10.47	4.365	6	24
<b>Ukupno</b>	103	10.22	4.740	5	24

U tabeli su prikazani podaci koji se odnose na učestalost gradusa 0 anemije u grupama A i B, sa srednjim, minimalnim i maksimalnim preživljavanjem bolesnika.

Nije postojala statistički značajna razlika u dužini preživljavanja bolesnika sa anemijom gradus 0 između grupa A i B (T test,  $t=0.471$ ,  $p>0.05$ ).



**Grafikon 12. Kumulativno preživljavanje bolesnika sa anemijom gradus 1 i 2 u grupama A i B**

Bolesnici sa anemijom gradusom 1 i 2 iz grupe B su imali kumulativno duže, ali ne statistički značajno duže preživljavanje od bolesnika iz grupe A za isti gradus anemije (Long rank test,  $\chi^2=4.196$ ;  $p>0.05$ ).

**Tabela 42. Tabela prikaz anemije gradus 1 u grupama A i B**

Grupe	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
<b>A</b>	13	11.85	2.154	6	15
<b>B</b>	11	12.27	2.240	9	16
<b>Ukupno</b>	24	12.04	2.156	6	16

U tabeli su prikazani podaci koji se odnose na učestalost anemije gradus 1 u grupama A i B, sa srednjim, minimalnim i maksimalnim preživljavanjem bolesnika.

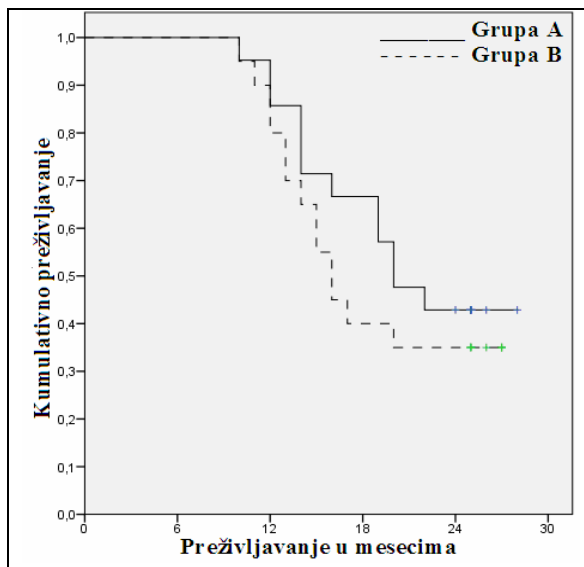
Utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika u vremenu preživljavanja bolesnika u odnosu na gradus 1 anemije između grupa A i B (T test,  $t=0.475$ ;  $p>0.05$ ).

**Tabela 43. Tabela prikaz anemije gradus 2 u grupama A i B**

Grupe	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
A	14	14.29	4.779	10	26
B	18	17.61	5.169	10	28
<b>Ukupno</b>	<b>32</b>	<b>16.16</b>	<b>5.200</b>	<b>10</b>	<b>28</b>

U tabeli su prikazani podaci koji se odnose na učestalost anemije gradus 2 u grupama A i B, sa srednjim, minimalnim i maksimalnim preživljavanjem bolesnika.

Utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika u vremenu preživljavanja bolesnika u odnosu na gradus 2 anemije između grupa A i B (T test,  $t=1.865$ ;  $p>0.05$ ).

**Grafikon 13. Kumulativno preživljavanje bolesnika sa anemijom gradus 3 i 4 u grupama A i B**

Nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u dužini preživljavanja bolesnika sa anemijom gradus 3 i 4 između grupa A i B (Long rank test,  $\chi^2=0.713$ ;  $p>0.05$ ).



**Tabela 44. Tabelarni prikaz anemije gradus 3 u grupama A i B**

<b>Grupe</b>	<b>N</b>	$\bar{X}$	<b>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>A</b>	16	19.31	5.570	10	26
<b>B</b>	12	18.17	6.534	10	27
<b>Ukupno</b>	28	18.82	5.913	10	27

U tabeli su prikazani podaci koji se odnose na učestalost anemije gradus 3 u grupama A i B, sa srednjim, minimalnim i maksimalnim preživljavanjem bolesnika.

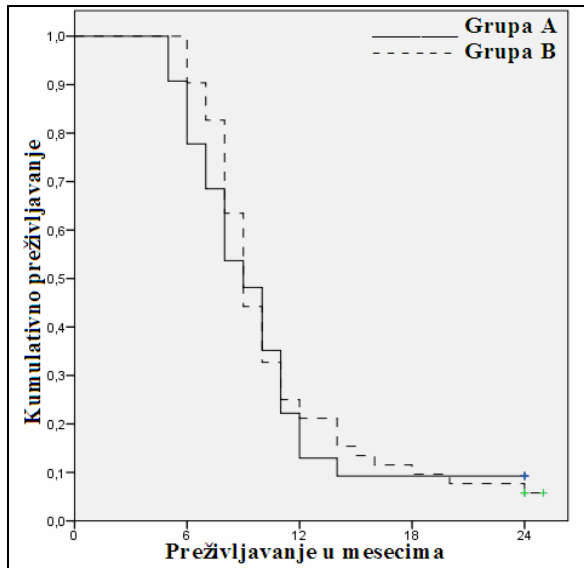
Utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika u vremenu preživljavanja bolesnika u odnosu na gradus 3 anemije između grupa A i B (T test,  $t=0.500$ ;  $p>0.05$ ).

**Tabela 45. Tabelarni prikaz anemije gradus 4 u grupama A i B**

<b>Grupe</b>	<b>N</b>	$\bar{X}$	<b>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>A</b>	5	22.20	5.630	14	28
<b>B</b>	8	18.50	6.141	12	27
<b>Ukupno</b>	13	19.92	6.006	12	28

U tabeli su prikazani podaci koji se odnose na učestalost anemije gradus 4 u grupama A i B, sa srednjim, minimalnim i maksimalnim preživljavanjem bolesnika.

Utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika u vremenu preživljavanja bolesnika u odnosu na gradus 4 anemije između grupa A i B (T test,  $t=1.089$ ;  $p>0.05$ ).



**Grafikon 14. Kumulativno preživljavanje bolesnika sa trombocitopenijom gradus 0 u grupama A i B**

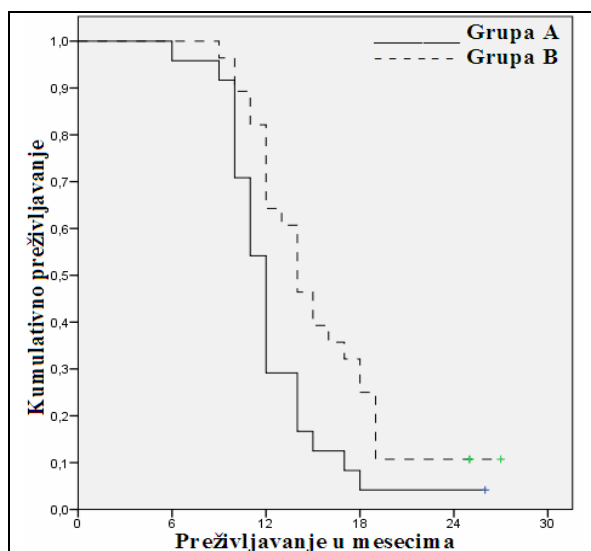
Utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika u vremenu preživljavanja bolesnika u grupama A i B u odnosu na trombocitopeniju gradus 0 (Long rank test,  $\chi^2=0.139$ ,  $p>0.05$ ).

**Tabela 46. Tabelarni prikaz trombocitopenije gradus 0 u grupama A i B**

Grupe	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
A	54	10.15	5.056	5	24
B	52	10.85	4.905	6	25
<b>Ukupno</b>	106	10.49	4.971	5	25

U tabeli su prikazani podaci koji se odnose na učestalost trombocitopenije gradus 0 u grupama A i B, sa srednjim, minimalnim i maksimalnim preživljavanjem bolesnika.

Nije bilo statistički značajne razlike u dužini preživljavanja bolesnika sa trombocitopenijom gradus 0 između grupa A i B (T test,  $t=1.082$ ,  $p>0,05$ ).



**Grafikon 15. Kumulativno preživljavanje bolesnika sa trombocitopenijom gradus 1 i 2 u grupama A i B**

Bolesnici iz grupe B sa trombocitopenijom gradusom su imali statistički značajno duže preživljavanje od onih iz grupe A za isti gradus toksičnosti (Long rank test,  $\chi^2=6.598$ ;  $p<0.01$ ).

**Tabela 47. Tabela prikaz trombocitopenije gradus 1 u grupama A i B**

Grupe	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
A	12	12.00	3.191	6	18
B	11	13.91	4.482	9	25
<b>Ukupno</b>	23	12.91	3.895	6	25

U tabeli su prikazani podaci koji se odnose na učestalost trombocitopenije gradus 1 u grupama A i B, sa srednjim, minimalnim i maksimalnim preživljavanjem bolesnika.

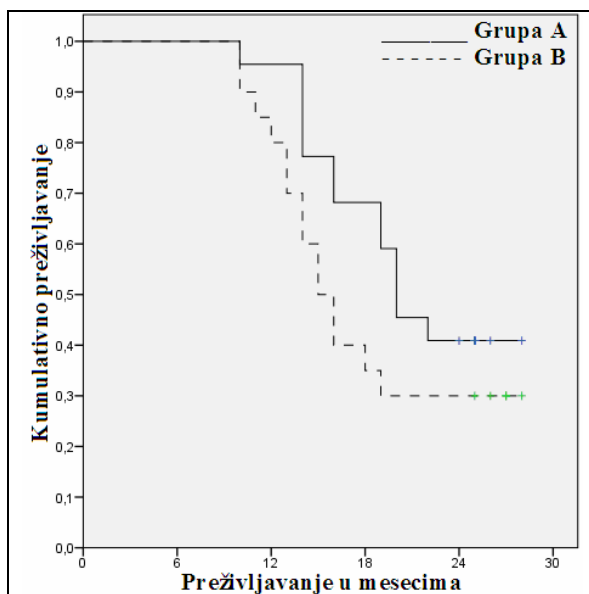
Utvrđeno je da je postojala statistički značajna razlika u dužini preživljavanja bolesnika u odnosu na gradus 1 trombocitopenije između grupa A i B (T test,  $t=0.185$ ;  $p<0.01$ ).

**Tabela 48. Tabelarni prikaz trombocitopenije gradus 2 u grupama A i B**

Grupe	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maximum
<b>A</b>	12	12.92	4.522	9	26
<b>B</b>	17	16.41	4.705	10	27
<b>Ukupno</b>	29	14.97	4.873	9	27

U tabeli su prikazani podaci koji se odnose na učestalost trombocitopenije gradus 2 u grupama A i B, sa srednjim, minimalnim i maksimalnim preživljavanjem bolesnika.

Utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika u dužini preživljavanja bolesnika u odnosu na gradus 2 trombocitopenije između grupa A i B (T test,  $t=2.002$ ;  $p>0.05$ ).

**Grafikon 16. Kumulativno preživljavanje bolesnika sa trombocitopenijom gradus 3 i 4 u grupama A i B**

Statističkom analizom je utvrđeno da nije postojala značajna razlika u dužini preživljavanja bolesnika između grupa A i B sa trombocitopenijom gradus 3 i 4 (Long rank test,  $\chi^2=0.713$ ;  $p>0.05$ ).

**Tabela 49. Tabela prikaz trombocitopenije gradus 3 u grupama A i B**

<b>Grupe</b>	<b>N</b>	$\bar{X}$	<b>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>A</b>	11	20.55	4.741	14	28
<b>B</b>	14	17.14	5.696	10	27
<b>Ukupno</b>	25	18.64	5.469	10	28

U tabeli su prikazani podaci koji se odnose na učestalost trombocitopenije gradus 3 u grupama A i B, sa srednjim, minimalnim i maksimalnim preživljavanjem bolesnika.

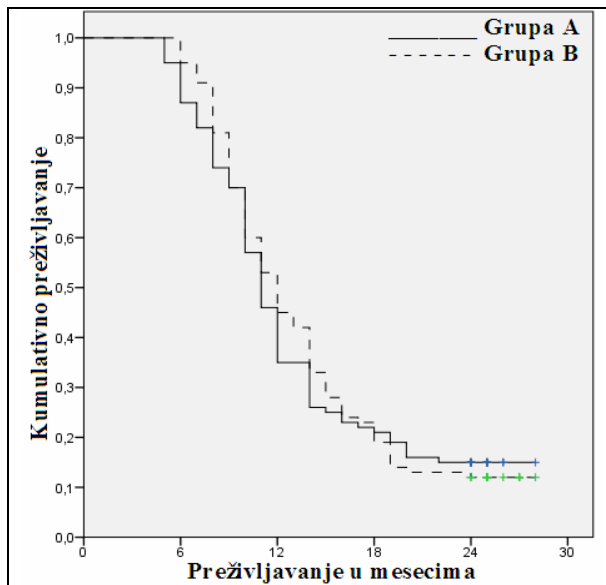
Utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika u dužini preživljavanja bolesnika u odnosu na gradus 3 trombocitopenije između grupa A i B (T test,  $t=1.593$ ;  $p>0.05$ ).

**Tabela 50. Tabela prikaz trombocitopenije gradus 4 u grupama A i B**

<b>Grupe</b>	<b>N</b>	$\bar{X}$	<b>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>A</b>	11	20.00	5.657	10	26
<b>B</b>	6	19.33	8.189	10	28
<b>Ukupno</b>	17	19.76	6.408	10	28

U tabeli su prikazani podaci koji se odnose na učestalost trombocitopenije gradus 4 u grupama A i B, sa srednjim, minimalnim i maksimalnim preživljavanjem bolesnika.

Utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika u dužini preživljavanja bolesnika u odnosu na gradus 4 trombocitopenije između grupa A i B (T test,  $t=0.199$ ;  $p>0.05$ ).



**Grafikon 17. Kumulativno preživljavanje bolesnika u grupama A i B**

Nije postojala statistički značajna razlika u vremenu preživljavanja bolesnika u grupama A i B ( $F=0.069$ ;  $p>0.05$ ).

Na ovaj način je i hipoteza, da ne postoje značajne razlike u preživljavanju bolesnika lečenih hemioterapijskim protokolom cisplatin/etoposid u odnosu na lečene protokolom gemcitabin/cisplatin, potvrđena.

## 12. DISKUSIJA

Iako je lečenje hemioterapijom obolelih od NSCLC praćeno mijelotoksičnošću sa značajnim varijacijama i kod bolesnika koji primaju isti hemioterapijski protokol, u velikom broju studija je dokazano da je upravo odsustvo mijelotoksičnosti tokom hemioterapije udruženo sa lošijim ishodom lečenja kod različitih malignih bolesti, uključujući i maligne tumore pluća. Iz tog razloga je i predloženo da se hematološka toksičnost koristi kao mera biološke aktivnosti citotoksičnih lekova te je prognostički značaj jatrogeno izazvane mijelosupresije evaluiran je i proučavan u velikom broju studija.

Rezultati prethodno sprovedenih istraživanja o uticaju mijelotoksičnosti u toku hemioterapije na preživljavanje bolesnika sa NSCLC i dalje predstavljaju nedovoljno istraženu i proučavanu oblast, te bi identifikacija novih prognostičkih faktora kao i njihova implementacija u svakodnevnom kliničkom radu zauzela značajno mesto kako u individualnoj prognozi tako i u odabiru tretmana za svakog bolesnika ponaosob.

U diskusiji koja sledi, u prvom manjem, delu dat je osvrt na najvažnije rezultate koji se odnose na opšte karakteristike ispitanika i grupa, a potom se najveći deo diskusije odnosi na analizu hematoloških paramtera i mijelotoksičnosti tokom hemioterapije i njihovom značaju kao prognostičkih faktora.

Učestalost obolevanja od malignih bolesti se povećava u ekonomski razvijenim zemljama kao rezultat starenja stanovništva i usvajanja specifičnih navika životnog stila. U ovom radu je analizirano ukupno 200 bolesnika, od čega je 76% bilo muškog i 24% ženskog pola. Globalno posmatrano, prema najnovijim statističkim podacima karcinom bronha se po učestalosti kod muškaraca nalazi na prvom ili drugom, a kod žena na drugom ili trećem mestu, zavisno od zemlje u kojoj je vođen nacionalni registar za karcinom. Prema podacima zdravstveno statističkog godišnjaka Republike Srbije, muškarci su u odnosu na maligne bolesti najčešće obolevali od karcinoma bronha, dok je kod žena najučestalija maligna bolest bila karcinom dojke, a karcinom bronha se nalazio na trećem ili četvrtom mestu po učestalosti, što se u suštini uklapa sa svetskim podacima (49,138).

Epidemiološki podaci u sklopu istraživanja SEEROG (The South Eastern Research Oncology Group) odnosili su se na podatke iz 8 zemalja istočne Evrope uključujući i Srbiju, za vodeće maligne bolesti u periodu između 2002. do 2006.godine. Prema tim podacima incidenca karcinoma bronha kod osoba muškog pola je bila najviša u Mađarskoj i iznosila 94.6, a kod žena je iznosila 24.9, (odnos 3,8:1). U Srbiji je prema podacima tog istraživanja incidenca iznosila 64.2 kod osoba muškog, i 18.4 kod osoba ženskog pola, sa odnosom 3.5:1 (49,139).

Prema epidemiološkim podacima koji se odnose na teritoriju Srbije najveću incidencu među svim malignim oboljenjima je kod osoba muškog pola upravo imao karcinom bronha (55.5/100.000 - 1999. godine i 70.8/100.000 - 2009. godine.), dok je kod osoba ženskog pola incidenca karcinoma bronha bila na četvrtom mestu, iza karcinoma dojke, cervikalnog i kolorektalnog karcinoma i iznosila je 12.0/100.000 - 1999. godine. i 19.4/100.000 - 2009. godine (49).

Prema navednim podacima se vidi da je u oba navedena perioda na području Srbije odnos incidence bolesti, (muškaraca prema ženama), iznosio oko 4:1, što je približno slično odnosu obolevanja među polovima u ovom radu, kao i u odnosu na podatke Registra za karcinom bronha Instituta za plućne bolesti Vojvodine za period 2010. do 2013. godine gde je odnos obolevnja iznosio 3.1:1 u korist muškog pola.

U ovom radu je utvrđeno da nije bilo statsitički značajne razlike između posmatranih grupa u odnosu na pol (Fisher test,  $p>0.05$ ).

U odnosu na starosnu dob, najmlađa osoba je u analiziranom uzorku imala 30, najstarija 80 godina, a prosečna starost je izosila 61.4 godine. I kod osoba ženskog i muškog pola najviše obolelih je bilo u opsegu od 61-70 godina, i utvrđeno je da nije bilo statsitički značajne razlike između posmatranih grupa u odnosu na starosnu dob (Fisher test,  $p>0.05$ ).

Prema literaturnim podacima, starosno-specifične stope incidencije karcinoma bronha su između 1.5 do 2.3 puta veće u više razvijenim zemaljama u poređenju sa manje razvijenim zemljama u svakoj starosnoj grupi. To znači da je značajno veći procenat obolelih u uzrastu od 65 i više godina u razvijenijim zemljama, (62% u poređenju sa 49%



u manje razvijenim zemljama). To se pre svega odražava zbog dužeg životnog veka i drugačije starosne distribucije u više razvijenim zemljama u poređenju sa manje razvijenim zemljama (140).

Prema populacionoj studiji sprovedenoj u šest država, (Kanada, Švedska, Danska, Norveška, Australija i Velika Britanija) i koja je obuhvatila period od 2004. do 2007. godine sa ukupno analiziranim 57.352 obolelih od karcinoma bronha prosečna starost prilikom postavljanja dijagnoze se kretala u opsegu od 69.3 do 74.8 godina, što upravo i ide u prilog prethodnoj tvrdnji o većem broju obolelih u starosnoj dobi preko 65 godina u razvijenim zemljama (141).

U odnosu na naviku pušenja, u uzorku su bili najzastupljeniji sadašnji pušači sa 53% odnosno njih 106, potom slede bivši pušači 65 (32.5%), a najmanje je bilo nepušača 29 (14.5%).

U našem istraživanju nije bili statistički značajne razlike u navikama pušenja cigareta između posmatranih grupa ( $\chi^2=2.309$ ,  $p>0.05$ ).

Na vezu između navike pušenja cigareta i nastanka karcinoma bronha prvi put je ukazano još tokom pedesetih godina XX veka, kada je u kliničkim studijama dokazano da pušači imaju 26 puta veću šansu da obole od karcinoma bronha u odnosu na nepušače. I aktuelno, u studiji koja je trajala pedeset godina došlo se do sličnih rezultata da muškarci pušači imaju 25 puta veću šansu da obole od karcinoma bronha u odnosu na nepušače, a prestanak pušenja u bilo kom periodu daje upečatljive rezultate u smislu smanjenja rizika obolevanja. Pored toga, izloženost pasivnom pušenju takođe povećava rizik od nastanka karcinoma bronha. Najnovija meta analiza pokazuje da izlaganje pasivnom pušenju kod nepušača povećava rizik obolevanja za četvrtinu, dok ekstremno izlaganje pasivnom pušenju taj rizik još udvostručuje (142-144).

U odnosu na stadijume bolesti, u uzorku su bili najzastupljeniji bolesnici u IV stadijumu, njih 101(50.5%), potom su sledili bolesnici u IIIB stadijumu 76(38%), a najmanje je bilo bolesnika u IIIA stadijumu 23(11.5%).

Bolesnici u IV stadijumu bolesti su bili statistički značajno više zastupljeni u odnosu na bolesnike u IIIA i IIIB stadijume u našem istraživanju (Fisher test,  $p<0.01$ ).

Prema podacima Registra za karcinom bronha Instituta za plućne bolesti Vojvodine koji se odnose na period 2010. do 2013. godine, stadijumi IIIA, IIIB i IV koji su obrađeni u ovom istraživanju činili su oko 70% u odnosu na sve ostale stadijume novodijagnostikovanih slučajeva karcinoma bronha.

Ako se analizira distribucija stadijuma NSCLC prema podacima Registra za karcinom bronha Instituta za plućne bolesti Vojvodine za period 2010. do 2013. godine dolazi se do sledećih podataka: u momentu postavljanja dijagnoze u I stadijumu je bilo 6.9% bolesnika, u II stadijumu 8.5%, u III stadijumu 34.9%, u IV stadijumu 35.6%, dok podaci za 14% bolesnika nisu bili dostupni.

Prema podacima prethodno pomenute velike populacione studije sprovedene u šest država došlo se do sledećih podataka: procenat bolesnika sa novo-dijagnostikovanim karcinomom bronha u I stadijumu se kretao od 14.4-20.0%, u II stadijumu od 3.5-5.8%, u III stadijumu 24.9-29.9%, u IV stadijumu 46.8-55.0%, dok podaci za 5.8-11.2% bolesnika nisu bili dostupni (141).

U grupi bolesnika u IV stadijumu bolesti, kod najvećeg broja bolesnika metastaze su bile locirane u jednom organu, kod njih 76(75.2%), potom su sledili bolesnici sa dve lokacije metastaza 22(21.8%), a najmanje su bili zastupljeni slučajevi sa tri metastatske lokacije i četiri ili više lokacije, 1(1%) odnosno 2(2%).

Prema lokaciji, najčešće mesto metastaza su bila pluća 43(43.1%), nešto ređe jetra 19 (18.6%) i kosti 12(11.8%), podjednako učestalo nadbubrezi i mozak sa 9(8.8%), a najređe pleura 7(6.9%) i druge lokalizacije.

U komparaciji sa literaturnim podacima, lokacije metastaziranja karcinoma bronha su podudarne sa lokacijama metastaziranja navedenim u ovom istraživanju, i one se kreću u opsegu do 39% za metastaze u kostima, do 30% za metastaze u mozgu, oko 25% za metastaze u jetri i oko 10% za metastaze u nadbubrežnim žlezdama (145).

U odnosu na procenu performans statusa bolesnika, najviše ih je imalo PS „1“ i to 132(66%), nešto ređe PS „0“ 55(27.5%), a najređe PS „2“, 13(6.5%).

ECOG performans status 0 i 1 su bili statistički značajno više zastupljeni u odnosu na ECOG 2 u našem istraživanju (Fisher test,  $p < 0.01$ ).

Ovakva distribucija performans statusa u uzorku je razumljiva (ECOG 0 i 1 je činilo 93.5% bolesnika), obzirom da se radilo o bolesnicima sa uznapredovalim i metastatskim NSCLC kod kojih su primenjivane konzervativne mere lečenja hemioterapijom za koje je i osnovni preduslov za primenu ovog vida lečenja bio zadovoljavajući PS. Kod svega 13(6.5%) bolesnika koji su imali ECOG PS 2 je takođe primenjeno lečenje hemioterapijom.

Prema zaključku panel diskusije koja se odnosila na primenu hemioterapije kod bolesnika sa uznapredovalim NSCLC i procenjenim PS prema ECOG skali na 2, primena hemioterapije ima značaj, jer upravo ovi bolesnici imaju značajan benefit od hemioterapije u pogledu palijacije simptoma i poboljšanja kvaliteta života, više nego bolesnici sa PS 0 i 1. U zaključku navedene panel diskusije je i naglašeno da odabir hemioterapijskog protokola treba vršiti prema lokalnim vodičima i prisutnim komorbiditetima kako bi se neželjeni efekti sprovedenog lečenja maksimalno smanjili (146).

Dok su razlike u incidenci karcinoma bronha između polova davno uočene, razlike u incidenci prema patohistološkom tipu tumora su još uvek predmet istraživanja. Prema epidemiološkim istraživanjima vođenim u poslednje tri decenije, incidenca adenokarcinoma bronha kod osoba ženskog pola i dalje je u signifikantnom porastu, dok je incidenca skvamoznog karcinoma bronha u padu, a oba patohistološka tipa imaju tendenciju pada incidence kod osoba muškog pola. Objašnjenje za porast incidence adenokarcinoma kod osoba ženskog pola može da se objasni promenom dizajna i načina izrade cigareta (147).

Prelaskom sa cigareta bez filtera na cigarete sa filterom, menja se i dubina inhalacije dima. Odnosno, dim cigarete bez filtera se udiše pliće, dovodi do depozicije karcinogena u centralnim disajnim putevima, i nastanak uglavnom skvamoznog karcinoma. Dubljim udisanjem dima iz cigareta sa filterom postiže se depozicija na periferiji, i predominantan nastanak adenokarcinoma. Redukcija nikotina i povećanje sadržaja N-nitrozoamina u cigaretama takođe je doprinoseći faktor za nastanak adenokarcinoma (148-150).

Adenokarcinom je bio najučestaliji histološki tip kako kod sadašnjih pušača i bivših pušača tako i kod nepušača i bio je prisutan kod 57(53.8%), odnosno 31(47.7%) i 15(51.7%) ispitanika.

U ovom istraživanju nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlika u učestalosti histoloških tipova u odnosu na pušački status ( $\chi^2=2.113$ ,  $p>0.05$ ).

Prema podacima populacione studije od strane Waltersa i saradnika u svim zemljama u kojima je ova studija sprovedena najučestaliji je bio adenokarcinom, i njegovo učešće među svim ostalim histološkim tipovima karcinoma bronha se kretalo u opsegu od 44.8% u Švedskoj do 25.2% u Velikoj Britaniji, gde je najučestaliji bio skvamozni karcinom sa učešćem od 27.6%, dok je adenokarcinom bio zastupljen sa 25.2%. U svim zemljama, izuzev Velike Britanije, na drugom mestu po učestalosti je bio skvamozni karcinom sa zastupljenošću od 22.6% u Norveškoj do 20% u Australiji (151).

U našoj studiji najčešći patohistološki tip karcinoma je bio adenokarcinom sa 51.5%, odnosno bio je dijagnostikovao kod 103 bolesnika, zatim su sledili skvamozni karcinom 80(40%), a najređi su bili neklasifikovani nemikrocelularni karcinomi 12(6%) i makrocelularni karcinomi 5(2.5%).

U grupi B je bilo statistički značajno više bolesnika sa adenokarcinomom u odnosu na grupu A (Fisher test,  $p<0.01$ ).

I kod osoba muškog i ženskog pola najučestaliji histološki tip je bio adenokarcinom, 74(48.7%), odnosno 29(60.4%), nešto ređe skvamozni karcinom, 67(44.1%) odnosno 13(27.1%), a najređe su bili zastupljeni makrocelularni i neklasifikovani nemikrocelularni karcinomi, 11(7.2%) odnosno 6(12.5%).

Nije postojala statistički značajna razlika u učestalosti histoloških tipova u odnosu na pol ( $\chi^2=4.798$ ,  $p>0.05$ ).

U studiji koju su objavili američki autori na čelu sa Mary Wahbah-om 2007.g. adenokarcinom je kao i u Japanu bio najzastupljeniji tip karcinoma i kod osoba muškog i ženskog pola sa učešćem od 36.8% i 46.5%, dok je skvamozni karcinom bio nešto manje zastupljen (31.6% i 25.4%) (151,152).

Prema ovim podacima adenokarcinom se na neki način izdvojio kao najučestaliji histološki tip karcinoma bronha, i njegova posebno visoka učestalost kod osoba ženskog

pola, bila je podstrek za dalja ispitivanja potencijalnih etioloških faktora u kancerogenezi. U ispitivanim epidemiološkim karakteristikama karcinoma bronha, prvo je uočena razlika u pušačkom statusu među polovima i prema tim podacima značajno je veći broj žena nepušača koje imaju karcinom bronha, dominantno adenokarcinom, što upućuje na zaključak da postoje i polom uslovljene razlike u nastanku ove bolesti. Multicentrična studija sprovedena 2007. godine od Wakele-a, pokazala je da je incidenca karcinoma bronha za žene nepušače mnogo veća, 14.4-20.8 na 100.000 stanovnika godišnje, u odnosu na incidencu kod muškaraca nepušača gde je iznosila 4.8-13.7 (49).

U ovoj studiji su analizirane i početne vrednosti parametara krvne slike pre započinjanja lečenja hemioterapijom, posebno za grupu A i B.

Kada je reč o početnim vrednostima hemoglobina uredne vrednosti je u grupi A imalo 64(64%), i u grupi B 74(74%) bolesnika, dok je snižene vrednosti, (gradus 1), u grupama A i B imalo 36(36%) i 26(26%) bolesnika. Ovi podaci ukazuju da nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na početne vrednosti hemoglobina između grupa A i B (Fisher test,  $p>0.05$ ).

Utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika između sniženih početnih vrednosti hemoglobina i nastanka anemija, svih gradusa (2, 3-4), tokom lečenja hemioterapijom, u obe grupe ispitanika ( $p=0.155$ ;  $p=0.123$ ;  $p>0.05$  za grupu A i  $p=0.103$ ;  $p=0.308$ ;  $p>0.05$  za grupu B).

Kada je reč o početnim vrednostima leukocita, u referentnom opsegu je u grupama A i B imalo 45(45%), odnosno 69(69%) bolesnika, dok je povišene vrednosti imalo u grupi A 55(55%) i u grupi B 31(31%) bolesnika. Ovi podaci ukazuju da je postojala statistički značajna razlika u odnosu na početne vrednosti leukocita između grupa A i B (Fisher test,  $p<0.01$ ).

Utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika između povišenih početnih vrednosti leukocita i nastanka leukopenije svih gradusa (1-2 i 3-4), tokom lečenja hemioterapijom, u obe grupe ispitanika ( $p=0.203$ ;  $p=0.053$ ;  $p>0.05$  za grupu A i  $p=0.002$ ;  $p=0.983$ ;  $p>0.05$  za grupu B).

U odnosu na početne vrednosti trombocita uredne vrednosti je imalo u grupi A 63(63%), i u grupi B 68(68%) bolesnika, dok je povišene vrednosti imalo u grupi A 37(37%) i u grupi B 32(32%) bolesnika. Ovi podaci ukazuju da nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na početne vrednosti trombocita između grupa A i B (Fisher test,  $p>0.05$ ).

Utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika između povišenih početnih vrednosti trombocita i nastanka trombocitopenije svih gradusa (1-2 i 3-4), tokom lečenja hemioterapijom, u obe grupe ispitanika ( $p=0,082$ ;  $p=0,416$ ;  $p>0,05$  za grupu A i  $p=0,058$ ;  $p=0,564$ ;  $p>0,05$ ).

Analiza početnih vrednosti parametara krvne slike rađena je u većem broju istraživanja, sa aspekta njihovog prognostičkog značaja. Tako je u radu japanskih autora (M. Tomita i sar.) nađena učestalost leukocitoze, anemije i trombocitoze od 4.15%, 35.64% i 9.34%, dok je u prethodno objavljenim radovima ova učestalost bila veća i iznosila za leukocitozu od 28-60%, za anemiju 48-80% i za trombocitozu 16-48%, što bi bilo veoma slično rezultatima nađenim o našoj studiji. Ova razlika u rezultatima nastaje najverovatnije iz razloga što su se podaci japanskih autora odnosili samo na početne stadijume NSCLC, (potencijalno resektabilne), a naredni navedeni podaci na sve stadijume NSCLC. Dalje, mogući drugi razlog za ovakvu razliku u rezultatima treba tražiti u različitoj distribuciji histoloških tipova i stadijuma bolesti u populaciji (153).

Jedan od postavljenih ciljeva u ovom istraživanju je bio da se utvrdi i učestalost hematološke toksičnosti po gradusima kod bolesnika lečenih različitim hemioterapijskim protokolima, odnosno protokolima cisplatin/etoposid i gemcitabin/cisplatin.

Analizirajući da li je bilo statistički značajne razlike u hematološkoj toksičnosti između pojedinih ciklusa posebno u grupama A i B došli smo do sledećih rezultata.

Kod najvećeg broja bolesnika u grupi A je bila zastupljena leukopenija gradus 1 kod 15(30%) bolesnika, potom slede gradus 2, 13(26%), gradus 3, 12(24%) i gradus 4, 9(18%).

U grupi B je takođe najčešće bila zastupljena leukopenija gradus 1, kod 13(26%) bolesnika, podjednako zastupljeni gradusi 2 i 3, 12(24%), a najređe gradus 4, 8(16%), te

ja na ovaj način utvrđeno da nije postojala statistički značajna razlika u gradusima leukopenije između posmatranih grupa ( $\chi^2=2.908$ ,  $p>0.05$ ).

Kada je u pitanju analiza anemije između posmatranih grupa došli smo do rezultata da je u grupi A najzastupljeniji bio gradus 3, kod 16(32%) bolesnika, potom slede gradus 2, 14(28%), i gradus 1, 13(26%), a najređe je bio zastupljen gradus 4, 5(10%).

U grupi B je najčešće bila zastupljena anemija gradus 2, kod 18(36%) bolesnika, potom slede gradus 3, 12(24%), i gradus 1, 11(22%), a najređe je bio zastupljen gradus 4, 8(16%).

Na osnovu navedenih podataka utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika u gradusima anemije između posmatranih grupa ( $\chi^2=2.264$ ,  $p>0.05$ ).

Što se tiče analize trombocitopenije, u grupi A su kod istog broja bolesnika bili zastupljeni gradusi 1 i 2, 12(24%) i potom gradusi 3 i 4, 11(22%).

U grupi B je najčešće bio zastupljen gradus 2, 17(34%), a potom sledi gradus 3, 14(28%) i 1, 11(22%), dok je najređe bio prisutan gradus 4, 6(12%). I kada je u pitanju trombocitopenija, nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u gradusima trombocitopenije između posmatranih grupa ( $\chi^2=3.403$ ,  $p>0.05$ ).

Na ovaj način je potvrđena i hipoteza da nisu postojale razlike u učestalosti hematološke toksičnosti kod bolesnika lečenih navednim hemioterapijskim protokolima.

U kliničkoj studiji sprovednoj u Indiji kod bolesnika sa uznapredovalim NSCLC praćen je efekat hemioterapije bazirane na preparatima platine sa posebnim osvrtom na nastanak akutnih toksičnih komplikacije i došlo se do sledećih rezultata kada je u pitanju hematološka toksičnost. Anemija je bila najčešća hematološka toksičnost i prisutna kod 81% bolesnika. Tokom sprovođenja prvog ciklusa hemioterapije anemija nije bila registrovana ni kod jednog bolesnika. Nakon završenog drugog ciklusa hemioterapije anemija gradus 1 je bila prisutna kod 39.4% bolesnika, anemija gradusa 2 kod 26.3% bolesnika, dok je jedan bolesnik razvio i anemiju gradus 3. Nakon sprovedenog trećeg ciklusa hemioterapije oko 40% bolesnika je imalo anemiju gradus 1, oko 27% bolesnika anemiju gradus 2, i 13.5% bolesnika anemiju gradus 3 (154).

Nakon sprovedenog prvog ciklusa hemioterapije ni jedan bolesnik nije imao neutropeniju ni leukopeniju. Nakon sprovedenog drugog ciklusa kod 27% bolesnika je bila prisutna leukopenija gradus 1, kod 18.9% bolesnika leukopenija gradus 2, dok ni jedan bolesnik nije imao leukopeniju gradus 3. Nakon sprovedenog trećeg ciklusa zastupljenost leukopenije po gradusima je izgledala ovako: gradus 1 je bio prisutan kod 38.8% bolesnika, gradus 2 kod 19.4% bolesnika, dok su gradus 3 imala dva bolesnika (154).

Što se tiče trombocitopenije, ona takođe nije bila zastupljena ni kod jednog bolesnika nakon sprovedenog prvog ciklusa hemioterapije. Nakon sprovedenog drugog ciklusa hemioterapije ona je bila registrovana kao gradus 1 kod 13.8% bolesnika i kao gradus 2 kod 11.1% bolesnika, dok gradusi 3 i 4 nisu bili verifikovani. Nakon sprovedenog trećeg ciklusa hemioterapije, ona je bila prisutna kod 44.4% bolesnika kao gradus 1, i tri bolesnika su imala trombocitopeniju gradus 2 (154).

U našoj studiji, sumarno u oba grupe A i B, leukopenija je bila verifikovana kod 94(94%) bolesnika tokom sprovođenja lečenja. Distribucija prema gradusima je izgledala ovako: gradus 1 je bio prisutan kod 28(28%) bolesnika, gradus 2 kod 25(25%), gradus 3 kod 24(24%) i gradus 4 kod 17(17%) bolesnika.

Proučavajući uticaj mijelosupresije kao prognostičkog faktora tokom sprovođenja hemioterapije kod bolesnika sa uznapredovalim NSCLC japanski istraživači (Yukiko Kishida i sar.) su došli do sledećih rezultata koji se odnose na učestalost hematološke toksičnosti u toku sprovođenja hemioterapije: kod svih bolesnika tokom sprovođenja hemioterapije došlo je do razvoja neutropenije, pri čemu je gradus 1 bio najmanje zastupljen 2(2.3%), a slede gradusi 2 i 3, 7(8.1%) i 26(30.2%), dok je gradus 4 bio najviše zastupljen 51(59.3%) bolesnika (155).

U odnosu na ukupnu učestalost neutropenije rezultati u našoj studiji su slični kao i rezultati japanskih autora.

U našoj studiji, sumarno u oba grupe A i B, anemija je bila verifikovana kod 97(97%) bolesnika tokom sprovođenja lečenja, sa sledećom distribucijom gradusa: gradus 1, 24(24%), gradus 2, 32(32%), gradus 3, 28(28%) i gradus 4, kod 13(13%) bolesnika.



U studiji japanskih istraživača anemija je bila prisutna kod 97.7% bolesnika, pri čemu je gradus 1 je bio prisutan kod 9(10.5%), gradus 2 kod 40(46.5%), gradus 3 kod 25(29.1%), i gradus 4 kod 10(11.6%) bolesnika (155).

U studiji japanskih istraživača trombocitopenija je bila najmanje zastupljena u odnosu na druge analizirane hematološke parametre, i ona je tokom lečenja bila verifikovana kod 54.7% bolesnika, a distribucija po gradusima je izgledala ovako: gradus 1 je bio prisutan kod 40(46.5%) bolesnika, gradus 2 kod 4(4.7%), gradus 3 kod 2(2.3%), i gradus 4 kod 1(1.2%) bolesnika (155).

U našoj studiji, sumarno u oba grupe A i B, trombocitopenija je bila verifikovana kod većeg broja bolesnika (94%) u odnosu na japanske autore, a distribucija prema gradusima je izgledala ovako: gradus 1 je bio prisutan kod 23(23%) bolesnika, gradus 2 kod 29(29%), gradus 3 kod 25(25%) i gradus 4 kod 17(17%) bolesnika.

U randomizovanoj kliničkoj studiji faze III od strane španskih autora (Filipe Cardenal i sar.) ispitivana je efikasnost hemioterapijskih protokola gemcitabin/cisplatin i etopozid/cisplatin u lečenju uznapredovalog i metastatskog NSCLC, sa primarnim ciljem komparacije stope terapijskog odgovora. Kao sekundarni cilj ove studije bila je i analiza toksičnog profila ovih hemioterapijskih režima. Mijelosupresija je bila najučestalija toksičnost u ovoj studiji (156).

Gradusi 3 i 4 neutropenije su bili podjednako učestali u obe tretmanske grupe, s tim da su febrilne neutropenije bile češće zastupljene u grupi sa etopozidom, pri čemu je i neutropenija gradus 4 je bila duplo više zastupljena u grupi sa etopozidom nego u grupi sa gemcitabinom pri  $p < 0.0009$ .

Trombocitopenija gradusa 3 i 4 je bila češća zastupljena u grupi sa gemcitabinom ( $p = 0.0457$ ), međutim ova razlika nije bila statistički značajna, jer bolesnici iz grupe lečeni gemcitabinom nisu imali više neželjenih događaja u vidu hemoragijskog sindroma niti su primili više transfuzija sa koncentrovanim trombocitima u odnosu na bolesnike iz grupe lečenih etopozidom.

Gradusi 3 i 4 anemije su bili verifikovani kod podjednakog broja bolesnika u obe

tretmanske grupe, kao i ukupan broj bolesnika koji su primili derivate krvi radi korekcije anemije je bio sličan u obe tretmanske grupe (156).

Analizirajući da li je bilo statistički značajno više hematološke toksičnosti između pojedinih ciklusa posebno u grupama A i B došli smo do sledećih rezultata.

Analizom navedenih podataka došli smo do zaključka da je postojala statistički značajna razlika u frekvenciji hematološke toksičnosti između pojedinih ciklusa hemioterapije kod bolesnika u grupi A i B. Statistički značajna razlika je postojala između prvog i drugog ciklusa (Fisher test,  $p < 0.01$ ), između drugog i trećeg ciklusa (Fisher test,  $p < 0.01$ ), kao i između trećeg i četvrtog ciklusa hemioterapije (Fisher test,  $p < 0.01$ ), sa tendencijom povećanja frekvencije od prvog ka četvrtom ciklusu hemioterapije.

U celom uzorku, (zajedno grupa A i B) kod većeg broja bolesnika 64(64%), hematološka toksičnost je bila verifikovana nakon jednog ili dva ciklusa hemioterapije, dok je kod manjeg broja ispitanika 36(36%) hematološka toksičnost bila verifikovana nakon tri odnosno četiri sprovedena ciklusa hemioterapije.

Nije postojala statistički značajna razlike između posmatranih grupa za analizirani parametar (Fisher test,  $p > 0.05$ ).

U uzorku je analiziran i terapijski odgovor na primenjeno lečenje različitim hemioterapijskim protokolima pri čemu smo došli do sledećih rezultata.

U grupi A je kod najvećeg broja bolesnika postignut terapijski odgovor SD 55(55%), nešto ređe terapijski odgovor PR 42(42%), a najređe terapijski odgovor CR 3(3%).

U grupi B je kod najvećeg broja bolesnika postignut terapijski odgovor PR 62(62%), ređe terapijski odgovor SD 36(36%), a najređe terapijski odgovor CR 2(2%).

Terapijski odgovor PD nije analiziran obzirom da je on bio isključujući kriterijum za selekciju bolesnika za ovu studiju.

Statističkom analizom je utvrđeno da je postojala statistički značajna razlika u postignutom terapijskom odgovoru između dve posmatrane grupe, odnosno odgovora SD je bilo statistički značajno više u grupi A, a odgovora PR u grupi B. ( $\chi^2=8.013$ ,  $p < 0.05$ ).

Iako hemioterapijski režimi bazirani na preparatima platine ostvaruju najbolju efektivnost u lečenju obolelih od NSCLC kompletan terapijski odgovor se retko postiže. Prema literaturnim podacima stopa terapijskog odgovora primenom platinskih režima kod obolelih od NSCLC se kreće od 20 do 73% (157).

U prethodno pomenutoj kliničkoj studiji od strane španskih autora (Filipe Cardenal i sar.), ispitivana je i terapijska efikasnost hemioterapijskih protokola gemcitabin/cisplatin i etopozid/cisplatin u lečenju uznapredovalog i metastatskog NSCLC. Upotrebom hemioterapijskog režima gemcitabin/cisplatin postignuta je veća stopa terapijskog odgovora u odnosu na terapijski režim etopozid/cisplatin (40.6% naspram 21.9% pri  $p < 0.02$ ). Ovaj bolji terapijski odgovor bio je udružen i sa značajnim odlaganjem nastanka progresije bolesti, tako da je kod bolesnika lečenih hemioterapijskim režimom gemcitabin/cisplatin srednje vreme do progresije bolesti iznosilo 6.9 meseci u odnosu na 4.3 meseca u grupi lečenih protokolom etopozid/cisplatin što je bilo i statistički značajno pri  $p = 0.01$ . Bez obzira na ovu superiornost hemioterapijskog protokola gemcitabin/cisplatin nije postojala statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju bolesnika u obe tretmanske grupe (8.7 meseci naspram 7.2 meseci) (156).

U našoj studiji ni jedan od ciljeva se nije odnosio na ispitivanje efikasnosti hemioterapijskih protokola, ali je u grupi bolesnika lečenih protokolom gemcitabin/cisplatin bilo statistički više bolesnika sa terapijskim odgovorom PR u odnosu na grupu bolesnika lečenih protokolom etopozid/cisplatin gde je bilo više bolesnika sa terapijskim odgovorom SD.

Naredna diskusija se odnosi na analizu prognostičkih faktora u ovoj studiji. Analizom prognostičkih faktora kod obolelih od karcinoma bronha postiže se bolje sagledavanje individualne prognoze i odabira modaliteta lečenja, određivanje uključujućih kriterijuma u kliničkim trajalima, komparacija grupa bolesnika kao i bolje razumevanje bolesti.

Bolesnici starije životne dobi predstavljaju, na neki način posebnu populaciju kada je specifično onkološko lečenje u pitanju. Starija životna dob je faktor rizika za nastanak velikog broja bolesti, uključujući i maligne bolesti, s tim da ima i značajan uticaj na tok bolesti kao i preživljavanje bolesnika sa karcinomom bronha. Obzirom na podatke koji govore u prilog da najmlađa starosna kategorija bolesnika sa karcinomom bronha ima

lošije preživljavanje u odnosu na one u starijoj životnoj dobi, nameće se pitanje da li se radi o uticaju same maligne bolesti, odnosno o interakciji maligne bolesti i ostarelog organizma, ili je reč o uticaju komorbiditeta na smanjene funkcionalne rezerve organizma. Smatra se da je granica od 70 godina, a po nekima od 65 godina ta koja određuje starije bolesnike, s tim da pored stvarne, hronološke starosti u razmatranje treba uzeti i fiziološku, odnosno biološku starost. Kada je karcinom bronha u pitanju, u prilog tvrdnji da su maligna oboljenja agresivnija kod starijih nego kod mlađih ide i činjenica da samo 7% ne operisanih bolesnika sa karcinomom bronha starijih od 70 godina živi duže od godinu dana, i da je smrtnost od karcinoma bronha veća što je bolesnik stariji (33).

Međutim, eksperimentalno je dokazano da promene u endokrinom i imunološkom sistemu kod starijih bolesnika mogu negativno da utiču na rast tumora, odnosno da se kod starijih bolesnika karcinom bronha češće otkriva u lokalizovanom, odnosno u manje uzanpredovalom stadijumu (158).

Starost je faktor za koji se ne može sa sigurnošću reći da pripada prognostičkim faktorima, jer još uvek ne postoje podaci o signifikantnosti uticaja starosti na preživljavanje, s tim da se i u našoj studiji rezultati slažu sa napred navednim stavom da starost nije jasan prognostički faktor, ( $p=0.296$  u grupi A i  $p=0.360$  u grupi B).

Uloga pola kao faktora koji može imati uticaja na preživljavanje bolesnika sa karcinomom bronha ispitivana je u brojnim studijama, i generalni je stav da kod bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha uloga pola nema prognostički značaj, iako je u malom broju radova ženski pol označen kao pol sa boljim preživljavanjem (33).

I u našoj studiji rezultati se slažu sa napred navednim stavom da pol nije jasan prognostički faktor za preživljavanje bolesnika na NSCLC, ( $p=0.619$  u grupi A i  $p=0.646$  u grupi B).

Kao i kod drugih maligniteta PS ima jasan prognostički značaj i kod obolelih od NSCLC. U svim dosadašnjim retrospektivnim i prosepektivnim trajalima u kojima su proučavani prognostički faktori, dokazano je da je PS nezavisan prognostički faktor. U seriji od 5000 bolesnika sa inoperabilnom NSCLC analizirano je više od 50 različitih

prognostičkih faktora pri čemu su se PS, stadijum bolesti, i gubitak telesne mase izdvojili kao najvažniji nezavisni prognostički faktori (159-165).

U fazi II i III trajala kod bolesnika sa uznapredovalim NSCLC lečenih cisplatinskim dubletima takođe je dokazana nezavisna prognostička uloga PS, sa postignutim srednjim preživljavanjem bolesnika 9.4, 6.4 i 3.3 meseci u odnosu na PS 0, 1 i 2, pri čemu je i srednje preživljavanje bolesnika sa PS 2 bilo kraće u odnosu na bolesnike sa PS 0 i 1, retko je prelazilo 5 meseci, sa jednogodišnjom stopom preživljavanja manjom od 20% (165-157).

Performans status kod bolesnika je u našoj studiji procenjivan po ECOG skali. Inicijalno, u momentu hospitalizacije najviše ih je imalo ECOG 1 (66%), nešto ređe 0 (27.5%), a najređe 2 (6.5%). U brojnim radovima je dokazana prognostička vrednost performans statusa za preživljavanje bolesnika, jer je bila i u direktnoj korelaciji sa odabirom terapijskog modaliteta. Naime, diferentna onkološka terapija se, zbog svojih mogućih nuspojava i agresivnosti, i primenjuje samo kod bolesnika sa performans statusom po 0 ili 1, dok se kod nižih statusa uglavnom ne primenjuje (167).

Obzirom da su u našoj studiji veliku većinu činili bolesnici sa ECOG-om 0 i 1, univarijantnom analizom performans status nije identifikovan kao prognostički faktor, ( $p=0.999$  u grupi A i  $p=0.186$  u grupi B).

Histološki tipovi tumora bi trebalo da budu važna osnova u analizi prognostičkih faktora karinoma bronha, jer se pretpostavlja da postoji i značajna razlika u prognozi između različitih histoloških tipova, ali su mišljenja podeljena. U pojedinim istraživanjima je ustanovljeno da bolesnici sa skvamoznim karcinomom imaju duže preživljavanje u odnosu na bolesnike sa adenokarcinomom i makrocelularnim karcinomom, ali je pak u nekim drugim istraživanjima utvrđeno da bolesnici sa adenokarcinomom imaju bolje preživljavanje u odnosu na ostale tipove nemikrocelularnog karcinoma. U nekim se radovima pominje da ne postoje razlike u preživljavanju između pojedinih histoloških tipova nemikrocelularnog karcinoma,

odnosno da tip karcinoma nema uticaja na preživljavanje, ali samo kod operisanih bolesnika (33).

U našoj studiji histološki tip karcinoma nije identifikovan kao prognostički faktor za preživljavanje bolesnika, ( $p=0.854$  u grupi A i  $p=0.311$  u grupi B).

Kada je u pitanju analiza stadijuma bolesti, u našoj studiji u uzorku su bili najzastupljeniji bolesnici u IV stadijumu (50.5%), potom su sledili bolesnici u IIIB stadijumu (38%), a najmanje je bilo bolesnika u IIIA stadijumu (11.5%), odnosno njih 49.5% je bilo u III stadijumu.

Prikazani rezultati preživljavanja bolesnika u ovoj studiji jasno su ukazali da postoji statistički značajna razlika između analiziranih stadijuma bolesti, što je univarijantnom analizom i dokazano, odnosno stadijum bolesti je identifikovan kao prognostički faktor ( $p<0.01$ ). Rezultati ove studije su, kada je u pitanju analiza stadijuma bolesti kao prognostičkog faktora za preživljavanje bolesnika sa uznepredovalim i metastatskim stadijumom NSCLC, podudarni sa literaturnim podacima, (Berghmans T.), u kojima je takođe analiziran stadijum bolesti kao nezavisni prognostički faktor kod obolelih od NSCLC, jer je on ujedno i determinisao vrstu diferentnog onkološkog lečenja (168).

U grupi A je Koeficijent verovatnoće (OR) za stadijum IIIB u odnosu na IIIA iznosio 26.800, što bi značilo da bolesnici u stadijumom IIIB imali 26.8 puta veću šansu za nastanak smrtnog ishoda u odnosu na bolesnike u stadijumu IIIA, dok je OR za stadijum IV u odnosu na stadijum IIIA iznosio 131.729, što bi značilo da bolesnici sa stadijumom IV imali 131.729 puta veću šansu za nastanak smrtnog ishoda u odnosu na bolesnike u stadijumu IIIA. Na ovaj način je dokazano da je postojala statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika u odnosu stadijum bolesti (ANOVA;  $F=23.457$ ;  $p<0.01$ ).

U grupi B je OR za stadijum IIIB u odnosu na IIIA iznosio 38.218, što bi značilo da su bolesnici sa stadijumom IIIB imali 38.2 puta veću šansu za nastanak letalnog ishoda u odnosu na bolesnike u stadijumu IIIA, te je i u ovoj grupi utvrđeno da je postojala statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika u odnosu na stadijum bolesti (ANOVA;  $F=54.678$ ;  $p<0.01$ ).

Daljom analizom hematoloških prognostičkih faktora došlo se do sledećih rezultata, koji bi ujedno i predstavljali objašnjenje na postavljen prvi cilj u ovom istraživanju.

U grupi A je utvrđeno da je kod leukopenije kao prognostičkog faktora povećanjem gradusa za 1 smanjena verovatnoća nastanka smrtnog ishoda za 0.543 puta, pri čemu su bolesnici sa gradusom 4 statistički značajno duže preživljavali u odnosu na bolesnike sa ostalim gradusima (ANOVA;  $F=9.308$ ;  $p<0.01$ ). Potom, kod anemije kao prognostičkog faktora je utvrđeno da su bolesnici sa gradusom 3 imali 0.16 puta manju verovatnoću nastanka smrtnog ishoda u odnosu na one sa gradusom 0, dok su bolesnici sa gradusom 4 imali 0.05 puta manju verovatnoću nastanka smrtnog ishoda u odnosu na one sa gradusom 0. Isto tako je utvrđeno da su bolesnici sa anemijom gradusa 3 i 4 statistički značajno duže preživljavali u odnosu na bolesnike sa ostalim gradusima (ANOVA;  $F=13.189$ ;  $p<0.01$ ).

Kod trombocitopenije kao prognostičkog faktora bolesnici sa gradusom 3 su imali 0.12 puta manju verovatnoću nastanka smrtnog ishoda u odnosu na one sa gradusom 0, dok su bolesnici sa gradusom 4 imali 0.13 puta manju verovatnoću nastanka smrtnog ishoda u odnosu na one sa gradusom 0. Isto tako je utvrđeno da su bolesnici sa trombocitopenijom gradusa 3 i 4 statistički značajno duže preživljavali u odnosu na bolesnike sa ostalim gradusima (ANOVA;  $F=21.697$ ;  $p<0.01$ ).

Analizom leukocitoze kao prognostičkog faktora u odnosu na normalne vrednosti leukocita došlo se do rezultata da su bolesnici sa povišenim vrednostima leukocita imali 24.4 puta veću šansu za nastanak smrtnog ishoda u odnosu na one sa normalnim vrednostima ( $p<0.003$ ; OR= 24.387; donja granica 3.058 i gornje granica 194.479 za 95% CI), odnosno, bolesnici sa normalnim početnim vrednostima leukocita su imali statistički veoma značajno duže vreme preživljavanja (t test;  $t=3.780$ ;  $p<0.01$ ).

Analizom trombocitoze kao prognostičkog faktora u grupi A je utvrđeno da su bolesnici sa inicijalno normalnim vrednostima trombocita imali statistički značajno duže vreme preživljavanja u odnosu na bolesnike sa trombocitizom (t test;  $t=2.429$ ;  $p<0.05$ ).

U grupi B analiza je pokazala da su bolesnici sa leukopenijom gradus 3 imali 0.1 puta manju verovatnoću nastanka smrtnog ishoda u odnosu na one sa gradusom 0, dok su bolesnici sa leukopenijom gradus 4 imali 0.08 puta manju verovatnoću nastanka smrtnog ishoda u odnosu na one sa gradusom 0. Isto tako je utvrđeno da su bolesnici sa gradusima 3 i 4 statistički značajno duže preživljavali u odnosu na bolesnike sa ostalim gradusima leukopenije (ANOVA;  $F=16.677$ ;  $p<0.01$ ). Kod bolesnika sa anemijom gradus 3 verovatnoća nastanka smrtnog ishoda u odnosu na one sa gradusom 0 je bila manja 0.08 puta, dok je kod onih sa gradusom 4 ta verovatnoća bila manja 0.07 puta. Utvrđeno je i da su bolesnici sa anemijom gradusom 3 i 4 statistički značajno duže preživljavali u odnosu na bolesnike sa ostalim gradusima anemije (ANOVA;  $F=18.634$ ;  $p<0.01$ ).

Kod bolesnika koji su imali trombocitopeniju gradus 4 verovatnoća nastanka smrtnog ishoda je bila 0.097 puta manja u odnosu na one sa gradusom 0. Isto tako je utvrđeno da su bolesnici sa trombocitopenijom gradusa 3 i 4 statistički značajno duže preživljavali u odnosu na bolesnike sa ostalim gradusima trombocitopenije (ANOVA;  $F=7.852$ ;  $p<0.01$ ).

Analizom leukocitoze i trombocitoze kao prognostičkih faktora u grupi B je utvrđeno da su bolesnici sa inicijalno urednim vrednostima leukocita i trombocita imali statistički značajno duže preživljavanje u odnosu na bolesnike sa inicijalno verifikovanom leukocitozom (t test;  $t=3.574$ ;  $p<0.01$ ) i trombocitozom (t test;  $t=3.870$ ;  $p<0.01$ ).

Na ovaj način je i hipoteza, da bolesnici sa leukopenijom, anemijom i trombocitopenijom tokom lečenja hemioterapijom imaju duže preživljavanje u odnosu na bolesnike koji je ne razvijaju, u najvećoj meri i potvrđena.

Već je ranije rečeno da hematološka toksičnost, uzrokovana najvećim brojem citoskičnih lekova, može predstavljati biološku meru aktivnosti leka i može se koristiti u proceni efikasnost lečenja (169,170).

Di Maio je sa saradnicima opisao prediktivnu i prognostičku ulogu hemioterapijom indukovane neutropenije kod uznapredovalog NSCLC. Ovi italijanski autori su objavili rezultate tri randomizovana trajala faze III primene hemioterapije kod uznapredovalog



NSCLC u kojima je testirana hipoteza da je hemioterapijom indukovana neutropenija udružena sa dužim preživljavanjem (136).

Bolesnici sa uznapredovalim NSCLC koji su obuhvaćeni ovim kliničkim trajalima sprovedenim u periodu od 1996. do 2001. su bili posebno selektirani za ovu studiju. Pogrešno tumačenje udruženosti postojanja neutropenije i ishoda lečenja moglo je poticati i od moguće udruženosti broja aplikovanih ciklusa i prognoze lečenja. Veća incidence neutropenije je i bila očekivana kod većeg broja aplikovanih ciklusa hemioterapije, ali u isto vreme bolesnici koji su imali i duže preživljavanje su primili veći broj ciklusa hemioterapije. Dalje, neutropenija je mogla postojati i kao posledica loše selekcije bolesnika. Da bi se neutralisala loša selekcija bolesnika primenjena je limitirajuća strategija u odabiru bolesnika u istraživanju te su izabrani samo bolesnici koji su kompletirali šest ciklusa hemioterapije, odnosno koji su bili živi i šest meseci nakon randomizacije. Incidencija neutropenije kod bolesnika koji su primili kombinovanu hemioterapiju bez cisplatine je bila slična kao i kod bolesnika koji su primili monoterapiju, ali niža u odnosu na bolesnike koji su primili hemioterapiju baziranu na cisplatinu. Ukupno, neutropenija gradusa 1 i 2 je bila prisutna kod 32%, a neutropenija gradusa 3 i 4 je bila prisutna kod 21% bolesnika (135).

Medijana preživljavanja nakon isteka šest meseci od randomizacije kod bolesnika sa neutropenijom gradus 1 i 2, odnosno gradusa 3 i 4 je iznosila 43.7 odnosno 42 nedelje, i 31.4 nedelju kod bolesnika koji nisu imali neutropeniju. Multivarijantnom analizom jedino je neutropenija identifikovana kao prognostički faktor u preživljavanju u odnosu na druge analizirane faktore, (pol, godine staorsti, performans status i histološki tip tumora). Rezulatti se nisu menjali ni kada je analiza ponovljena nakon stratifikacije u odnosu na primenjenu vrstu lečenja i pol ( $p=0.0241$ ). Tri preostale studije sprovedenne od strane Di Maia i sar. razlikovale su se u pogledu starosti ispitanika i primenjenih hemioterapijskih protokola, ali rezultati nisu značajno divergirali u pogledu uticaja neutropenije na preživljavanje u ovim različitim trajalima (135).

Skoro je Pallis sa saradnicima u okviru HORG (Hellenic Oncology Research Group) retrospektivno analizirao udruženost stepena hemioterapijom indukovane neutropenije i ishoda lečenja kod obolelih od uznapredovalog NSCLC. Retrospektivno je analizirano

858 bolesnika sa uznapredovalim i/ili metastatskim NSCLC koji su lečeni docetakselom i gemcitabinom. Svi podaci su izvedni iz baze podataka HORG trajala, i obuhvatali su podatke iz šest kliničkih studija. Bolesnici su kategorisani u tri grupe u odnosu na stepen neutropenije; bez neutropenije (gradus 0), blaga neutropenija (gradusi 1 i 2) i teška neutropenija (gradusi 3 i 4). Terapijski odgovor, srednje vreme do progresije bolesti i srednje vreme ukupnog preživljavanja su bili značajno bolji kod bolesnika koji su razvili bilo koji stepen neutropenije u odnosu na one bez neutropenije. Bolesnici sa bilo kojim stepenom neutropenije su imali značajno bolji terapijski odgovor (40.5%) u odnosu na one bez razvijene neutropenije (22.5%). Bolesnici koji su razvili bilo koji stepen neutropenije su imali i značajno duže srednje vreme do progresije bolesti (5.5 meseci) u odnosu na one bez neutropenije (3 meseca) pri  $p=0.0001$ . Srednje vreme do progresije bolesti je iznosilo 3, 5.4 i 5.6 meseci za grupu bez neutropenije, blagu i tešku neutropeniju. Srednje vreme ukupnog preživljavanja je bilo značajnije duže kod bolesnika sa bilo kojim stepenom neutropenije u odnosu na grupu bez neutropenije. Srednja vremena ukupnog preživljavanja su bila 7.9, 12.5 i 11.2 meseci za grupe bez, sa blagom, odnosno teškom neutropenijom. Multivarijantnom analizom je dokazano da su blaga i teška neutropenija nezavisni faktori udruženi sa boljim srednjim vremenom do progresije bolesti kao i ukupnog preživljavanja. U zaključku ove studije je navedeno, da iako je hemioterapijom indukovana neutropenija identifikovana kao nezavistan prognostički faktor, ostaje potreba da se u prospektivnim trajalima demonstrira da li eskalacije doze hemioterapeutika kod bolesnika koji ne razviju neutropeniju može poboljšati kliničku efikasnost lečenja (134,135).

Odgovor tumorskih ćelija na hemioterapiju zavisi od činjenice da li dovoljna količina aktivnog leka dospeva do ciljnih ćelija i da li je ciljna ćelija senzitivna na uticaj leka. Oba ova uticaja mogu biti primenjena na normalne ćelije, kao što su hematopoezne ćelije. Prvo, dostupnost uticaja aktivnog leka na ciljane ćelije zavisna je od farmakokinetike leka (metabolizam, distribucija i katabolizam), dok je senzitivnost ciljnih ćelija na delovanje leka genetski predisponirana i zavisna od tumor-specifične stečene rezistencije (135).

Ukoliko se prihvati hipoteza da je neutropenija indirektni pokazatelj biološke aktivnosti leka, tada izostanak neutropenije može predstavljati odsustvo ili slab biološki odgovor, najverovatnije zbog subdoziranja. Di Maio sa sar. sugeriše da subdoziranje

može biti posledica neadekvatne metodologije primenjene tokom faze I kliničkih trajala u cilju identifikovanja tolerantne i aktivne doze leka ili upotrebe samo telesne površine u određivanju doze koju je potrebno primeniti (136).

Skorije, ovaj sistem je kritikovan, zbog slabe korelacije između telesne površine i farmakokinetičkih parametara kod najvećeg broja citotoksičnih lekova, uzrokovane inter-individualnim varijabilnostima u metabolizmu. Ukoliko su ove pretpostavke tačne, one mogu sugerisati da bi dozu trebalo određivati bazirano na observiranoj toksičnosti (171,172)

Efektivne doze nisu neophodno i veće u odnosu na one računane tradicionalnim sistemom. Di Maio sa sar. predlaže koncept „pravih doza“ radije nego nazive, niske ili visoke doze. Drugim rečima, principi efikasnosti standardne hemioterapije kod uznapredovalog NSCLC mogu se poboljšati „traženjem“ neutropenije kao indirektnog markera optimalnog doziranja leka (136).

Podaci tri randomizovana trajala faze III (ELVIS, MILES i GEMVIN3) su pokazali da je prisustvo, ali ne i težina hemioterapijom indukovane neutropenije prognostički značajan faktor za preživljavanje. Rezultati iz ovih studija ukazuju i na činjenicu da doza citotoksičnog leka nije od krucijalnog značaja u odnosu na biološki efekat doze. Činjenica da teška neutropenija nema veći značaj u odnosu na blagu neutropeniju, ali da su obe bolje u odnosu na stanje bez neutropenije u predikciji terapijskog efekta, sugeriše da je neophodna aplikacija dovoljne, ali ne i prevelike doze leka. Jer, kod većine solidnih tumora će povećanje doze citotoksičnog leka iznad standardne doze značajno povećati i incidenciju toksičnih efekata, sa malim ili uopšte bez poboljšanja u efikasnosti, naročito kod NSCLC koji ima relativno nisku senzitivnost na citotoksične lekove (136,173).

Prospektivna konfirmacija rezultata navedenih studija će zahtevati i sprovođenje studija u kojima će se komparirati fiksne doze citotoksičnih lekova sa toksičnim efektima izraženim kroz aktuelne plazmatske koncentracije i efikasnost lečenja. Ovakve studije će biti korisne u identifikaciji optimalnog načina prilagođavanja doze na osnovu ispoljenih toksičnih efekata. Međutim, merenje plazmatske koncentracije citotoksičnih lekova nije ni malo jeftino ni praktično. Alternativno, faze III kliničkih trajala mogu biti korisne i

planirati se za komparaciju fiksni doza u prvom ciklusu, a nakon toga dozu treba prilagoditi prema ispoljenim toksičnim efektima (136).

Retrospektivnom analizom podataka šest kliničkih trajala sprovedenih od strane HORG u kojima je ispitivana moguća korelacija između razvoja neutropenije i ukupnog preživljavanja kod bolesnika sa NSCLC, došlo se do zaključka da je razvoj hemioterapijom indukovane neutropenije značajan prognostički faktor za preživljavanje bolesnika. I zaista, bolesnici koji su razvili neutropeniju tokom sprovođenja prve linije hemioterapije su imali značajno bolji terapijski odgovor, duže vreme do progresije tumora i ukupno preživljavanje. Potom, uticaj neutropenije na progresiju tumora i ukupno preživljavanje je potvrđen kako univarijantnom tako i multivarijantnom analizom. Performans status i stadijum bolesti su se takođe pojavili kao nezavisni prognostički faktori udruženi sa poboljšanim ishodom lečenja i preživljavanjem, slično kao i ranije pomenuta neutropenija (174).

Anemija je pristuna kod 30-90% obolelih od malignih bolesti i multifaktorijalno je uslovljena. Učestalost i težina anemije zavise od stadijuma bolesti, dužine trajanja oboljenja, vrste i inteziteta prethodnog i aktuelnog lečenja. Oboleli od karcinoma bronha imaju najveću incidencu anemije, od 50-70%, u odnosu na sve ostale solidne tumore, multifaktorijelno je uslovljena, a značaj joj se ogleda u uticaju na ishod lečenja, dok je CIA često potcenjena i ne lečena na odgovarajući način (175-178).

Prema podacima ECAS studije (ECAS - European Cancer Anaemia Survey) kod 53% bolesnika nije primenjen nikakav tretman za postojeću anemiju. U cilju prevencije nastanka komplikacija kod CIA neophodno je identifikovanje bolesnika sa visokim rizikom za nastanak CIA i započinjanjem lečenja što je pre moguće (179).

Hemioterapijski protokoli bazirani na preparatima platine su dobro poznati izazivači anemije kombinovanim mehanizmom, mijelotoksičnim i nefrotoksičnim efektom (180).

Kao i kod drugih malignih bolesti tako i kod obolelih od karcinoma bronha anemija može imati prognostički značaj za preživljavanje, ali i prediktivni značaj za ishod lečenja. Rezultati nekoliko studija, (Albain, Takigawa, i MacRae sa saradnicima), podržavaju

prognostički značaj anemije kod obolelih od karcinoma bronha, kako u ranom tako i u uznapređovalom stadijumu (175).

Kod operabilnih bolesnika, snižene preoperativne vrednosti hemoglobina predstavljaju nezavisan prognostički faktor i povezane su sa povećanom stopom mortaliteta kod pneumonektomiranih bolesnika (95% bolesnika) zbog karcinoma bronha (181).

Bolesnici sa uznapređovalim NSCLC koji su bili uključeni u SOG studije (Southwest Oncology Group studies) u periodu od 1974. godine do 1988. godine su imali bolju prognozu ukoliko je inicijalna vrednost Hgb bila veća od 11 g/dL. U jednoj pak drugoj studiji, bolesnici sa uznapređovalim NSCLC koji su lečeni hemioterapijom sa ili bez radioterapije, su svrstani u tri posebne prognostičke grupe bazirane na stadijumu bolesti, gubitku telesne mase, PS i vrednosti hemoglobina. Najbolje preživljavanje su imali bolesnici sa dobrim PS i III stadijumom koji su imali vrednost Hgb veću od 11 g/dL, dok su najlošije preživljavanje imali bolesnici sa lošim PS i gubitkom telesne mase (182,183).

Identifikacija prognostičkih faktora može biti od velikog značaja kod obolelih od NSCLC, i s tim u vezi prognostički faktori su proučavani od strane velikog broja autora. Jeremić i Shibamoto su objavili da su PS, gubitak telesne mase, starost, stadijum bolesti i pol uticali na preživljavanje, a pored toga od strane Kancer i Leukamija B grupe je objavljeno da su upravo pre-tretmanska anemija i PS imali najveći efekat na preživljavanje kod bolanika sa lokalno uznapređovalim NSCLC (184,185).

Kod bolesnika u III stadijumu NSCLC koji su konkurentno primali paklitaksel sa ili bez karboplatine i radioterapiju, stepen promene vrednosti Hgb tokom sprovođenja hemio i radioterapije je korelirao sa kraćim ukupnim preživljavanjem (186).

Prema rezultatima prethodnog izveštaja kao definitivni prognostički faktori su identifikovani stadijum bolesti, PS i gubitak telesne mase, dok su ostali, (starost, pol, histološki tip tumora, vrednosti trombocita, hemoglobina, leukocita, albumina i LDH) okarakterisani kao mogući prognostički faktori kod bolesnika u III stadijumu NSCLC (187).

Ipak, hipoteza da razvoj anemije tokom hemioterapije ima prognostički značaj i dalje ostaje kontroverzna. U studiji sprovednoj kod bolesnica sa uznapredovalim cervikalnim karcinomom, nađeno je da je anemija tokom hemioterapije imala prognostički značaj, dok u drugim studijama ona nije identifikovana kao takva. U studiji sprovednoj kod bolesnika sa lokalizovanim SCLC, anemija tokom hemioterapije, takođe nije imala prognostički značaj, ali sa druge strane kod lokalno uznapredovalog NSCLC procenat smanjenja hemoglobina tokom sprovođenja hemioterapije je imao prognostički značaj (188-190).

U opsežnom pregledu literature koji se odnosi na udruženost anemije i preživljavanja otkriveno je da je anemija snažan prediktor lošijeg preživljavanja obolelih od karcinoma i da se relativni rizik od nastanka smrtnog ishoda povećeva za 19% kod obolelih od karcinoma bronha. Međutim, naglašeno je da nije bilo moguće preciznije diferencirati, da li je anemija bila uzrok kraćeg preživljavanja ili samo doprinoseći marker za ostale faktore (191).

Dosledno prognostičkom značaju anemije, preživljavanje bolesnika koji su zahtevali i transfuziju resuspendovanim eritrocitima nakon kompletiranja hemioterapije je bilo kraće u odnosu na one koji je nisu primali (192).

Anemija može imati i negativni uticaj na ishod lečenja, radioterapijom i hemioterapijom, kod različitih vrsta malignih tumora uključujući i karcinom bronha. Anemija je važan uzročni faktor nastanka tkivne hipoksije koja dovodi do razvoja rezistencije na primenjeni vid lečenja, progresiju oboljenja i lošiju prognozu. Anemija dovodi do slabije oksigenacije tumora, što je dokazano na mnogobrojnim *in vitro* modelima (193,194).

Hipoksija uzrokuje rezistenciju na hemio i radioterapiju lišavajući tumorske ćelije dovoljne količine kiseonika koji je potreban za maksimalnu citotoksičnu aktivnost. Pored toga, hipoksija posreduje u promenama na transkripcionom i translacionom nivou, što utiče na različite celularne procese uključujući angiogenezu, apoptozu, ćelijsku proliferaciju i različite metaboličke procese (195).

Dosledno ovoj tvrdnji, nizak nivo Hgb pre započinjanja ili u toku sprovođenja radio i/ili hemioterapije udružen je sa lošom lokoregionalnom kontrolom bolesti i lošijim preživljavanjem. Kod obolelih od NSCLC procenat smanjenja Hgb tokom sprovođenja

lečenja korelirao je sa kraćim preživljavanjem bolesnika. U pogledu optimalnog nivoa hemoglobina, literaturni podaci sugerišu da je vrednost hemoglobina od 12-14 g/dL optimalna za postizanje dobre oksigenacije (196).

U studiji sprovednoj od strane japanskih autora (Kishida, Hirose i dr.) ispitivano je da li je mijelosupresija tokom hemio i hemioradioterapije prognostički faktor kod bolesnika sa uznapredovalim NSCLC pri čemu se došlo do sledećih rezultata i zaključaka. Bolesnici sa PS 1 ili 2 su imali veću verovatnoću da razviju anemiju tokom hemioterapije u odnosu na bolesnike sa PS 0 pri  $p < 0.01$ . Pored toga, bolesnici koji su primili 3 ili 4 ciklusa hemioterapije su imali veću verovatnoću razvoja anemije gradusa 3 ili 4, u odnosu na bolesnike koji su primili 2 ciklusa ( $p < 0.01$ ). Značajno je navesti i podatak da je kod bolesnika (72%) koji su imali anemiju pre započinjanja lečenja hemioterapijom postojala značajno veća verovatnoća za nastanak anemije tokom lečenja hemioterapijom u odnosu na bolesnike koji je nisu imali ( $p < 0.01$ ) (197).

Rezultati ove studije su pokazali da je srednje ukupno preživljavanje bilo značajno duže kod bolesnika koji su imali anemiju gradus 0-2 tokom hemioterapije (28 meseci) u odnosu na bolesnike koji su imali anemiju gradusa 3 ili 4 (20 meseci) pri  $p < 0.02$ , dok nije utvrđena povezanost između preživljavanja i pre-tretmanske anemije. Ukoliko je i prisustvo anemije tokom hemioterapije od prognostičkog značaja, njena rana korekcija može biti od velikog značaja za poboljšanje ishoda lečenja, kvaliteta života, i tolerancije na terapiju (198).

U radu japanskih autora (Tomita M. i sar.) jasno je dokazana korelacija između abnormalnih parametara krvne slike i preživljavanja bolesnika. Iako je u nekoliko prethodnih studija proučavana asocijacija između abnormalnih parametara krvne slike i preživljavanja bolesnika sa NSCLC, samo u nekim od njih je i procenjivana njihova prognostička značajnost. I pored značajnog napretka u primeni različitih naprednih dijagnostičkih procedura, rezultati ovih autora naglašavaju značaj jednostavnih analiza krvne slike u otkrivanju pored trombocitoze, i anemije i leukocitoze, kao značajnih prognostičkih markera kod obolelih od NSCLC (153).

Učestalost trombocitoze kod obolelih od NSCLC je značajno veća u odnosu na ne obolele, i prema različitim izvorima se kreće od 10-60%, dok je u studiji L. Moller

Pedersen-a iznosila oko 30%, a tumačenje njene učestalosti je otežano obzirom na njenu različitu etiologiju (199-203).

Prema rezultatima mnogih studija trombocitoza se kod obolelih od NSCLC može smatrati markerom uznapredovale bolesti, jer često uvodeći bolest u stanje kliničke remisije dolazi i do normalizacije vrednosti trombocita. U istraživanjima od strane Engan T. i Lopes A. nađeno je da je trombocitoza značajan prognostički faktor kod obolelih od karcinoma bronha. Ovakava tvrdnja potvrđena je i u multivarijantnoj analizi njene udruženosti sa preživljavanjem bolesnika (204).

Dok u studijama u kojima je proučavan odnos trombocitoze i drugih maligniteta u smislu njenog uticaja na preživljavanje, isti nije dokazan, kod karcinoma bronha je čvrsto dokazana njihova povezanost. Čak i kad se uradi korekcija u odnosu na druge doprinoseće faktore koji mogu uticati na preživljavanje, pre svega TNM stadijum bolesti, trombocitoza se izdvaja kao nezavisan prognostički faktor. U zaključku ove studije se navodi da trombocitoza predstavlja veoma jednostavan, ali značaj prognostički faktor u preživljavanju bolesnika sa NSCLC (205).

U još jednom radu japanskih autora (Keisuke Aoe i saradnika), takođe je potvrđena uloga trombocitoze kao negativnog prognostičkog faktora, ali nije nađena korelacija između trombocitoze i histološkog tipa, stadijuma bolesti i vrednosti serumske LDH. Preživljavanje bolesnika sa trombocitozom je bilo značajno kraće u odnosu na one bez trombocitoze (7.5 naspram 10.1 meseci), dok je i kod bolesnika sa SCLC preživljavanje takođe bilo značajno kraće (8 naspram 12.3 meseca) (206).

Proučavajući značaj trombocitoze kod bolesnika sa resektabilnim NSCLC M. Tomita sa saradnicima je došao do zaključka da postoperativna normalizacija trombocitoze može biti od prognostičkog značaja za bolesnike sa preoperativnom trombocitozom (207).

Pored trombocitoze, kod obolelih od NSCLC često se verifikuju i snižene vrednosti trombocita uzrokovane tromboembolijskim komplikacijama, infiltracijom kosne srži, ali i kao posledica primenjenih modaliteta lečenja, kao što su HT i RT (200).

I dok je za trombocitozu u više istraživanja jasno dokazan prognostički značaj, za trombocitopeniju, bilo da postoji nezavisno od primenjenog terapijskog modaliteta, ili se



javlja tokom sprovođenja hemioterapije, ne postoje jasni dokazi niti rezultati da bi se mogla koristiti kao prognostički faktor.

U istraživanju S. Prevost-a i saradnika je nađenao da su trombocitopenija u toku lečenja NSCLC, kao i smanjeni metabolizam  $^{18}\text{F}$ -FDG na nivou kosne srži, jasni prediktori mortaliteta, dok je u samo jednoj studiji do sada potvrđena uloga trombocitopenije kao značajnog prediktora letalnog ishoda, kod bolesnika sa uznapredovalim SCLC (208).

U studiji JY Blay-a i saradnika proučavani su riziko-faktori za nastanak hemioterapijom indukovane trombocitopenije koja je zahtevala transfuziju preparatima trombocita, a idnetifikovani su apsolutni broj trombocita manji od  $150,000/\mu\text{L}$ , broj limfocita manji od  $700/\mu\text{L}$  prvog dana primene hemioterapije, "visoko-rizični" hemioterapijski režimi kao i PS veći od 1. Na ovaj način je zaključeno da se svi faktori koji utiču na nastanak hemioterapijom indukovane trombocitopenije mogu podeliti u dve kategorije: parametri koji se odnose na kliničko-biološki status bolesnika (PS i broj trombocita i limfocita) i vrsta hemioterapijskog režima. Ovakav pristup u proceni rizika je važan jer se na osnovu njega svi bolesnici mogu podeliti u 4 kategorije u zavisnosti od broja prisutnih riziko-faktora, te na taj način i predvideti verovatnoća nastanka teške trombocitopenije tokom lečenja hemioterapijom (209,210).

Do praktično istih rezultata su došli isti autori u proučavanju riziko faktora za nastanak teške trombocitopenije koja zahteva transfuziju preparatima trombocita, s tim da je u ovom istraživanju univarijantnom analizom, pored već prethodno pomenuta identifikovana četiri riziko faktora, i broj segmentiranih granulocita manji od  $1.500/\mu\text{L}$  identifikovan kao značajan za nastanak teške trombocitopenije pri  $p < 0.01$  (211).

Treći postavljen cilj u ovom istraživanju se odnosio na utvrđivanje razlike u preživljavanju bolesnika lečenih hemioterapijskim protokolima cisplatin/vepezid i gemcitabin/cisplatin.

Analizom kumulativnog preživljavanje bolesnika u obe grupe došlo se do zaključka da nije postojala statistički značajna razlika u vremenu preživljavanja bolesnika u grupama A i B ( $F=0.069$ ;  $p>0.05$ ), čime je i hipoteza, da ne postoje značajne razlike u

preživljavanju bolesnika lečenih hemioterapijskim protokolom cisplatin/vepezid u odnosu na lečene protokolom gemcitabin/cisplatin, potvrđena.

Nije dokazano postojanje statistički značajne razlike u dužini preživljavanja bolesnika sa leukopenijom gradus 0 i leukopenijom gradus 3 i 4 između grupa A i B ( $\chi^2=0.448$ ,  $\chi^2=0.176$ ,  $p>0.05$ ), dok su bolesnici sa leukopenijom gradusa 1 i 2 iz grupe B imali statistički značajno duže preživljavanje u odnosu na bolesnike sa istim gradusom leukopenije iz grupe A ( $\chi^2=6.217$ ,  $p<0.05$ ).

Kad je u pitanju analiza anemije, takođe nije postojala statistički značajna razlika u dužini preživljavanja bolesnika sa anemijom gradus 0 i gradusa 3 i 4 između grupa A i B ( $\chi^2=0.141$ ,  $\chi^2=0.713$ ,  $p>0.05$ ), dok su bolesnici sa anemijom gradusa 1-2, kumulativno, iz grupe B imali statistički značajno duže preživljavanje od bolesnika iz grupe A za iste graduse ( $\chi^2=4.196$ ,  $p<0.05$ ), iako, posmatrano pojedinačno i za gradus 1 i za gradus 2 nije postojala značajna razlika u vremenu preživljavanja ( $t=0.475$ ,  $t=1.865$ ,  $p>0.05$ ).

Utvrđeno je da nije postojala statistički značajna razlika u vremenu preživljavanja bolesnika u grupama A i B u odnosu na trombocitopeniju gradus 0, i gradus 3 i 4, (Long rank test,  $\chi^2=0.139$ , ( $\chi^2=0.713$ ,  $p>0.05$ ). Potom, bolesnici iz grupe B sa trombocitopenijom gradusa 1 i 2, kumulativno su imali statistički veoma značajno duže preživljavanje od onih iz grupe A za iste graduse toksičnosti ( $\chi^2=6.598$ ,  $p<0.01$ ), iako posmatrano pojedinačno i za gradus 1 i za gradus 2 nije postojala značajna razlika u vremenu preživljavanja ( $t=1.185$ ,  $t=2.002$ ;  $p>0.05$ ).

### 13. ZAKLJUČCI

1. Leukopenija, anemija i trombocitopenija su identifikovane univarijantnom analizom kao prognostički faktori kod obolelih od NSCLC.
2. Univarijantnom analizom je dokazano da stadijum bolesti i terapijski odgovor takođe imaju prognostički značaj kod obolelih od NSCLC.
3. Hematološka toksičnost u toku lečenja hemioterapijom nije identifikovana kao nezavisni prognostički faktor kod obolelih od NSCLC.
4. U toku lečenja hemioterapijskim protokolima cisplatin/etoposid i gemcitabin/cisplatin nije bilo razlike u ispoljavanju hematološke oksičnosti u odnosu na graduse.
5. Bolesnici sa leukopenijom, anemijom i trombocitopenijom gradusa 3 i 4 su imali statistički bolje preživljavanje u odnosu na bolesnike sa gradusom 0.
6. Nije postojala razlika u preživljavanju bolesnika lečenih hemioterapijskim protokolima cisplatin/etopozid i gemcitabin/cisplatin.

**14. PRILOZI:****Prilog 1. Stadijumi nemikrocelularnog karcinoma bronha (NSCLC) prema TNM klasifikaciji (6th edition)**

<b>Stadijum NSCLC</b>	<b>TNM klasifikacija</b>
<b>0</b>	T <sub>is</sub> N0M0
<b>IA</b>	T1N0M0
<b>IB</b>	T2N0M0
<b>IIA</b>	T1N1M0
<b>IIB</b>	T2N1M0 ; T3N0M0
<b>IIIA</b>	T3N1M0 ; T(1-3)N2M0
<b>IIIB</b>	T4, bilo koji N, M0 ; bilo koji T, N3M0
<b>IV</b>	bilo koji T, bilo koji N, M1

Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111:1710-1717.

**Prilog 2. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skala**

	<b>Funkcionalna sposobnost</b>
<b>0</b>	Potpuno aktivan, sposoban da obavlja sve aktivnosti kao i pre bolesti, bez ograničenja
<b>1</b>	Ograničen u napornim fizičkim poslovima, ali pokretan i sposoban da obavlja lakše ili sedeće kućne ili kancelarijske poslove
<b>2</b>	Pokretan i u stanju da brine za sebe, ali nesposoban da obavlja bilo koji posao, više od 50% dnevnog vremena je van kreveta
<b>3</b>	U stanju da se brine o sebi vrlo ograničeno, vezan za krevet ili stolicu 50% i više dnevnog vremena
<b>4</b>	Potpuno oneseposobljen, ne može ništa da se brine o sebi, potpuno vezan za krevet ili stolicu
<b>5</b>	Mrtav

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5: 649-655.

**Prilog 3. CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) skala**

	<b>Gradusi toksičnosti</b>					
	0	1	2	3	4	5
Hemoglobin	N	N-10.0 g/dL	8.0-10.0 g/dL	7.9-6.5 g/dL	< 6.5 g/dL	smrt
Leukociti	> 4.0 x 10 <sup>9</sup> /L	3.9 - 3.0 x 10 <sup>9</sup> /L	2.9 - 2.0 x 10 <sup>9</sup> /L	1.9-1.0 x 10 <sup>9</sup> /L	< 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L	smrt
Neutrofili	N	N-1.50 x 10 <sup>9</sup> /L	1.5-1.0 x 10 <sup>9</sup> /L	1.0-0.5 x 10 <sup>9</sup> /L	< 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L	smrt
Trombociti	N	N-75 x 10 <sup>9</sup> /L	75.0 -50.0 x 10 <sup>9</sup> /L	50.0 – 25.0 x 10 <sup>9</sup> /L	< 25.0 x 10 <sup>9</sup> /L	smrt

Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE); Publish Date: August 9, 2006

- Gradus 0 – bez poremećaja
- Gradus 1 – lak poremećaj
- Gradus 2 – srednje težak poremećaj
- Gradus 3 – težak poremećaj
- Gradus 4 – životno ugrožavajući poremećaj
- Gradus 5 – smrt uzrokovana neželjenim efektom

**Prilog 4. Definicija objektivnog odgovora solidnih tumora na terapiju**

	Tumor merljiv	Tumor nemerljiv
Kompletna remisija (CR)	Kompletan nestanak svih patoloških promena u trajanju od najmanje 4 nedelje	Kompletan nestanak svih patoloških promena u trajanju od najmanje 4 nedelje
Parcijalna remisija (PR)	50% smanjenje jedno-dimenzionalnog dijametra tumora bez pojave druge lezije u trajanju od najmanje 4 nedelje	Procenjeno smanjenje tumora za najmanje 50% u trajanju od najmanje 4 nedelje
Bez promene (NC)	Ne može se ustanoviti 50% smanjenje niti 25% porast promene	Bez signifikantnih promena trajanju od najmanje 4 nedelje
Progresija bolesti (PD)	25% porast veličine promene ili pojava nove lezije	Ustanovljen porast tumora za najmanje 25% ili pojave nove lezije

**Prilog 5. NCCN Practice Guidelines in Oncology – v.2.2009. Non-Small cell Lung Cancer**

Cisplatin 1. dan 60 mg/m <sup>2</sup> , i Etoposid 100 mg/m <sup>2</sup> 1.-3. dan	protokol se ponavlja na tri nedelje
Gemcitabin 1000mg/m <sup>2</sup> 1. i 8. dan, i Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> 1. i 8. dan	protokol se ponavlja na dve nedelje

**15. LITERATURA:**

1. Hanspeter Witschi. A Short History of Lung Cancer. *Toxicological sciences* 64, 4–6 (2001).
2. Hecht SS. (1999). Tobacco smoke, carcinogens and lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 91, 1194–210.
3. Stephen GS. and Gerard AS. One Hundred Years of Lung Cancer *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2005) 172(5):523-29.
4. Hanspeter Witschi, Imelda Esperitu, Stephanie T Dance, Mark Steven Miller. A Mouse Lung Tumor Model of Tobacco Smoke Carcinogenesis *Toxicol Sci* (2002) 68(2):322-30.
5. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123:21S-49S.
6. International Agency for Research on Cancer. *Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*, Vol 83. Lyon, France: IARC; 2002.
7. Thun MJ, Henley SJ, Calle EE. Tobacco use and cancer: an epidemiologic perspective for geneticists. *Oncogene* 2002;21:7307-25.
8. Haussmann HJ. Smoking and lung cancer: future research directions. *Int J Toxicol* 2007;26:353-64.
9. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer* 2004;45:S3-S9.
10. U.S. Department of Health and Human Services. *The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General*. Atlanta: USDHHS, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2004.
11. U.S. Department of Health and Human Services. *The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2006.
12. Boffetta P. Epidemiology of environmental and occupational cancer. *Oncogene* 2004;23:6392-403.
13. GLOBOCAN 2012: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No. 5. Version 2. 0.
14. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer Statistics, 2011. The Impact of Eliminating Socioeconomic and Racial Disparities on Premature Cancer Deaths. *CA CANCER J CLIN* 2011;61:212–36.
15. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers CD, Parkin D. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2010.
16. NACIONALNI vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma pluća, Beograd 2012:9–10.
17. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A, Jemal A. Cancer Statistics, 2011. The Impact of Eliminating Socioeconomic and Racial Disparities on Premature Cancer Deaths. *CA CANCER J CLIN* 2011;61:212–36.

18. Eduard V, Marek ZW, Tadeusz P, Gyorgy B, Peter B, Jindrich F, Vladimir T, Nenad B, Adina C, and SEERG. Croat. Med J. 2011 Augut; 52(4): 478 Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A 8.
19. Batut: Zdravstveno statistički godišnjak Republike Srbije 2008. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", Beograd, 2009.
20. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations)*, National Cancer Institute. Bethesda.
21. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
22. Bosetti C, Malvezzi M, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La vecchia C. Trends in cancer mortality in the Americas, 1970-2000. *Ann Oncol* 2005;16:489–511.
23. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2012. *Annals of Oncology*, 2012;23:1044–52.
24. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006;24:2137–50.
25. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003;362:847–52.
26. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
27. Ezzati M, Henley SJ, Lopez AD, Thun MJ. Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs. *Int J Cancer* 2005;116:963–71.
28. Aberle DR, Adams AM, Berg CD. et al. Baseline characteristics of participatns in the randomized national lung screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1771–9.
29. The national lung cancer screeninig trial: overview and study design. *Radiology* 2011;258:243–53.
30. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365(5):395-409, 2011.
31. Crino` L, Weder W, van Meerbeeck J, Felip E. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v103–v115, 2010.
32. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM. et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355:1763–71.
33. Perin B. Nemikrocelularni karcinom bronha. Novi Sad: Medicinski fakultet, 1999:49-101.
34. Sobin LH, Wittekind C eds. International Union Against Cancer (UICC), TNM Classification of Malignant Tumours. 5<sup>th</sup> ed. New York: Wiley-Liss, 1997; pp 93.
35. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, et al. eds.; American Joint Committee on Cancer (AJCC), Cancer Staging Manual. 5thed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; pp 127–37.
36. Sobin LH, Wittekind C eds. International Union Against Cancer (UICC), TNM Classification of Malignant Tumours. 6thed. New York: Wiley-Liss, 2002; pp 99–103.



37. Toloza EM, Harpole L, Mc Crory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123: 137–46.
38. Iannetti MD. Staging strategies for lung cancer. *JAMA* 2010; 394(20): 2296–7.
39. Melek H, Gunluoglu MZ, Demir A, Akin H, Olcmen A, Dincer SI. Role of positron emission tomography in mediastinal lymphatic staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33(2): 294–9.
40. De Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29(1): 26–9.
41. Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA. et al. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: A systematic review. *JNCI* 2007; 99(23): 1753–67.
42. Lardinois D, Weder W, Hany TF. et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348: 2500–7.
43. Gómez-Caro A, Garcia S, Reguart N. et al. Incidence of occult mediastinal node involvement in cN0 non-small-cell lung cancer patients after negative uptake of positron emission tomography/computer tomography scan. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 1168–74.
44. Iannetti MD. Staging strategies for lung cancer. *JAMA* 2010; 394(20): 2296–7.
45. Shulman L, Ost D. Advances in bronchoscopic diagnosis lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 271–7.
46. Zaric B, Perin B, Becker HD, Herth FJF, Eberhardt R, Djuric M. et al. Autofluorescence imaging (AFI) videobronchoscopy in detection of lung cancer: from research tool to everyday procedure. *Expert Rev Med Devices* 2011; 8 (2): 167–72.
47. Herth FJF, Eberhardt R, Anantham D, Gompelmann D, Zakaria MW, Ernst A. Narrowband imaging bronchoscopy increases the specificity of bronchoscopic early lung cancer detection. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1060–65.
48. Sheski FD, and Mathur PN. Endobronchial ultrasound. *Chest* 2008; 133: 264–70.
49. Lalić N. Beta estrogen receptor kao prognostički faktor u adenokarcinomu pluća. Doktorska disertacija; Medicinski Fakultet, Novi Sad 2014:49–50.
50. Goldstraw P. IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology. IASLC. Denver, Colorado, USA, 2009.
51. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:686–93.
52. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706–14.
53. Shepherd FA, Crowley J, van Houtte P, Postmus PE, Carney D. et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming

- (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 1067–77.
54. World Health Organization. Histological typing of lung tumors. *Am J Clin Pathol* 1982;77:123–36.
  55. Roggli VL, Volmer RT, Greenberg SD, Mc Gavran NH, Spjut HJ, Yesner R. Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of 100 consecutive cases. *Hum Pathol* 1985;16:569–79.
  56. Hammar SP. Common neoplasms. In: Dail DH, Hammar SP. 8eds). *Pulmonary pathology*. Springer-Verlag, New York, 1988:727–839.
  57. Adelstein DJ, Tomahafski JF, Snow NJ, Horrigan JP, Hines JD. Mixed small cell and non-small cell lung cancer. *Chest* 1986;89:699–704.
  58. Travis DW, Brambilla E, Noguchi M. et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology* .Volume 6, Number 2, February 2011;244–85.
  59. Brooks DR, Austin JH, Heelan RT. et al. Influence of type of cigarette on peripheral versus central lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:576–1.
  60. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1580–86.
  61. Gabrielson E. Worldwide trends in lung cancer pathology. *Respirology* 2006;11:533–38.
  62. Gray N. The consequences of the unregulated cigarette. *Tob Control* 2006;15:405–8.
  63. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *J Clin Oncol* 2005;23:3175–85.
  64. West L, Vidwans SJ. et al. A Novel Classification of Lung cancer into Molecular Subtypes. *PloS ONE* 2012;7(2):1–9.
  65. Zarić B. Autofluorescentna videobronhoskopija i videobronhoskopija uskog snopa svetlosti u dijagnostici karcinoma bronha. Doktorska disertacija; Medicinski Fakultet, Novi Sad 2011:20–21.
  66. Wu SG, Chang YL, Lin JW, Wu CT, Chen HY, Tsai MF. et al. Including Total EGFR Staining in Scoring Improves EGFR Mutations Detection by Mutation-Specific Antibodies and EGFR TKIs Response Prediction. *PLoS One*. 2011;6(8):e23303.
  67. Sharma SV, Bell DW, Settleman J. et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7:169–81.
  68. Tanizaki J, Okamoto I, Sakai K, Nakagawa K. Differential roles of trans-phosphorylated EGFR, HER2, HER3, and RET as heterodimerisation partners of MET in lung cancer with MET amplification. *Br J Cancer*. 2011 Aug 16. doi: 10.1038/bjc.2011.322.
  69. Mitsudomi T. Erlotinib, gefitinib, or chemotherapy for EGFR mutation-positive lung cancer? *Lancet Oncol*. 2011;12(8):710–1.

70. O'Byrne KJ, Gatzemeier U, Bondarenko I, Barrios C, Eschbach C, Martens UM. Molecular biomarkers in non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):795–805.
71. Alevizakos M, Kaltsas S, Syrigos KN. The VEGF pathway in lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72:1169–70.
72. Jing D, Juncheng D, Yongqian S, Shiyang P. et al. Polymorphisms in EGFR and VEGF contribute to non-small-cell lung cancer survival in a Chinese population. *Carcinogenesis* vol.31 no.6 pp.1080–1086,2010.
73. Nilsson M. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway. *J. Thorac Oncol* 2006;1:768–70.
74. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol.* 2002;29:10–14.
75. Wong DW, Leung EL, So KK. et al. The EML4–ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer* 2009;115:1723–33.
76. Cipriani NA, Abidoye OO, Vokes E. et al. MET as a target for treatment of chest tumors. *Lung Cancer* 2009; 63:169–79.
77. Jeffers M, Rong S, Woude GF. Hepatocyte growth factor/scatter factor-Met signalling in tumorigenicity and invasion/metastasis. *J Mol Med* 1996; 74:505–13.
78. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T. et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316:1039–43.
79. Ji H, Ramsey MR, Hayes DN. et al. LKB1 modulates lung cancer differentiation and metastasis. *Nature* 2007; 448:807-10.
80. Jassem J, Langer CJ, Karp DD. et al. Randomized, open label, phase III trial of figitumumab in combinations with paclitaxel and carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2010.
81. Belfiore A, Frasca F, Pandini G. et al. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocr Rev* 2009; 30:586–623.
82. Filosso LP, Sandri A. et al. Emerging treatment options in the management of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer: Targets and Therapy* 2011;2 11–28.
83. Vansteenkiste J, Ruyscher DD, Eberhardt WEE, Lim E, Senan S, Felip E, Peters S.. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi89-vi98.
84. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615–22.
85. Trodella L, Granone P, Valente S. et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase II randomized trial. *Radiother Oncol* 2002;62:11^9.
86. Wu YI, Huang ZF, Wang SY. et al. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002;36:1.

87. Darling GE, Allen MS, Decker PA. et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:662–70.
88. Goldstraw P. International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology. Florida: Editorial Rx Press; 2009.
89. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2014.
90. Lim E, Harris G, Patel A. et al. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol* 2009;4:1380–8.
91. Mauguen A, Le Péchoux C, Saunders MI. et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:2788–97.
92. Auperin A, Le Péchoux C, Rolland E. et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181–90.
93. Pujol JL, Barlesi F, Daures JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 2006;51:335–45.
94. Eadens MJ, Robinson SI, Price KAR. Effectiveness of maintenance treatments for nonsmall cell lung cancer. *Lung Cancer: Targets and Therapy* 2011;2:29–39.
95. Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2009;27(20): 3277–83.
96. Moro-Sibilot D, Barlesi F, Timsit JF. et al. How to treat the relapse of NSCLC after surgery and chemotherapy? IFTC 0702 randomized phase III study. *Rev Mal Respir* 2008;25:91–96.
97. Hensing Ta, Schell MJ, Lee Jh. et al. Factors associated with the likelihood of receiving second line therapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;47:253–9.
98. Pisters MWK, Evans KW, Azzoli GC. et al. CCO and the ASCO Guideline for Adjuvant Chemotherapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stages I-III A Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(34): 5506–18.
99. Molina JR, Adjei AA and Jett JR. Advances in Chemotherapy of Non-Small Cell lung Cancer. *Chest* 2006;130:1211–9.
100. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0, 2009.
101. Turić M, Kolarić K, Eljuga D. i sar. *Klinička Onkologija*. Nakladni Zavod Globus Zagreb 1996:909–11.
102. Ogawa M. Differentiation and proliferation of haematopoietic stem cells. *Blood*. 1993; 81: 2844–53.
103. Othieno-Abinya NA, Waweru A, Nyabola LO. Chemotherapy induced myelosuppression. *East African medical journal* 2007; 84(1):8–15.

104. Chen YM, Whang-Peng J. et al. Serum Cytokine Level Fluctuations in Chemotherapy-induced Myelosuppression. *Jpn. J. Clin. Oncol.* (1996)26(1):18–23.
105. Friberg EL, Henningsson A, Maas H, Nguyen L. and Karlsson OM. Model of Chemotherapy-Induced Myelosuppression With Parameter Consistency Across Drugs. *Journal of Clinical Oncology*, 2002;20:4713–21.
106. Urso R, Nencini C, Giorgi G, Fiaschi AI. Chemotherapy-induced myelosuppression by Vinorelbine: a comparison between different dose schedules by simulation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007; 11 (6): 413–17.
107. Dale D, Crawford J. and Lyman GH. Myelotoxicity and dose-intensity of chemotherapy; reporting practices from randomized clinical trials. *J. Chemo. National Compr. Cancer Network*. 2003;1:440–54.
108. Blackwell S, Crawford J. Filgrastim (r-metHuG-CSF) in the chemotherapy setting. In: Morstyn G, Dexter TM, Foote M, editors. *Filgrastim (r-metHuG-CSF) in clinical practice*. New York: Marcel Dekker, 1994:103–6.
109. Lyman GH, Lyman CH, Dale DC, Crawford J. Risk models for the prediction of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and its consequences: a systematic review and classification [abstract 5443]. *Blood*. 2001;98:413b.
110. Gurney H. How to calculate the dose of chemotherapy. *Br J Cancer* 2002;86:1297–302.
111. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. *Chemotherapy-Induced Neutropenia-Risks, Consequences, and New Directions for Its Management*. *CANCER* 2004;100-2:228–35.
112. Wilson-Royalty M, Lawless G, Palmer C, Brown R. Predictors for chemotherapy-related severe or febrile neutropenia: a review of the clinical literature. *J Oncol Pharm Pract*. 2002;7:141–7.
113. Morrison VA, Picozzi V, Scott S. et al. The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis. *Clin Lymphoma*. 2001;2:47–56.
114. Chrischilles E, Delgado DJ, Stolshek BS. et al. Impact of age and colony-stimulating factor use on hospital length of stay for febrile neutropenia in CHOP-treated non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Control*. 2002;9:203–11.
115. Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Huntington)*. 2000; 14:221–7.
116. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL. et al. 2000 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol*. 2000;18:3558–85.
117. Balducci L, Lyman GH. Patients aged >70 are at high risk for neutropenic infection and should receive hemopoietic growth factors when treated with moderately toxic chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2001;19:1583–5.
118. Blay JY, Chauvin F, Le Cesne A. et al. Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. *J Clin Oncol*. 1996;14:636–43.

119. Silber JH, Fridman M, DiPaola RS. et al. First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction, or delay in early-stage breast cancer therapy. *J Clin Oncol.* 1998; 16:2392–400.
120. Pirker R, Wiesenberger K, Gudrun P, Minar W. Anemia in lung cancer: Clinical impact and Management. *Clinical Lung Cancer* 2003;5(2):90–7.
121. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1616–34.
122. Harrison LB, Shasha D, White C. et al. Radiotherapy-associated anemia: the scope of the problem. *Oncologist* 2000;5(suppl 2):1-7.
123. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Cancer- and chemotherapy-induced anemia. Version 2.2011:19–20.
124. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011–23.
125. Bhatia M, Davenport V, Cairo MS. The role of interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors, lymphoma, acute myeloid leukemia and bone marrow failure syndromes. *Leuk Lymphoma.* 2007;48:9–15.
126. Kaushansky K. The thrombocytopenia of cancer. Prospects for effective cytokine therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 431–55.
127. Kaushansky K, Drachman JG. The molecular and cellular biology of thrombopoietin: the primary regulator of platelet production. *Oncogene.* 1992;21:3359–67.
128. Avecilla ST, Hattori K, Heissig B. et al. Chemokine-mediated interaction of hematopoietic progenitors with the bone marrow vascular niche is required for thrombopoiesis. *Nat Med.* 2004;10:64–71.
129. Kaushansky K, Broudy VC, Lin N. et al. Thrombopoietin, the Mpl ligand, is essential for full megakaryocyte development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:3234–8.
130. Matsui K, Masuda N, Uchida Y, Fukuoka M. et al. Determinants of Myelosuppression in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with Cisplatin-containing Chemotherapy. *Jpn J Cancer Res* 1996;87:781–6.
131. Koutras AK, Kalofonos HP. Myelotoxicity in Cancer Patients Treated with Chemotherapy: Negative or Positive Prognostic Factor? *Clin Cancer Res* 2008;14(22) November 15,2008.
132. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic Factors in Non-small Cell Lung Cancer: A Decade of Progress. *Chest* September 2002;122(3):1037–57.
133. Kishida Y, Kawahara M, Teramukai S, Kubota K, Kumota K. et al. Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer: results from Japan Multinational Trial Organization LC00-o3. *Be J Cancer.* 2009 Nov 3;101(9):1537–42.
134. Pallis AG, Agelaki S, Kakolyris A, Kotsakis A, Kalykaki N. et al. Chemotherapy induced neutropenia as a prognostic factor in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with front-line docetaxel-gemcitabine chemotherapy. *Lung Cancer* (2008) 62, 356–63.

135. Maione P, Rossi A, Di Maio M, Gridelli C. Tumor-related leucocytosis and chemotherapy induced neutropenia: Linked or independent prognostic factor for advanced non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 66 (2009), 8–14.
136. Di Maio M, Gridelli C, Gallo C, Sheperd F, Piantedosi F. et al. Chemotherapy-induced neutropenia and treatment efficacy in advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of three randomised trials. *Lancet Oncol* 2005;6:669–77.
137. Kotsori AA, Vaslamatzis MM, Alexopoulos CG. Thrombocytosis in primary lung cancer. *Hospital Chronicles* 2006, 1(3):32–7.
138. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer Statistics, 2011. The Impact of Eliminating Socioeconomic and Racial Disparities on Premature Cancer Deaths. *CA CANCER J CLIN* 2011;61:212–36.
139. Eduard V, Marek ZW, Tadeusz P, Gyorgy B, Peter B, Jindrich F, Vladimir T, Nenad B, Adina C, and SEERG. *Croat. Med J.* 2011 Augut; 52(4): 478–87.
140. GLOBOCAN 2008: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No. 5. Version 2. 0.
141. Walters S, Maringe C, Coleman MP, Peake MD. et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004–2007. *Thorax* 2013; 0:1–14.
142. Taylor R, Najafi F, Dobson A. et al. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol* 2007;36(5):1048–59.
143. Jamrozik K. Estimate of deaths attributable to passive smoking among UK adults: database analysis. *BMJ* 2005; 330(7495):812.
144. Stayner L, Bena J, Sasco AJ. et al. Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. *Am J Public Health* 2007;97(3):545–51.
145. Karanikiotis C, Anto Tentes A. et al. Large bilateral adrenal metastases in non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol.* 2004;2:37.
146. Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier T, Manegold C. et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol* (2004) 15 (3): 419–26.
147. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP. and Parkin MD. International lung cancer trends by histologic type: male: female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising *Int. J. Cancer* 2005;(117):294–9.
148. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2001;31:139–48.
149. Yang P, Cerhan JR, Vierkant RA, Olson JE, Vachon CM, Limburg PJ, Parker AS, Anderson KE, Sellers TA. Adenocarcinoma of the lung is strongly associated with cigarette smoking: further evidence from a prospective study of women. *Am J Epidemiol* 2002;156:1114–22.
150. Khuder SA, Mutgi AB. Effect of smoking cessation on major histo-logic types of lung cancer. *Chest* 2001;120:1577–83.
151. Wahbah M, Boroumand N, Castro C, El-Zeky F, Eltorkey M. Changing trends in the distribution of histologic types of lung cancer: a review of 4,439 cases. *Annals of Diagnostic Pathology*, 2007;11:89–96.

152. Jemal A, Travis WD, Tarone RE, Travis L, Devesa SS. Lung cancer rates convergence in young men and women in the United States: analysis by birth cohort and histologic type. *Int J Cancer* 2003;105:101–7.
153. Tomita M, Shimizu T, Hara M, Ayabe T. and Onitsuka T. Preoperative Leukocytosis, Anemia and Thrombocytosis Are Associated with Poor Survival in Non-small Cell Lung Cancer *ANTICANCER RESEARCH* 2009; 29: 2687–90.
154. Bahl A, Sharma DN, Julka PK, Rath GK. Chemotherapy related toxicity in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Ther* 2006;2:14-16.
155. Kishida Y, Hirose T. et al. Myelosuppression induced by concurrent chemoradiotherapy as a prognostic factor for patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *ONCOLOGY LETTERS* 2011;2:949–55.
156. Cardenal F, López-Cabrerizo MP, Antonio A, Alberola V. et al. Randomized Phase III Study of Gemcitabine-Cisplatin Versus Etoposide-Cisplatin in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17(1):12-18.
157. Matsui K, Masuda N, Uchida Y, Fukuoka M. et al. Determinants of Myelosuppression in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with Cisplatin-containing Chemotherapy. *Jpn J Cancer Res* 1996;87:781–6.
158. Moore DF Jr, Lee JS. Staging and prognostic factors: Non-Small Cell Lung cancer. Principles and practice. Lippincott-Raven, Philadelphia – new York, 1996:481–94.
159. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:25–32.
160. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M. et al. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1618–26.
161. Takigawa N, Segawa Y, Okahara M. et al. Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. *Lung Cancer* 1996;15:67–77.
162. Ando M, Ando Y, Sugiura S. et al. Prognostic factors for short-term survival in patients with stage IV non-small cell lung cancer. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 249–53.
163. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002; 122: 1037–57.
164. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilenbaum R. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *American College of Chest Physicians. Chest* 2003; 123 (1 Suppl): 226S–243S.
165. Jiroutek M, Johnson D, Blum R. et al. Prognostic factors in advanced non-small-cell lung cancer: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials from 1981–1992. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 461 (Abstr 1774).
166. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM. et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3188–94.
167. Sweeney CJ, Zhu J, Sandler AB. et al. Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: a phase II trial in patients with metastatic non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 2639–47.



168. Thierry Berghmans. Prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer: a review of conventional, metabolic and new biological variables. *Ther Adv Med Oncol*. May 2011;3(3):127–38.
169. Kvinnsland S. The leucocyte nadir, a predictor of chemotherapy efficacy? *Br J Cancer* 1999;70:115-25.
170. Gurney H. How to calculate the dose of chemotherapy. *Br J Cancer* 2002;86:1297-302.
171. Singh S, Perulekar W. et al. Influence of gender on toxicity and treatment outcome in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:850–6.
172. Bergh J. Tailored chemotherapy to equal toxicity: is it possible? *Recent Results Cancer Res* 1998;152:328-40.
173. Mayers C, Panzarella T, Tannock IF. Analysis of the prognostic effects of inclusion in a clinical trial and myelosuppression on survival after adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 2001;91:2246-57.
174. Pfister DG, Johnson DH. et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330–53.
175. Pirker R, Wiesenberger K, Gudrun P, Minar W. Anemia in Lung cancer: Clinical Impact and Management. *Clinical Lung Cancer* 2003;5:90–97.
176. Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist*. 1999;4:1–10.
177. Curt GA, Breitbart W, Cella D. et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist*. 2000;5:353–60.
178. Stone P, Richards M, A'Hern R. et al. A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Ann Oncol*. 2000;11:561–7.
179. Weiss MJ. New Insights Into Erythropoietin and Epoetin Alfa: Mechanisms of Action, Target Tissues and Clinical Applications. *The Oncologist* 2003;8(3):18-29.
180. Laurie SA, Ding M. et al. The impact of anemia on outcome of chemoradiation for limited small-cell lung cancer: a combined analysis of studies of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Annals of Oncology* 2007;18:1051-55.
181. Hardut D, Wiesenberger K, Minar W. et al. Epoetin beta in patients with lung cancer receiving chemotherapy. *Lung Cancer*. 2003;41(suppl 2):S264.
182. Olsson AM, Svensson JH, Sundstrom J. et al. Erythropoietin treatment in metastatic breast cancer—effects on Hb, quality of life and need for transfusion. *Acta Oncol*. 2002;41:517–24.
183. Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V. et al. Randomized, double-blind, placebocontrolled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2002;20:2486–94.
184. Jeremic B and Shibamoto Y. Pre-treatment prognostic factors in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy. *Lung Cancer* 1995;13:21-30.
185. Socinski MA, Zhang C, Herndon JE II. et al. Combined modality trials of the Cancer and Leukemia Group B in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of factors influencing survival and toxicity. *Ann Oncol* 2004;15:1033–41.

186. Boogaerts M, Coiffier B, Kainz C. Impact of epoetin beta on quality of life in patients with malignant disease. *Br J Cancer* 2003;88:988–95.
187. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH. et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002;20:4083–107.
188. Ferrandina G, Distefano M, Smaniotto D. et al. Anemia in patients with locally advanced cervical carcinoma administered preoperative radiochemotherapy: association with pathological response to treatment and clinical outcome. *Gynecol Oncol* 2006;103:500–5.
189. Obermair A, Cheuk R, Horwood K. et al. Impact of hemoglobin levels before and during concurrent chemoradiotherapy on the response of treatment in patients with cervical carcinoma. *Cancer* 2001;92:903–8.
190. Laurie SA, Ding K, Whitehead M. et al. The impact of anemia on outcome of chemoradiation for limited small-cell lung cancer: a combined analysis of studies of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 2007;18:1051-5.
191. Johansson JE, Wersall P, Brandberg Y. et al. Efficacy of epoetin beta on hemoglobin, quality of life, and transfusion needs in patients with anemia due to hormone-refractory prostate cancer—a randomized study. *Scand J Urol Nephrol* 2001;35:288–94.
192. Cella D, Zagari MJ, Vandoros C. et al. Epoetin alfa treatment results in clinically significant improvements in quality of life in anemic cancer patients when referenced to the general population. *J Clin Oncol* 2003;21:366–73.
193. Beguin Y. Predictive factors for response of anemia to recombinant human erythropoietin. In: Nowrousian MR editors. *Recombinant Human Erythropoietin in Clinical Oncology*. New York: Springer-Verlag; 2002;p.263–86.
194. Casas F, Vinolas N, Ferrer F. et al. Improvement in performance status after erythropoietin treatment in lung cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:116–24.
195. Harrison L and Blackwell K. Hypoxia and anemia: factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy? *The Oncologist* 2004;9:31-40.
196. Casas F, Vinolas N, Ferrer F. et al. Improvement in performance status after erythropoietin treatment in lung cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:116–24.
197. Kunikane H, Watanabe K, Fukuoka M. et al. Double-blind randomized control trial of the effect of recombinant human erythropoietin on chemotherapy-induced anemia in patients with non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2001;6:296–301.
198. Pirker R, Ramlau RA, Schuette W. et al: Safety and efficacy of darbepoetin alfa in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide. *J Clin Oncol* 2008;26:2342–9.
199. Pedersen ML, Milma N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J*, 1996;9:1826–30.
200. Constantini V, Zacharski LR, Moritz TE, Edwards RL. The platelet count in carcinoma of the lung and colon. *Thromb Haemost* 1990;64:501–5.

201. Silvis SE, Turkbash N, Doscherholmen A. Thrombocytosis in patients with lung cancer. *JAMA* 1989;211:1852–3.
202. Diehl WL, Mandelbaum I. The significance of thrombocytosis in patients with carcinoma of the lung. *Surg Gynecol Obstet* 1983;156:187–8.
203. Nakano T, Fujii J, Tamura S, Hada T, Higashino K. Thrombocytosis in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1986;58:1699–701.
204. Lopes A, Daras V, Cross PA, Robertson G, Beynon G, Monaghan JM. Thrombocytosis as a prognostic factor in women with cervical cancer. *Cancer* 1994;74:90–92.
205. Honn KV, Tang DG, Crissman JD. Platelets and cancer metastasis: a causal relationship? *Cancer Metastasis Rev* 1992;11:325–51.
206. Aoea K, Hirakia A. et al. Thrombocytosis as a Prognostic Indicator in Lung Cancer. *Respiration* 2004;71:170–3.
207. Tomita M, Shimizu T. et al. Prognostic impact of thrombocytosis in resectable non-small cell lung cancer. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2008;7:613–5.
208. Prevost A, Boucher L. et al. Bone Marrow Hypermetabolism on 18F-FDG PET as a Survival prognostic Factor in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Nucl med* 2006;47:559–65.
209. Blay JY, Ray-Coquard I. et al. AELYPSE 1: A multicentric prospective study of prognostic factors for febrile neutropenia after cytotoxic chemotherapy in general and cancer hospitals. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16199756a.
210. Blay JY, Chauvin F. et al. Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996;14:636.
211. Blay JY, Le Cesne A. et al. Mermet C, Maugard C, Ravaud A, Chevreau C, Sebban C, Guastalla J-P, Biron P. and Ray-Coquard I. for the ELYPSE1 Study Group. A Risk Model for Thrombocytopenia Requiring Platelet Transfusion After Cytotoxic Chemotherapy. *Blood* July 1998; 92(2) 405–10.

