



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET

**PROGNOSTIČKI FAKTORI ZA PREŽIVLJAVANJE KOD  
GERIJATRIJSKIH BOLESNIKA SA UZNAPREDOVALIM  
STADIJUMOM NEMIKROCELULARNOG  
KARCINOMA BRONHA**

- Doktorska disertacija -

Kandidat: Mr sc.med. Danica Sazdanić-Velikić

Mentori: Prof. dr sc.med. Nevena Sečen

Doc. dr sc.med. Joseph Gligorov

Novi Sad, 2016.

## UNIVERZITET U NOVOM SADU

## KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada: VR	Doktorska disertacija
Autor: AU	Danica Sazdanić-Velikić
Mentor: MN	prof. dr sc.med. Nevena Sečen, redovni profesor doc. dr sc.med. Joseph Gligorov, docent
Naslov rada: NR	Prognostički faktori za preživljavanje kod gerijatrijskih bolesnika sa uznapredovalim stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srpski / engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina

Godina: GO	2016.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Medicinski fakultet, Hajduk Veljkova 3.
Fizički opis rada: FO	9 poglavlja, 136 stranica, 43 grafikona, 55 tabela, 3 slike, 132 literaturna navoda, 2 priloga
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Pulmologija, onkologija, gerijatrija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	karcinom bronha; nemikrocelularni karcinom pluća; prognoza; analiza preživljavanja; stari; antineoplastički protokoli; hemioterapija
UDK	616.23-006.6-037-053.9
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Važna napomena: VN	Nema
Izvod:	<p>UVOD: Savremenim dijagnostičkim i terapijskim dostignućima, kao i unapređenjem preventivnih mera produžen je životni vek ljudi. Starenje stanovništva je fenomen koji zahvata ceo svet. Povećanje broja starijeg stanovništva je udruženo sa porastom broja obolelih od karcinoma u ovoj starosnoj grupi, jer je starenje samo po sebi riziko faktor za nastanak karcinoma. Incidenca pojave karcinoma naglo raste od 50-te godine života sa vrhom u 80-toj godini života. U osoba starijih od 65 godina se dijagnostikuje 58% svih karcinoma, a 30% u starijih od 70 godina.</p> <p>Godine starosti nisu kontraindikacija za sprovođenje hemioterapije kod starih bolesnika sa karcinomom. Starenje je povezano sa izmenjenom farmakodinamikom i farmakokinetikom antitumorskih lekova i povećanom osetljivošću normalnog tkiva na toksične komplikacije, te je odluka kliničara kod davanja hemioterapije ovoj starosnoj</p>

kategoriji bolesnika sa karcinomom uvek vrlo kompleksna i zahteva dobru procenu i odgovarajuću selekciju bolesnika za ovaj tretman.

**MATERIJAL I METODE:** Doktorska disertacija obuhvata rezultate delom restrospektivnog, a delom prospektivnog opservacionog istraživanja sprovedenog u periodu 01.01.2011. do 31.12.2013.godine u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici, u kojem je praćeno 152 bolesnika starosti 65 i više godina kod kojih je dijagnostikovano nemikrocelularni karcinom bronha u uznapredovalom stadijumu bolesti, a koji su lećeni kombinovanim hemioterapijskim režimom na bazi platine. Kao prognostićki faktori su uzeti: starosna dob bolesnika (grupa mlađih od 75 godina i starih 75 i više godina), pol, navika pušenja cigareta (pušać, nepušać, bivši pušać), navika konzumiranja alkohola, performans status (prema ECOG-*Eastern Cooperative Oncology Group* skali) u momentu postavljanja dijagnoze, patohistološki tip tumora (adenokarcinom, skvamozni karcinom, drugo), stadijum bolesti (IIIb, IV), velićina tumora (manje od 6 cm i 6 cm i više), TNM status prema klasifikaciji tumora (7.revizija), parametri krvne slike (vrednosti leukocita, hemoglobina, trombocita), biohemijski parametri (vrednosti laktat-dehidrogenaze (LDH), alkalne fosfataze, aspartat-aminotransferaze (AST), alanin-aminotransferaze (ALT), kalijuma, natrijuma, bilirubina) na početku terapije, komorbiditeti u momentu postavljanja dijagnoze (broj komorbiditeta po sistemima, *Charlson index*), simptomi bolesti (kašalj, hemoptizije, otežano disanje, bol u grudnom košu, promuklost, smetnje gutanja, sindrom gornje šuplje vene, bol u kostima, simptomi od strane centralnog nervnog sistema, povišena telesna temperatura), gubitak na telesnoj masi (više od 5% u prethodnih 6 meseci), indeks telesne mase (<18,5kg/m<sup>2</sup> pothranjen, 18,5-24,9kg/m<sup>2</sup> normalno uhranjen, 25-29,9kg/m<sup>2</sup> prekomerna telesna masa, >30kg/m<sup>2</sup> gojaznost).

Svi potencijalni prognostićki faktori su evaluirani univarijantnom analizom, a potom su svi faktori rizika za koje je utvrđena znaćajnost analizirani primenom multivarijantne logistićke regresije, u cilju prepoznavanja nezavisnih prediktora za dvogodišnje preživljavanje. Za otkrivanje nezavisnih prediktora preživljavanja na dve godine je primenjena binarna logistićka regresiona analiza, a kao potencijalni prediktori su bile sledeće varijable: starost ispod 75 godina, pušaćka navika, patohistološki tip karcinoma, stadijum bolesti IV, T4 status, M1b status, prisustvo respiratornog komorbiditeta, otežano disanje, bol u grudima. Kumulativno preživljavanje je prikazano Kaplan-Meier-ovim

krivama. Primenom multivarijantne *Cox*- regresione analize su dobijeni nezavisni prediktori kumulativnog preživljavanja. Iz dobijenih prognostičkih faktora koji se izdvajaju kao nezavisni prediktori za preživljavanje su kreirani matematički modeli za dvogodišnje preživljavanje.

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Utvrditi uticaj pojedinih prognostičkih faktora na dvogodišnje preživljavanje ovih bolesnika i iz toga izvesti matematički model za stratifikaciju ovih bolesnika u odnosu na dvogodišnje preživljavanje.

**REZULTATI:** Analizom prognostičkih faktora je utvrđeno da grupa bolesnika starih 75 godina i više ima nešto duže dvogodišnje preživljavanje od grupe bolesnika mlađih od 75 godina, ali bez statističke značajnosti, bolesnici sa tumorom veličine 6 cm i više imaju kraće dvogodišnje preživljavanje u odnosu na bolesnike sa tumorom manjim od 6 cm, bolesnici kod kojih je u momentu postavljanja dijagnoze T status tumora bio T4, a M status M1b imaju kraće dvogodišnje preživljavanje, bolesnici kod kojih je na početku tretmana u laboratorijskim nalazima bila prisutna anemija i povišene vrednosti LDH imaju kraće dvogodišnje preživljavanje, prisustvo više komorbiditeta utiče na kraće preživljavanje, bolesnici sa gubitkom na telesnoj masi većim od 5% u periodu 6 meseci pre postavljanja dijagnoze bolesti imaju kraće dvogodišnje preživljavanje.

Kreirana su dva matematička modela (jedan za preživljavanje na 2 godine i jedan za kumulativno preživljavanje) za stratifikaciju gerijatrijskih bolesnika sa uznapredovalim stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha lečenih hemioterapijom na bazi platine u odnosu na dvogodišnje preživljavanje.

**ZAKLJUČAK:** Dobijeni matematički modeli za preživljavanje gerijatrijskih bolesnika sa uznapredovalim stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha lečenih hemioterapijom na bazi platine na jednostavan način stratifikuju bolesnike u odnosu na preterapijske prognostičke faktore za razliku od sveobuhvatne gerijatrijske procene koja je vremenski zahtevna procedura i zahteva obučeni kadar.

Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	03.12.2015.
Datum odbrane: DO	

Članovi komisije:

KO

Predsednik komisije:

**Prof. dr sc.med Đorđe Považan**,redovni profesor,  
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu,  
Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska  
Kamenica

Član:

**Prof dr sc.med Eržebet Ač Nikolić**, redovni  
profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u  
Novom Sadu, Institut za javno zdravlje Vojvodine,  
Novi Sad

Član:

**Prof.dr sc.med.Ilija Andrijević**, vanredni  
profesor, Medicinskog fakulteta Univerziteta u  
Novom Sadu, Institut za plućne bolesti Vojvodine,  
Sremska Kamenica

Član:

**Akad.Prof. dr sc. med. Branimir Gudurić**,  
emeritus, Medicinskog fakulteta Univerziteta u  
Novom Sadu

Član:

**Prof dr sc.med. Radan Džodić**, redovni profesor,  
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,  
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd

## UNIVERSITY OF NOVI SAD

## KEY DOCUMENT INFORMATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monographic publication
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D. Thesis
Author: AU	M.D., MSc. Danica Sazdanić-Velikić
Mentor: MN	M.D., Ph.D. Nevena Sečen M.D., Ph.D. Joseph Gligorov
Title: TI	Prognostic factors for survival in geriatric patients with advanced stage of non-small cell lung cancer
Language of text: LT	Serbian / Latin
Language of abstract: LA	Serbian / English
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Novi Sad
Publication year: PY	2016.

Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Faculty of Medicine 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	9 chapters, 136 pages, 43 graphics, 55 tables, 3 pictures, 132 references, 2 annex
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Pulmology, oncology, geriatry
Subject, Key words SKW	Carcinoma, Bronchogenic; Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; Prognosis; Survival Analysis; Aged; Antineoplastic Protocols; Drug Therapy
UC	616.23-006.6-037-053.9
Holding data: HD	Library of Medical Faculty Novi Sad, 21000, Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Serbia
Note: N	None
<p>Abstract:</p> <p>INTRODUCTION: Nowadays life expectancy is prolonged due to modern diagnostic and therapy achievements, as well as promotion of preventive measurements. Aging of population is a phenomenon in the whole world. Increasing number of elderly population is accompanied with the increased number of diagnosed cancer in this age group, because the aging themselves is a risk factor for development of cancer. The appearance of cancer rapidly rises from the age of fifty with the peak at the age of eighty. 58% of cancer diagnoses are in the people older than sixty-five years and 30% in people older then seventy years.</p> <p>The age is not contraindication for chemotherapy treatment in older patient with cancer. The aging is associated with disturbed pharmacodynamics and pharmacokinetics of antitumor drugs and increased susceptibility of normal tissue for toxic complications, therefore clinical decision for introducing chemotherapy is very</p>	



complex and requires good assessment and proper selection of the patients for this treatment.

**MATERIAL AND METHODS:** This doctoral thesis includes results of partly retrospective and partly prospective observational research conducted in the period 01.01.2011. until 31.12.2013. at the Institute for pulmonary diseases of Vojvodina in Sremska Kamenica, which includes 152 lung cancer patients 65 and more years old with diagnosed non-small cell lung cancer in advanced stage treated with combined platinum based chemotherapy regimen. These prognostic factors are included: age of patients (group <75 years, group  $\geq 75$  years old), sex, smoking cessation (smoker, former smoker, non smoker), alcohol consuming habit, performance status (according to the ECOG-*Eastern Cooperative Oncology Group* scale) in the moment of confirmed diagnosis, pathohistological type of tumor (adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, other), stage of disease (IIIb, IV), tumor size (<6cm and  $\geq 6$ cm), TNM status according tumor classification (7th revision), blood count parameters (leucocyte, hemoglobin level, thrombocyte), biochemical parameters (lactate-dehydrogenase level (LDH), alkaline phosphatase level, aspartate aminotransferase level (AST), alanine aminotransferase level (ALT), potassium level, sodium level, bilirubin level) on the start of the chemotherapy, comorbidities at the moment of diagnosis (number of comorbid conditions, *Charlson* index), symptoms of the disease (cough, hemoptysis, dyspnea, chest pain, hoarseness, swallowing difficulties, caval venae compression symptoms, bone pain, central nervous symptoms, increased body temperature), weight loss (> 5% in the previous 6 months), body mass index (<18,5kg/m<sup>2</sup> underweight 18,5-24,9kg/m<sup>2</sup> normal weight, 25-29,9kg/m<sup>2</sup> overweight , >30kg/m<sup>2</sup> obese).

All potential prognostic factors were evaluated with univariate analysis, and after that all factors with confirmed significance were analysed with multivariate logistic regression, in order to identify independent predictors for 2-year survival.

Binary logistic regression analysis was applied for identifying independent predictors for 2-years survival and those variables were analysed : age <75 years, smoking cessation, pathohistological type of cancer, stage of disease IV, T4 status, M1b status, presence of respiratory comorbidity, dyspnea, chest pain. Cumulative survival of those patients was shown with Kaplan-Meier prognostic curves.

Two mathematical model for 2-year survival was created from the factors confirmed as independent predictors for survival.

AIM: This research objectives were to determine the influence of certain prognostic factors on 2-years survival of those patients and to create mathematical model for stratification of those patients related to 2-years survival.

RESULTS: Univariate analysis confirmed that the group of patients older than 75 years and more have had better 2-year survival than group of patient younger than 75 year, but without the statistically significance, patients with tumor size  $\geq 6$ cm have had worst 2-year survival in comparison with patients with tumor size  $< 6$ cm, patients with tumor status T4 at the moment of diagnosis and M status M1b have had the shorter 2-year survival, patients with anemia and increased LDH level on the start of the chemotherapy treatment have had shorter 2-year survival, the presence of more comorbid conditions at the moment of diagnosis influence on shorter 2-year survival, patients with weight loss more then 5% in the previous 6 months have had shorter 2-year survival.

Two mathematical models were created (one for 2-year survival and the other for the cumulative survival) for stratification of elderly patients with advanced staged non-small cell lung cancer treated with combined platinum based chemotherapy regimen related to 2-year survival.

CONSLUSION: Created mathematical models for stratification of elderly patients with advanced staged non-small cell lung cancer treated with combined platinum based chemotherapy regimen more easily stratify patients compared to pretreatment prognostic factros as opposed to comprehensiv geriatric assessment which is time-consuming procedure and requires trained personnel.

Accepted on Senate: AS	03.12.2015.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	President: Đorđe Považan, M.D., Ph.D

	<p>Member: Eržebet Ač-Nikolić, M.D., Ph.D</p> <p>Member: Ilija Andrijević, M.D., Ph.D</p> <p>Member: Branimir Gudurić, M.D., PhD</p> <p>Member: Radan Džodić M.D., Ph.D</p>
--	---

**Zahvaljujem se svojim mentorima prof.dr Neveni Sečen i doc.dr Joseph-u Gligorov na nesebičnoj stručnoj pomoći i prijateljskoj podršci tokom izrade doktorske disertacije.**

**Zahvaljujem se Zoranu Potiću na velikoj pomoći i savesnom radu pri statističkoj obradi podataka, kao i kolegama i saradnicima sa Instituta za plućne bolesti bolesti Vojvodine, Klinike za torakalnu onkologiju na iskrenoj podršci u toku realizacije rada.**

**Posebnu zahvalnost dugujem svojoj porodici za ljubav i podršku koju su mi pružili i njima posvećujem ovaj rad.**

## **SADRŽAJ:**

### **1. UVOD**

#### **1.1. Starenje**

1.1.1. Istorijat

1.1.2. Definicija starenja

1.1.3. Biologija starenja

1.1.4. Teorije starenja

1.1.5. Starenje stanovništva

#### **1.2. Karcinom bronha**

1.2.1. Epidemiologija karcinoma bronha

1.2.2. Etiologija karcinoma bronha

1.2.3. Histološki tipovi karcinoma bronha

1.2.4. Klinička slika

1.2.5. Dijagnoza

1.2.6. TNM klasifikacija

1.2.7. Molekularna biologija karcinoma bronha

1.2.8. Sveobuhvatna gerijatrijska procena

1.2.9. Slabi ("frailly") stari bolesnici

1.2.10. Terapija

### **2. MATERIJAL I METODE**

2.1. Način izbora, veličine i konstrukcije uzorka

2.2. Metod istraživanja

2.3. Mesto istraživanja

2.4.Osnovne statističke metode obrade podataka

### **3.CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**

### **4.REZULTATI**

4.1. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika

4.2. Prognostički faktori za preživljavanje na 2 godine

4.3. Multivarijantna analiza preživljavanja na 2 godine

4.4. Prognostički faktori za kumulativno preživljavanje

4.5. Multivarijantna analiza kumulativnog preživljavanja

### **5. DISKUSIJA**

### **6.ZAKLJUČCI**

### **7.PRILOZI**

### **8.SKRAĆENICE**

### **9.LITERATURA**

## **1. UVOD**

### **1.1. Starenje**

#### **1.1.1. Istorijat**

Brojni su zapisi u istoriji o brizi za starije osobe. Još u drevna vremena Hipokrat i Ciceron su pisali o starenju i zdravlju. Prvu medicinsku knjigu o starenju je napisao Jean-Martin Charcot 1881.godine u Londonu (*“Clinical lecture on senile and chronic diseases”*- *“Kliničko predavanje o bolestima u starosti i hroničnim bolestima”*). Termin gerijatrija uvodi Ignatz Nascher 1909.godine kojeg kasnije nazivaju ocem gerijatrijske medicine i koji je objavio 1914.godine u Filadelfiji knjigu:”Gerijatrija: Bolesti starijeg životnog doba i njihovo lečenje”. Gerijatrija se prvi put uvodi kao deo modernog zdravstvenog sistema i kao posebna specijalizacija 1948.godine u Engleskoj (1).

Na našim prostorima rodonačelnik gerijatrije je dr Laza Lazarević koji je 1881.godine osnovao i vodio prvo odeljenje za gerijatriju “Odsek za lečenje staraca”, što predstavlja prvu gerijatrijsku bolnicu ne samo u Srbiji nego i u Evropi (2).

#### **1.1.2. Definicija starenja**

Starenje je složen proces koji se karakteriše :

- 1) eksponencijalnim porastom mortaliteta sa starenjem,
- 2) fiziološkim promenama koje vode do smanjenja funkcije organa sa starenjem,
- 3) većom predispozicijom za određene bolesti sa starenjem (3).

Starenje je kontinuirani proces koji počinje rođenjem i karakteriše se poremećenom homeostatskom funkcijom, opadanjem psihofizioloških adaptativnih kapaciteta kao i promenama u biološko-molekularnim funkcijama (4).

Starost (senijum) se definiše kao proces u toku kojeg vremenom dolazi do gubitka kapaciteta za ćelijsku deobu, razvoj i funkciju. Starenjem dolazi do porasta mortaliteta, progresivnog

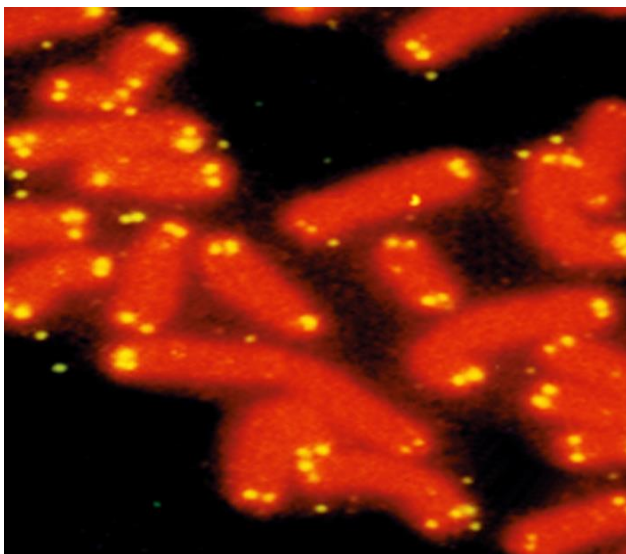
pada fiziološkog kapaciteta, smanjene sposobnosti adaptacije na draži iz spoljašnje sredine, povećanja sklonosti i osetljivosti (vulnerabilnosti) prema bolestima (5).

Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO-World Health Organisation -WHO) starim se smatraju osobe starije od 65 godina (6).

### **1.1.3. Biologija starenja**

Starenje je složen proces u toku kojeg dolazi do promena na molekularnom i na ćelijskom nivou, kao i sistemskih promena u organizmu. Posmatrano na molekularnom nivou, starenjem ćelije gube sposobnost deljenja (što se naziva Hayflick-ov limit ili fenomen). Naučnici Hayflick i Moorhead su 1961.godine napravili *in vitro* model za izučavanje replikativne starosti na kulturi ćelija iz pupčanika novorođenčeta. Deoba fibroblasta u kulturi je moguća samo kada je njihova gustina dovoljna, tj. razređivanjem fibroblasta pokreće se deoba ćelija koja se ponavlja do njihove maksimalne gustine u kulturi kada prestaje zbog fenomena "kontaktne inhibicije". Proces može da se ponovi približno 50 puta, a nakon toga fibroblasti prestanu da se dele bez obzira na gustinu ćelija u kulturi. Kada su u kulturi uzeti fibroblasti od starijih osoba, ćelije su se delile samo nekoliko puta i potom stale. Ćelije nakon određenog broja deoba prestaju da se dele, zatim se uvećaju i žive neko vreme, a potom postepeno umiru. Ove ćelije se razlikuju morfološki i funkcionalno od mladih ćelija koje se još uvek dele. Gubitak ćelijskog kapaciteta za deobu je određen od strane same ćelije tzv. unutrašnjim (intrinsic) faktorom, nezavisno od faktora spoljašnje sredine ili uslova u kulturi. Osim toga starenje ćelije može nastati usled hromozomskih aberacija, genetske mutacije, promene u morfologiji i brzini razvoja (7,5).

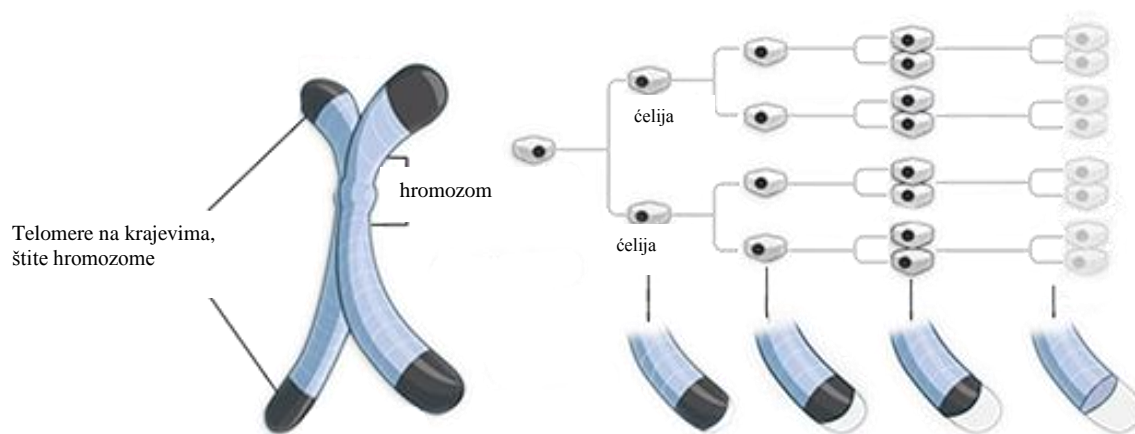




**Slika 1.** Fluorecentna mikroskopija – hromozomi crvene boje, telomere na krajevima hromozoma- žute boje (8).

Posmatrano na molekularnom nivou kod svake ćelijske deobe dolazi do skraćanja delova dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) na krajevima hromozoma tzv.telomere, tako da starenjem opada dužina terminalno skraćenog fragmenta hromozoma sa svakom ćelijskom deobom. Kada telomere postanu suviše kratke ćelija više ne može da se deli. Kod maligno izmenjene ćelije enzim telomeraza produžuje telomere posle telofaze i telomere se ne skraćuju posle svake deobe. Osim mehanizma skraćanja telomera u procesu starenja učestvuju i drugi mehanizmi. Nakon prenošenja informacione ribonukleinske kiseline (m-RNK) iz starih u mlade ćelije dolazi do prestanka deobe mladih ćelija, jer m-RNK deluje kao gerontogen (gen mutacije koji produžava ljudski vek). Mutacije u gerontogenima su odgovorne za povećanje broja ćelijskih deoba (8,5).

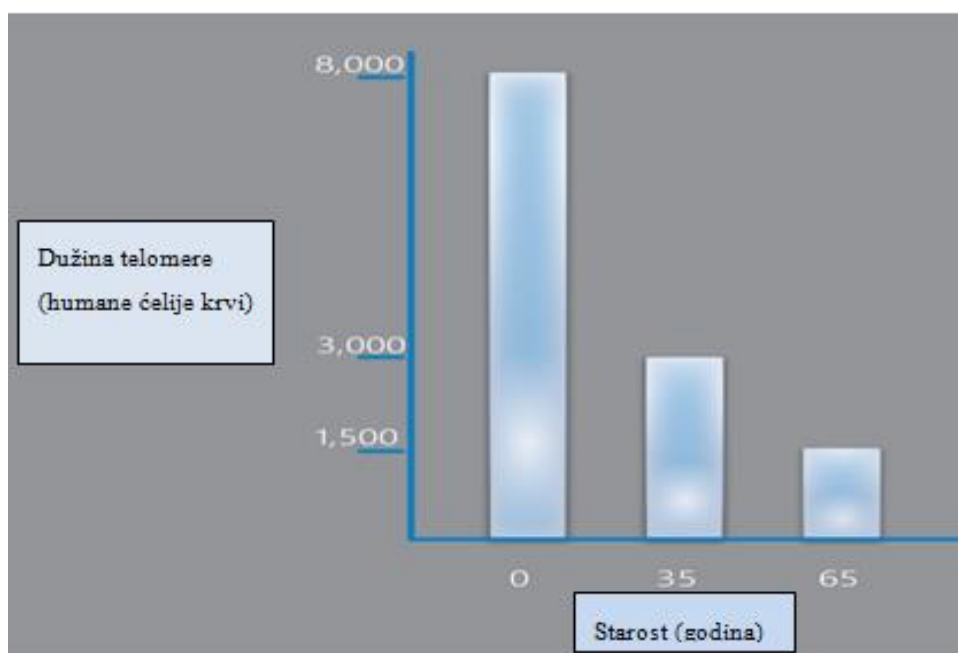
Na ubrzano skraćenje telomere i time sledstveno ubrzano starenje mogu uticati i pušenje, stres sa sledstvenim povišenim lučenjem glikokortikoida, profesionalna izloženost štetnim agensima i gojaznost (9).



Sve ćelije se tokom vremena dele, telomere se skraćuju i na kraju prestaje deoba ćelija

**Slika 2.** Telomere na krajevima hromozoma.

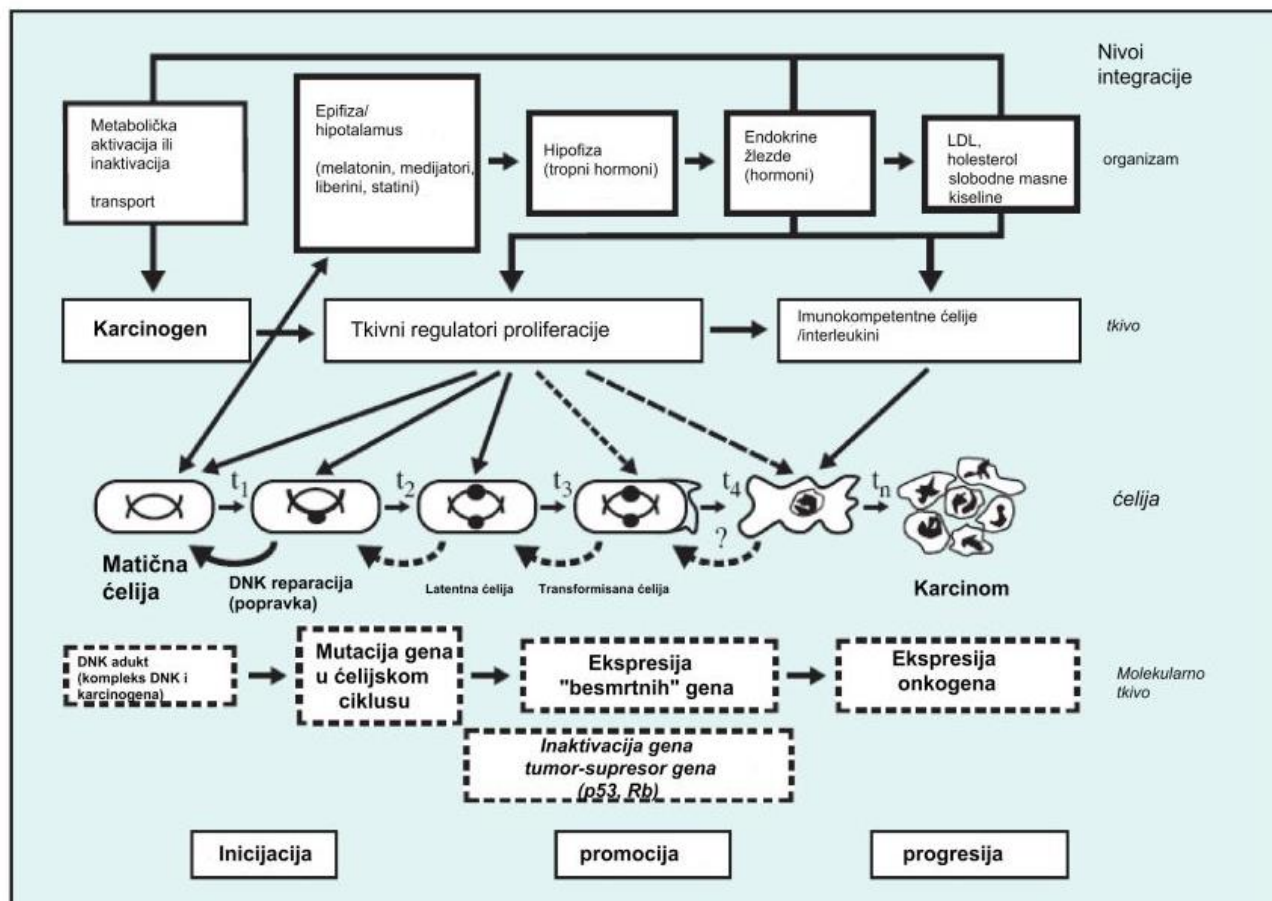
**Grafikon 1.** Dužina telomere se sa starenjem smanjuje u ćelijama koje se dele (8).



Starost dovodi do smrti ćelije jednim od dva mehanizma: nekroza ili apoptoza. Nekroza nastaje usled fizičkog ili hemijskog dejstva na ćeliju koji uništava normalne procese i tako ćeliju čini nesposobnom za život. Na molekularnom nivou dolazi do gubitka jonskih komponenti kroz ćelijsku membranu i ulaska kalcijuma i drugih jona u ćeliju, što pokreće proteolizu i dolazi do rupture membrane organela. Apoptoza je kontrolisan proces kojim jedna ćelija čini autodestrukciju pod dejstvom spoljašnjih ili unutrašnjih stimulanasa, ali bez jasnog dejstva iz spoljašnje sredine (5).

U transformisanim (malignim) ćelijama enzim telomeraza se aktivira i produžuje telomere posle telofaze i one se ne skraćuju posle svake deobe nego nastavljaju da se dele. Funkcionalno telomeraza je važna za integritet i stabilnost genoma. Oštećenje funkcije telomeraze dovodi do genomske nestabilnosti koja je osnovni uzrok nastanku karcinoma. Normalne ćelije prepoznaju ovu disfunkciju i na nju odgovaraju apoptozom (programirana ćelijska smrt) ili ćelijskim starenjem (zaustavljanje ćelijskog ciklusa). To su dva ćelijska tumor supresor mehanizma (10).

Postoji povezanost promena koje se dešavaju pri starenju i tokom karcinogeneze. Karcinogeni dovode do inicijacije normalne ćelije interakcijom na molekularnom nivou, dok sa druge strane oni mogu dovesti do raznih promena u organizmu koje olakšavaju promociju i progresiju tumorskog rasta.



**Slika 3.** Povezanost karcinogeneze i starenja

Tri su osnovna mehanizma koja objašnjavaju povezanost starenja i karcinogeneze:

- Karcinogeneza je vremenski zavisan proces čiji je finalni produkt karcinom, a koji će se pre javiti kod starijih osoba, u zavisnosti od kumulativne izloženosti karcinogenima iz spoljašnje sredine
- Tkiva koja prolaze kroz proces starenja podležu molekularnim promenama koje su paralelne sa promenama u karcinogenezi i čine ta tkiva prijemčivijim za efekte karcinogena
- Promene u mikrookruženju izazvane starenjem, uključujući proliferativnu i imunološku starost mogu favorizovati razvoj i rast karcinoma.

Starenjem izazvane promene u organizmu na svim nivoima: molekularni, celularni, tkivni, organi, fiziološko/sistemske doprinose starošću uzrokovanom većoj incidenciji karcinoma (11).

#### **1.1.4. Teorije starenja**

Fenomen starenja do danas nije u potpunosti razjašnjen. Postoji više teorija starenja:

1. *Unutrašnja teorija verovatnoće*- po kojoj do starenja dolazi usled prisustva somatskih mutacija (Hutchison–Guilford sindrom – rani početak starenja, Werner sindrom – prerano starenje kod odraslih i Down sindrom), usled unutrašnje mutageneze - koja se može različitim intenzitetom javiti spontano ili usled dejstva spoljašnjih uticaja, , usled oštećenja mehanizma obnavljanja DNK, greška katastrofe - teorija po kojoj postoji mogućnost nastanka slučajnih greški u sintezi proteina, a kada su te greške u toku sinteze proteina DNK i RNK onda to ostavlja posledice na ćerku ćeliju.
2. *Spoljašnja teorija verovatnoće*- po kojoj starenje izaziva jonizujuće zračenje, oštećenje ćelije slobodnim radikalima – koji nastaju kao nuzproizvodi metaboličkih procesa a normalno ih inhibišu unutrašnji, ćelijski, antioksidativni odbrambeni mehanizmi. Ako sa starenjem dolazi do nakupljanja slobodnih radikala ili je smanjena funkcija odbrambenih mehanizama koji uklanjaju slobodne radikale (kao što je glutation) i neutrališu oštećenje usled nakupljanja slobodnih radikala, dolazi do oštećenja DNK.
3. *Genetski određena teorija*- po kojoj je starenje uslovljeno neuroendokrinim mehanizmima – starenjem uslovljeno smanjenje funkcije neurona i hipotalamusno-hipofizne-hormonske osovine dovodi do fiziološke kaskade što dovodi do nastanka slabog/starog fenotipa, kao i imunološkim mehanizmima - zbog smanjenja funkcionalnog kapaciteta imunološkog sistema sa starenjem (snižen odgovor T ćelija na mitogene i smanjena otpornost na infektivne bolesti) i porast autoimunih bolesti u starosti (12,5).

#### **1.1.5. Starenje stanovništva**

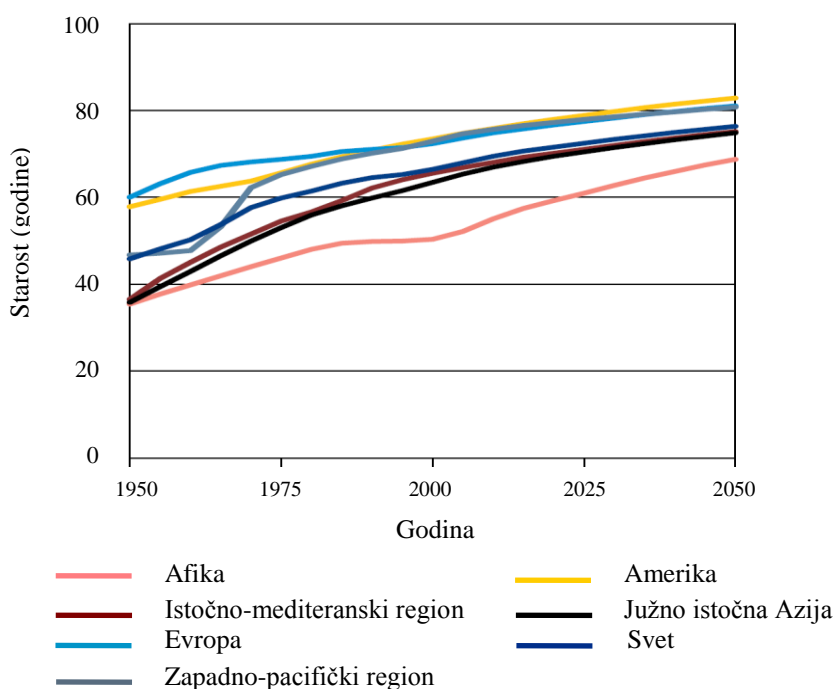
Unapređenjem preventivnih mera, kao i dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti u savremenoj medicini, produžen je životni vek ljudi. Starenje stanovništva predstavlja fenomen koji zahvata ceo svet i ovaj proces se naziva demografskom tranzicijom. Starenje stanovništva je u razvijenijim zemljama započelo decenijama unazad, a u nerazvijenim zemljama se javlja kasnije. Migracije ljudi mogu uticati na ovaj dinamičan proces starenja stanovništva, ali je na nacionalnom nivou njihov uticaj mali (13,14).

Prema podacima SZO u 2015.godini je bilo 900 miliona ljudi starijih od 60 godina, a 2050.godine se očekuje 2 milijarde. Broj starih 80 godina i više danas iznosi 125 miliona, a 2050.godine se očekuje da će u svetu u ovoj starosnoj grupi biti 434 miliona ljudi (15).

U Americi je broj osoba starijih od 65 godina porastao sa 35,5 miliona u 2002.godini na 43,1 miliona u 2012.godini, a očekuje se porast na 79,7 miliona u 2040.godini, što je praćeno porastom populacije starije od 85 godina sa 5,9 miliona u 2012.godini na 14,1 milion u 2040.godini (16).

Starenju stanovništva doprinosi i smanjenje fertiliteta i mortaliteta, što utiče na starosnu strukturu stanovništva u celom svetu dajući brojčanu prednost starijoj populaciji u odnosu na mlađu (17).

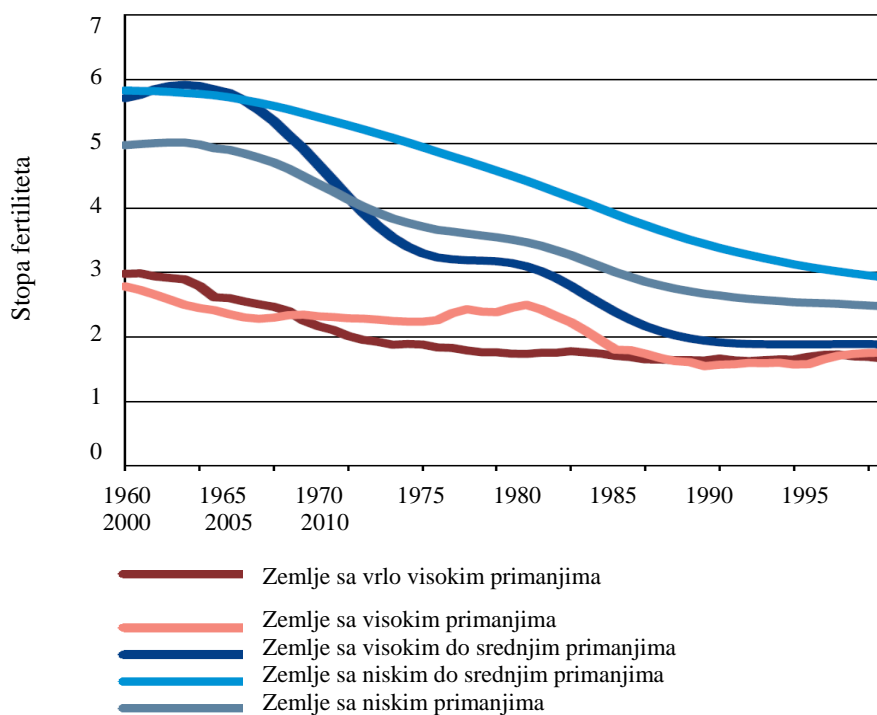
**Grafikon 2.** Očekivana dužina života na rođenju praćeno od 1950.godine sa projekcijom do 2050.godine. u svetu i različitim regionima.



Očekivana dužina života na rođenju bila je 65 godina u razvijenim zemljama, a 42 godine u nerazvijenim zemljama 1950.godine, dok je 2015.godine procenjena očekivana dužina života u razvijenim zemljama 75 godina, a za nerazvijene zemlje 68 godina. Očekuje se da će za

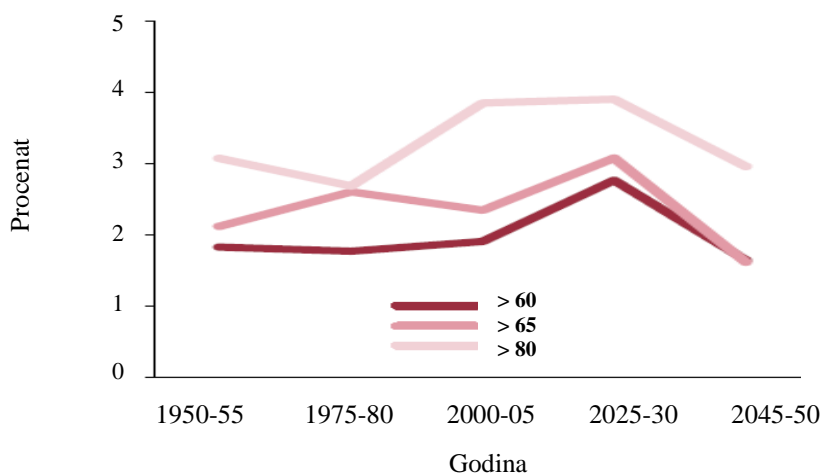
period 2045-2050.godine procenjena očekivana dužina života na rođenju za razvijene zemlje biti 83 godine, a za nerazvijene zemlje 75 godina (18).

**Grafikon 3.** Fertilitet u slabo-, srednje- i dobro- razvijenim zemljama praćeno od 1960.godine do 2011.godine pokazuje trend pada u svim kategorijama zemalja.



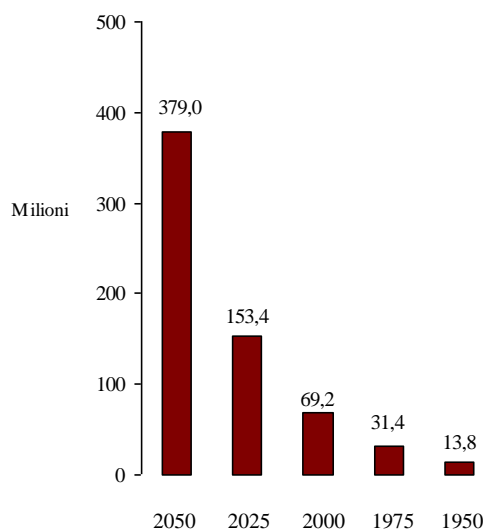
(18)

**Grafikon 4.** Prosečan godišnji porast stanovništva starijeg od 60 godina, 65 godina i preko 80 godina u svetu u periodu 1950-2050.godine.



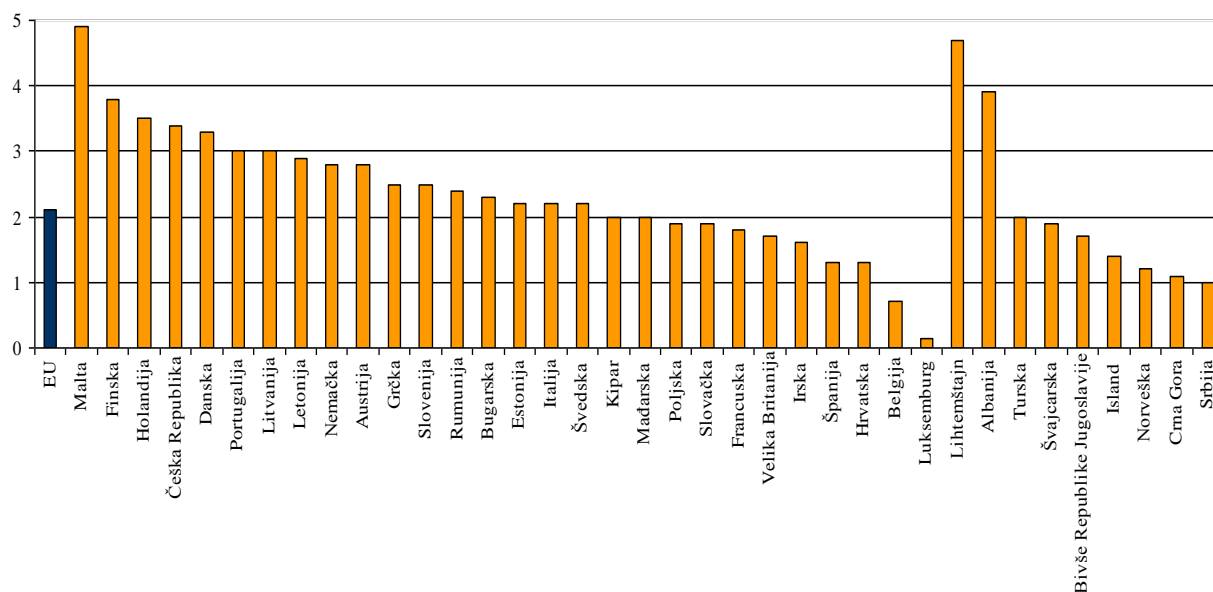
Prosečan godišnji porast osoba starih 80 godina i više u svetu (3,8%) je dva puta veći od porasta broja stanovnika starijih od 60 godina (1,9%). U 1950-toj godini odnos grupa stanovnika starijih od 60 godina prema osobama starim 80 godina i više bio je 1:15, u 2000-toj godini ovaj odnos raste na 1:9, a 2050-te godine se očekuje porast na 1:5 (19).

**Grafikon 5.** Stanovništvo staro 80 godina i više u svetu, 1950-2050.



(19)

**Grafikon 6.** Porast broja stanovnika starijih od 65 godina u periodu 2004-2014.godine u zemljama Evrope izraženo u procentima.



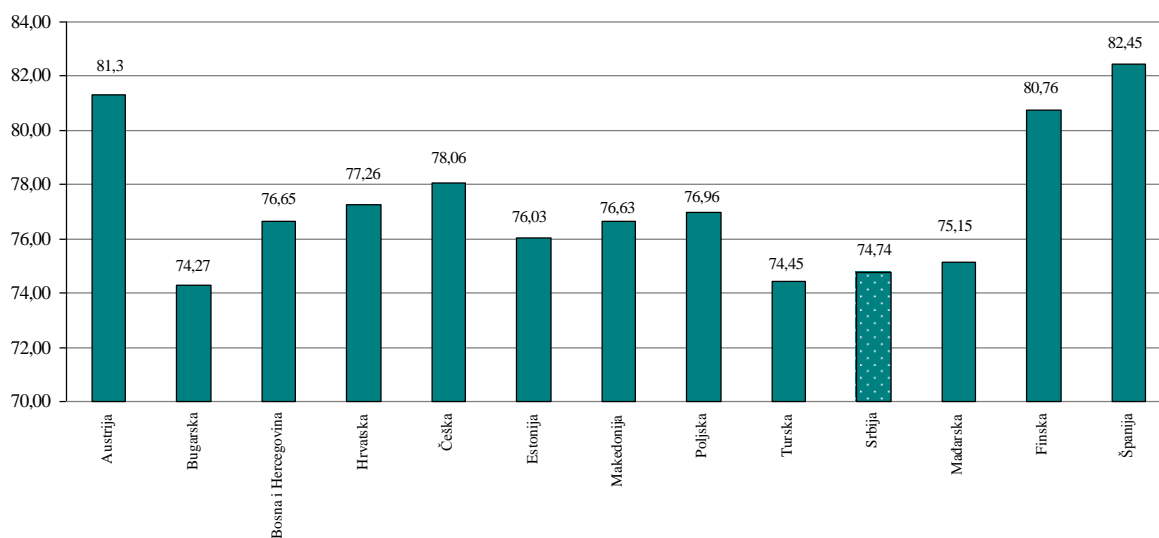


Udeo mladog stanovništva (0-14 godina starosti) u stanovništvu zemalja Evropske unije procenjeno 1.januara 2014.godine je bio 15,6%, dok je udeo radno sposobnog stanovništva (15-64 godine starosti) bio 65,8%, a starijih osoba (starosti 65 godina i više) je bio 18,5% (pokazujući porast ovog udela stanovništva za 0,3% u odnosu na prethodnu godinu). Udeo stanovništva starog 65 godina i više u ukupnoj populaciji je 2014.godine bio najveći u Italiji (21,4%) i Nemačkoj (20,8%), a najmanji u Irskoj (12,6%).

Srednja starost stanovništva evropske populacije je 1.januara 2014.godine bila 42,2, godine, što znači da je polovina populacije starija od 42,2 godine, a druga polovina mlađa. Srednja starost u zemljama Evrope varira od 36,0 godina u Irskoj i 45,6 godina u Nemačkoj, ukazujući na relativno mladu odn. relativno staru populaciju u ove dve zemlje. U Turskoj je srednja starost stanovništva 30,4 godine, a u Albaniji 35,1 godinu u 2014.godini što je najniža starost među zemljama Evrope (20).

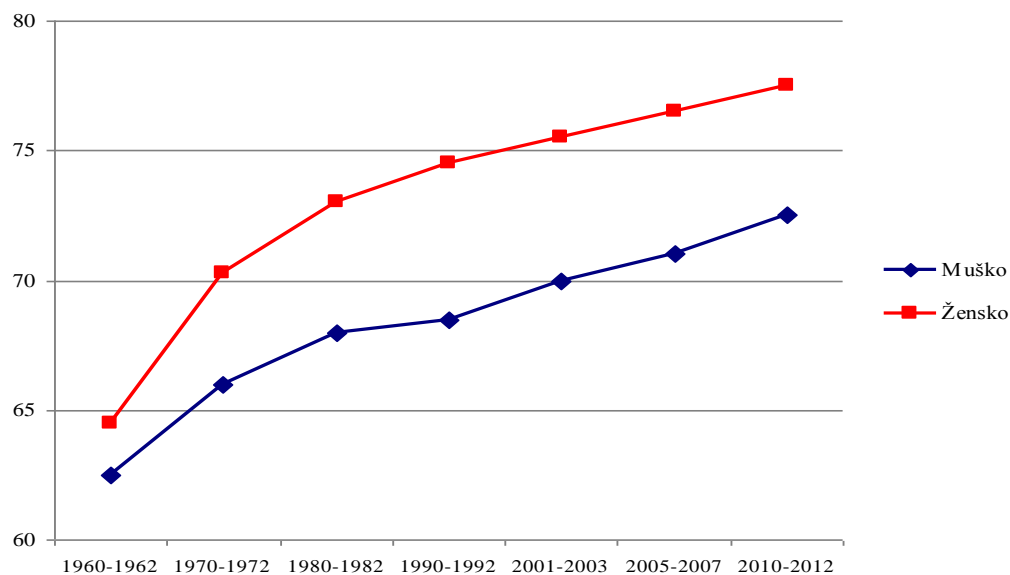
Trend starenja stanovništva se prati i u Srbiji. Prema poslednjem popisu stanovništva iz 2011.godine prosečna starost stanovništva Srbije je bila 42,2 godine, muškaraca 40,9 godina, a žena 43,5 godina, što svrstava stanovništvo Srbije u grupu vrlo starog stanovništva. Očekivana dužina života na rođenju u Srbiji je 74,74 godine (72,22 muškarci, 77,9 žene).

**Grafikon 7.** Očekivana dužina života na rođenju u Srbiji i izabranim evropskim zemljama 2011.



Izvor podataka: baza podataka "Zdravlje za sve" Svetske zdravstvene organizacije

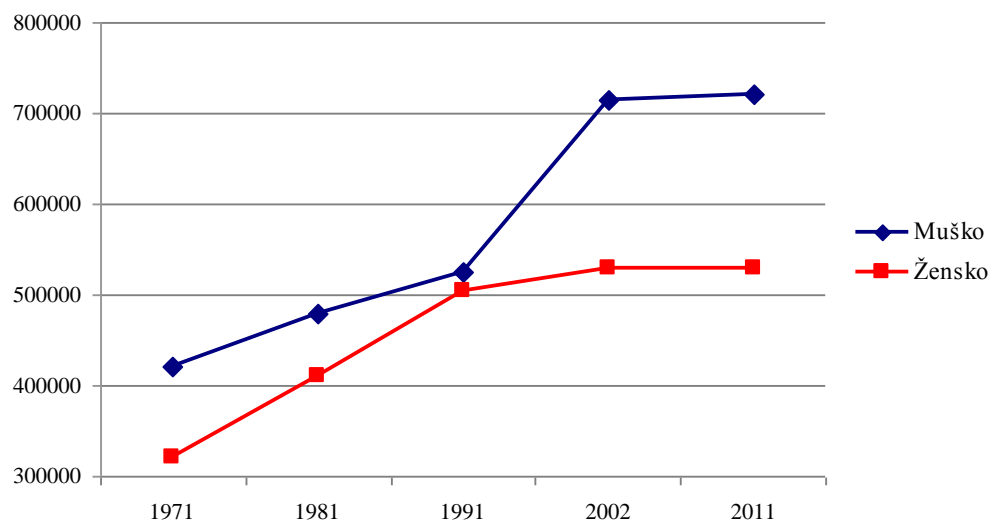
**Grafikon 8.** Očekivana dužina života na rođenju u Srbiji prema popisu iz 2011.godine.



Izvor podataka: Republički zavod za statistiku Republike Srbije

Očekivana dužina života muškog i ženskog stanovništva u Srbiji ima trend porasta u periodu 1960-2011.godine. Očekivano trajanje života muškog dela stanovništva je 1960.godine iznosilo 62,7 godine da bi 2011.godine dostiglo 72,22 godine. Za žene u 1961.godini je očekivana dužina života iznosila 64,7 godina da bi 2011.godine dostigla 77,9 godina.

**Grafikon 9.** Broj stanovnika starijih od 65 godina po polu u popisnim godinama, Srbija, 1971-2011.



Izvor podataka: Republički zavod za statistiku Republike Srbije

Prema podacima popisa stanovništva 2011. godine učešće stanovništva starijeg od 65 godina u ukupnoj populaciji je u porastu u odnosu na prethodne popise. U 1971. godini učešće muškog dela populacije starije od 65 godina u ukupnom broju muške populacije je bilo 7,99%, dok je učešće žena starijih od 65 godina bilo u istom period 9,72% ukupne populacije ženskog pola. U 2011. godini učešće starijih od 65 godina je skoro dva puta povećano, tako da u muškoj populaciji iznosi 15,06%, a u ženskoj populaciji iznosi 19,61%. Prema podacima popisa stanovništva 2011. godine udeo osoba starijih od 65 godina u ukupnoj populaciji je 17,4%, a mladih od 15 godina 14,3% , što ukazuje na intenzivan trend starenja (21).

## **1.2. Karcinom bronha**

### **1.2.1. Epidemiologija karcinoma bronha**

Povećanje broja starijeg stanovništva udruženo je sa porastom broja obolelih od karcinoma u ovoj starosnoj grupi, jer je starenje samo po sebi riziko faktor za nastanak karcinoma. Incidenca pojave karcinoma naglo raste od 50-te godine života sa vrhom u 80-toj godini života. Svake godine se širom sveta dijagnostikuje 1,2 miliona novih slučajeva karcinoma bronha. Kod osoba starijih od 65 godina se dijagnostikuje 58% svih karcinoma, a 30% kod starijih od 70 godina. Osobe starije od 65 godina imaju 12-36 puta veću incidencu karcinoma u odnosu na osobe stare 25-44 godine, a 2-3 puta veću u odnosu na osobe stare 45-64 godine. Kod osoba starijih od 65 godina mortalitet uzrokovan karcinomom je 16,5 puta veći u poređenju sa mlađima od 65 godina i u ovoj starosnoj grupi iznosi 70% (22, 23, 11).

Prema podacima američkog registra za karcinom srednja starost bolesnika sa karcinomom bronha u momentu postavljanja dijagnoze je 70 godina (24).

Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije u 2012.godini maligni tumori su na drugom mestu kao uzrok smrti (20,8%) i prati se trend porasta u odnosu na 2008.godinu (20,0%).

**Tabela 1.** Vodeći uzroci umiranja u Srbiji 2008. i 2012.godine:

Grupe uzroka smrti (MKB-X)	Procenat (%)	
	2008.	2012.
Bolesti sistema krvotoka (I00-I99)	55,8	53,7
Maligni tumori (C00-C97)	20,0	20,8
Simptomi, znaci i patološki, klinički i laboratorijski nalazi (R00-R99)	4,6	4,5
Hronične bolesti donjeg sistema za disanje (J40-J47)	3,1	3,7
Povrede, trovanja, i posledice delovanja spoljnih faktora (S00-T98)	3,6	3,2
Ostali uzroci	12,8	14,1
Ukupno	100,0	100,0

Izvor podataka: Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut" (21).

Nekoliko decenija unazad uočen je kontinuiran porast umiranja od malignih tumora. Stopa mortaliteta od malignih bolesti se u Srbiji poslednjih pet godina povećala sa 279,9 u 2008.godini na 295,4 na 100.000 stanovnika u 2012.godini.

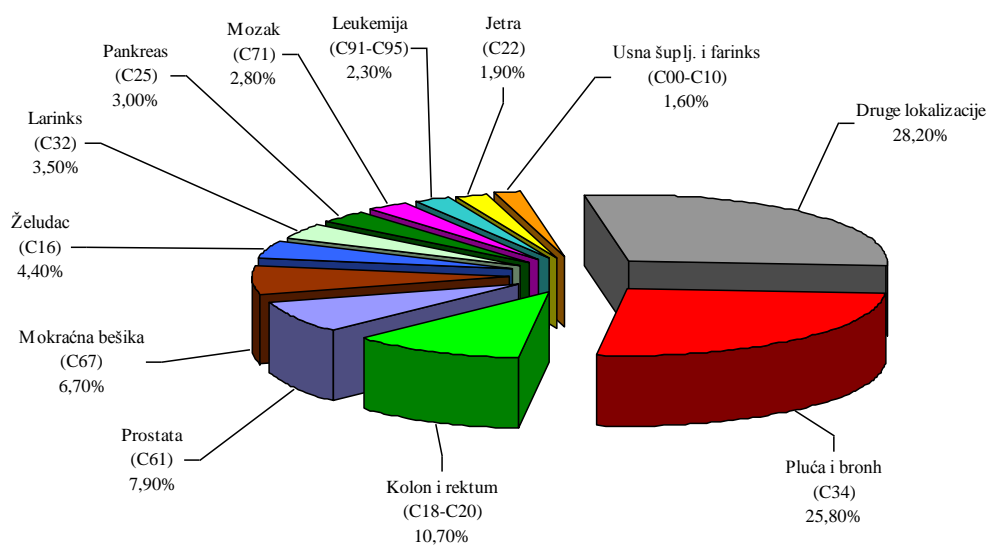
**Tabela 2.** Opšta i standardizovana stopa mortaliteta od malignih tumora (MKB10:C00-C97) na 100.000 stanovnika, Srbija, 2008-2012.

<b>Stopa mortaliteta</b>	<b>2008.</b>	<b>2009.</b>	<b>2010.</b>	<b>2011.</b>	<b>2012.</b>
<b>Opšta</b>	279,9	287,3	289,9	289,4	295,4
<b>Standardizovana*</b>	140,3	141,9	142,6	141,0	137,6

Izvor podataka: Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut"

\*na populaciju sveta

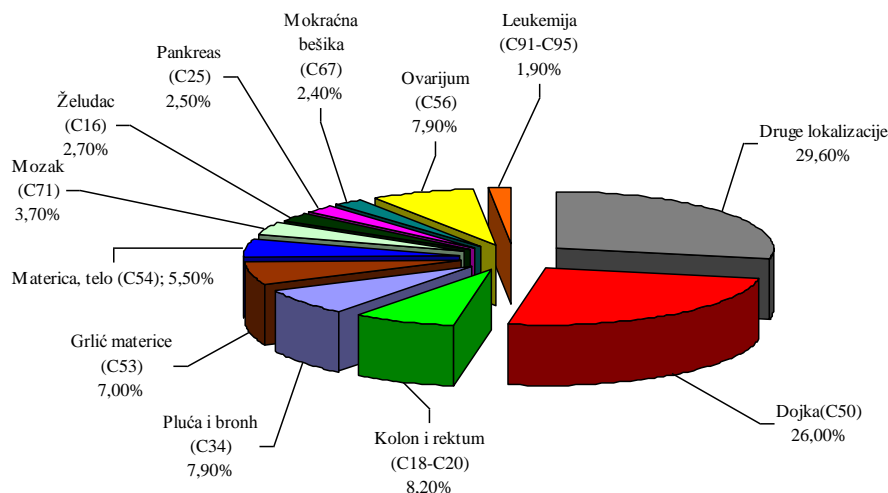
**Grafikon 10.** Vodeće lokalizacije u oboljevanju od malignih tumora kod muškaraca, Srbija 2011.



Izvor podataka: Registar za rak u centralnoj Srbiji, 2011.godina

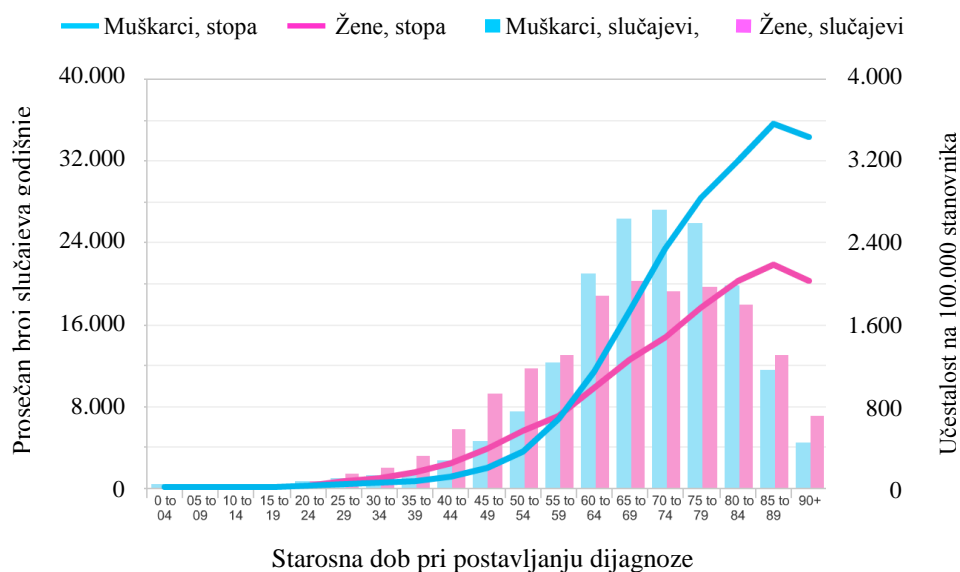
Prema podacima Registra za rak centralne Srbije u 2011.godini od malignih tumora obolelo je 26.714 osoba (14 054 muškaraca i 12.660 žena), a 14 924 osobe (8 592 muškog pola i 6 332 osobe ženskog pola) su umrle od karcinoma. U 2011.godini muškarci su najčešće obolevali od malignih tumora pluća, kolona i rektuma, prostate i mokraćne bešike, a kod žena su najčešće lokalizacije malignih tumora dojke, kolon i rektum, pluća i grlić materice.

**Grafikon 11.** Vodeće lokalizacije u oboljevanju od malignih tumora kod žena, Srbija 2011.



Izvor podataka: Registar za rak u centralnoj Srbiji, 2011.godina (25).

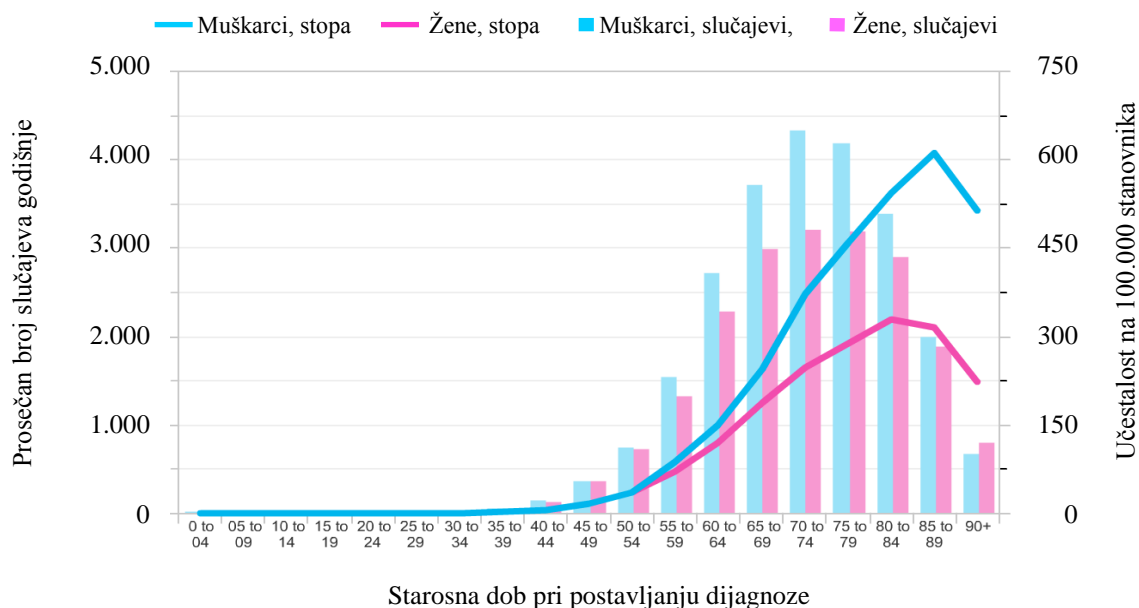
**Grafikon 12.** Prosečan broj novootkrivenih slučajeva karcinoma godišnje i uzrasno-specifična stopa incidence u Velikoj Britaniji, 2010-2012.





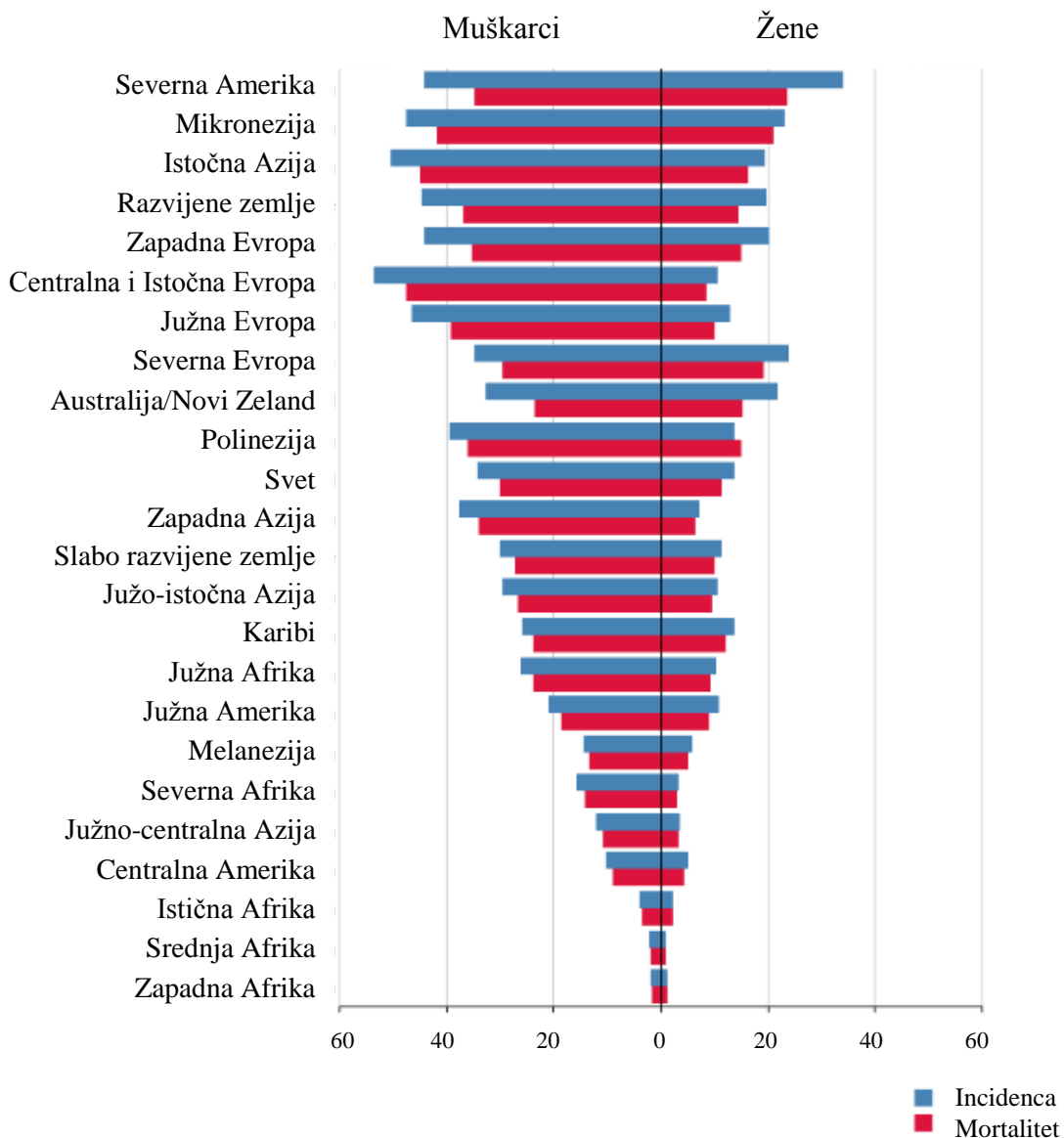
U Velikoj Britaniji je od 2010. do 2012.godine prosečno trećina novootkrivenih slučajeva karcinoma (36%) dijagnostikovana u osoba starosti 75 i više godina (26).

**Grafikon 13.** Uzrasno-specifična incidenca karcinoma bronha na 100.000 stanovnika u Velikoj Britaniji, 2010-2012.



Incidenca karcinoma bronha je tesno povezana sa godinama starosti. U Velikoj Britaniji u periodu 2010-2012. godine je prosečno 43% novotkrivenih slučajeva karcinoma bronha dijagnostikovano kod osoba starosti 75 godina i više, a skoro 9 od 10 slučajeva su dijagnostikovani kod osoba starih 60 godina i više. Uzrasno-specifična incidenca karcinoma bronha strmo raste od 40-te godine života i dostiže najviše vrednosti u starosnoj dobi 85-89 godina. Uzrasno-specifična incidenca je ista za muškarce i žene starosne grupe 50-54 godine, a kod starijih starosnih grupa je veća za muškarce nego za žene. U starosnoj grupi 55-59 godina odnos incidence karcinoma bronha kod muškaraca i žena je prosečno 11:10, dok je u starosnoj grupi 85-89 godina oko 19:10 (26).

**Grafikon 14.** Procenjene uzrasno-standardizovane stope incidence i mortaliteta karcinoma bronha u svetu na 100.000 stanovnika



Karcinom bronha je po učestalosti vodeći karcinom u celom svetu, kako kod muškaraca tako i kod žena. Procenjeno je da je 2012.godine bilo oko 1,8 miliona novootkrivenih slučajeva karcinoma bronha (12,9% od svih karcinoma), pri čemu je 58% slučajeva dijagnostikovano u manje razvijenim regionima sveta. Karcinom bronha je i dalje najučestaliji karcinom u muškaraca u svetu (1,2 miliona, odnosno 16,7% od svih karcinoma) sa procenjenom najvišom uzrasno-standardizovanom stopom incidence u centralnoj i istočnoj Evropi (53,5 na 100.000) i istočnoj Aziji (50,4 na 100.000). Značajno niske stope incidence karcinoma bronha su zabeležene u srednjoj i zapadnoj Africi (2,0 na 100.000 i 1,7 na 100.00, respektivno). Kod

žena je stopa incidence karcinoma bronha značajno niža i različita je geografska distribucija, uglavnom usled istorijske razlike u navici pušenja cigareta. Najviša procenjena stopa incidence karcinoma bronha kod žena je u severnoj Americi (33,8) i severnoj Evropi (23,7), kao i relativno visoka stopa u istočnoj Aziji (19,2), a najniže stope incidence su zabeležene u zapadnoj Africi (1,1) i srednjoj Africi (0,8).

Karcinom bronha je vodeći uzrok smrtnosti od karcinoma u svetu, procenjeno 1,59 miliona smrti ili 19,4% smrti od svih carcinoma (27).

### **1.2.2. Etiologija karcinoma bronha**

Nastanak karcinoma bronha je multifaktorijalne geneze i uzrokovan je međusobnim dejstvom riziko faktora i individualne sklonosti na ove faktore. Pušenje cigareta je najčešći i glavni riziko faktor za nastanak karcinoma bronha. Smatra se da pušači imaju dvadeset puta veću verovatnoću da obole od karcinoma bronha u odnosu na nepušače. Duvanski dim sadrži preko 40 poznatih karcinogena koji svoje genotoksične efekte ispoljavaju tako što stvaraju komplekse sa DNK i reaktivne kiseonične radikale koji dovode do mutacija na genima k-ras i p53. Rizik za pojavu karcinoma bronha raste sa dužinom pušačkog staža, brojem popušanih cigareta, dužinom pušenja i udahnutom koncentracijom katrana i nikotina. Osim aktivnog i pasivno pušenje je faktor rizika za razvoj karcinoma bronha. Po prestanku pušenja, rizik nastanka karcinoma bronha se vremenom smanjuje i 30 godina nakon prestanka opada na polovinu (28).

Radon je radioaktivni gas koji se smatra drugim, najvažnijim uzročnikom karcinoma bronha, a njegovo dejstvo se povećava kod pušača. Radonu su izložene osobe u rudnicima uranijuma, a može se u manjim količinama nakupljati u stambenim zgradama. Rizik za nastanak karcinoma bronha povećava se i kod izloženosti industrijskim karcinogenima kao što su kvarc, azbest, arsen, azotni oksidi, policiklični ugljovodonici, pesticidi i insekticidi. Smatra se da postoji porodična predispozicija za karcinom bronha u prvom stepenu srodstva, što je potvrđeno meta-analizama koje su dokazale osetljivost lokusa na regionu 25 hromozoma 6k23, kao i inaktivaciju tumor supresor gena p34 na hromozomu 6q25. Aerozagađenje (oksidni azota), pridružena bolest pluća (hronična opstruktivna bolest pluća, pneumokonioze, HIV infekcija, autoimune bolesti, zračenje grudnog koša povećavaju u značajnoj meri rizik nastanka karcinoma bronha (29,30).

### **1.2.3. Histološki tipovi karcinoma bronha:**

Dosadašnja histološka klasifikacija karcinoma bronha Svetske zdravstvene organizacije (SZO-World Health Organization) iz 2004.godine je modifikovana 2011.godine od strane Internacionalne Asocijacije za Istraživanje Karcinoma pluća (IASLC) / Internacionalne grupe za malignitete timusa (ITMGI- International Thymic Malignancy Interest Group)/ i Internacionalnog panela za mezoteliom (International Mesothelioma Panel).

#### **Epitelijalni tumori:**

##### *Adenokarcinom*

-lepidični (ranije nemucinozni bronhioloalveolarni karcinom sa invazijom preko 5mm)

-acinarni

-papilarni

-mikropapilarni

-solidni

-invazivni mucinozni adenokarcinom:

-mešoviti invazivni mucinozni i ne-mucinozni adenokarcinom

-koloidni

-fetalni

-enterični

-minimalno invazivni adenokarcinom:

-ne-mucinozni

-mucinozni

Preinvazivne lezije:

-atipična adenomatozna hiperplazija

-adenokarcinom in situ:

-ne-mucinozni

-mucinozni

*Skvamozni karcinom:*

-keratinizirajući

-ne-keratinizirajući

-bazaloidni

-Preinvazivne lezije:

-skvamocelularni karcinom in situ

*Neuroendokrini tumori*

-Mikrocelularni karcinom

-kombinovani mikrocelularni karcinom

-Makrocelularni neuroendokrini karcinom

-kombinovani makrocelularni neuroendokrini karcinom

-Karcinoid tumori

-tipični karcinoid

-atipični karcinoid

-Preinvazivne lezije

- difuzna idiopatska pulmonalna hiperplazija neuroendokrinih ćelija

*-Makrocelularni karcinom*

*-Adenoskvamozni karcinom*

*-Pleomorfni karcinom*

*-Spindle-cell karcinom (vretenasto-ćelijski karcinom)*

*-Giant-cell karcinom (gigantocelularni karcinom)*

*-Karcinosarkom*

*-Plućni blastom*

*-Drugi neklasifikovani karcinomi:*

-limfoepiteliomu sličan karcinom

-NUT karcinom

*-Karcinomi pljuvačnih žlezda*

- mukoepidermoidni karcinom
- adenoid cistični karcinom
- epimioepitelijalni karcinom
- pleomorfni adenom

*-Papilomi*

- Skvamozni papilom:
  - egzofitni
  - ivertni
- glandularni papilom
- mešoviti skvamozni i glandularni papilom

*-Adenomi*

- sklerozirajući pneumocitom
- alveolarni adenom
- papilarni adenom
- mucinozni cistadenom
- adenom mukoznih žlezda

**Mezenhimni tumori:**

*-Plućni hamartom*

*-Hondrom*

*-PEC tumori:*

- limfangiolejomiozatoza
- benigni PEC-om
  - svetloćelijski tumor
- maligni PEC-om

*-Peribronhijalni kongenitalni miofibroblastični tumor*

*-Difuzna plućna limfangiolejomiozatoza*

*-Inflamatorni miofibroblastni tumor*

*-Epiteloidni hemangioendoteliom*

*-Pleuropulmonalni blastom*

*-Sinovijalni sarkom*

*-Sarkom intime plućnih arterija*

*-Plućni mešoviti sarkom sa EWSR1-CERB1 translokacijom*

*-Mioepitelijalni tumori:*

*-Mioepitelioma*

*-Mioepitelijalni karcinom*

#### **Limfohistiocitni tumori :**

*-Limfom ektranodalne marginalne zone limfnog tkiva mukoze (MALT limfom)*

*-Difuzni B-krupnoćelijski limfom*

*-Limfomatoidna granulomatoza*

*-Intravaskularni B-krupnoćelijski limfom*

*-Plućna Langerhans ćelijska histiocitoza*

*-Erdheim-Chester bolest*

#### **Tumori ektopičnog porekla:**

*-Tumori germinativnih ćelija*

*-zreli teratom*

*-nezreli teratom*

*-Intrapulmonalni timom*

*-Melanom*

*-Meningeom, NOS*

## Metastatski tumori

(31)

**Tabela 3.** Histološki tipovi karcinoma bronha prema podacima Registra za karcinom bronha Instituta za plućne bolesti Vojvodine u periodu od 2010. – 2015.godine.

Histološki tip karcinoma bronha	2010.-2015(%)
Skvamozni karcinom	30,9%
Adenokarcinom	<b>41%</b>
Adenoskvamozni karcinom	1,0%
Mikrocelularni karcinom	16,7%
Neuroendokrini krupnoćelijski karcinom	1,3
Karcionid tipični	0,7%
Karcionid atipični	0,1%
Sarkomatoidni karcinom	0,2%
Tumor tipa pljuvačnih žlezda	0,03%
Krupnoćelijski karcinom	0,7%
Neklasifikovan	0,5%
Drugo	5,3%
Nema podataka	1,4%

Prema tabelarno prikazanim podacima se vidi da je najučestaliji histološki tip bio adenokarcinom sa udelom od 41% u odnosu na sve ostale histološke tipove (32).

### 1.2.4. Klinička slika

Karcinom bronha je često bez simptoma dok ne dođe do širenja bolesti. Prosečno u 7-10% bolesnika se dijagnoza postavi u asimptomatskom stanju. U momentu postavljanja dijagnoze prosečno 20% bolesnika imaju lokalizovanu bolest, 25% regionalne metastaze, a 55% bolesnika imaju udaljene metastaze.



Simptomi karcinoma bronha se javljaju usled:

-samog primarnog tumora- kod centralno lokalizovanih tumora javlja se kašalj, dispneja, stridor, atelektaza, postopstruktivna pneumonija ili recidivirajuće pneumonije, vizing i hemoptizije, dok se kod periferno lokalizovanih tumora najčešće javlja bol ili simptomi usled prisustva pleuralnog izliva.

-lokoregionalnog širenja- znaci kompresije na gornju šuplju venu, paraliza n.recurrensa, Hornerov sindrom, disfagija, perikardijalna efuzija, simptomi kompresije brahijalnog pleksusa (Pancoast tumor)

-metastatskog širenja – neurološki simptomi usled širenja bolesti u centralni nervni sistem, simptomi usled kompresije na kičmenu moždinu, bol u kostima usled koštanih metastaza, bol u abdomenu izazvan širenjem bolesti u abdominalne organe (jetra, nadbubreg, abdominalni limfni čvorovi)

-ektopičnog lučenja supstanci (citokina, hormona) od strane samog tumora (paraneoplastični sindrom) ili nenormalne reakcije organizma na karcinom što dovodi do produkcije antitela- hiperkalcemija, *Trousseau* sindrom, maljičasti prsti, hipertrofična pulmonalna osteoartropatija, *Eaton-Lambert* sindrom, sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona, ektopična sekrecija adrenokortikotropnog hormona (ACTH) (33).

### 1.2.5. Dijagnoza

Dijagnostička evaluacija kod starih bolesnika sa karcinomom bronha ima za cilj: patohistološku potvrdu bolesti, procena proširenosti bolesti (“*stejdžing*”) i procenu funkcionalne rezerve u cilju odluke o daljem tretmanu.

*Neinvazivne metode:* anamneza, fizikalni status (procena performans statusa), radiografija grudnog koša (posteroanteriorni-PA i lateralni odnosno profilni radiogram grudnog koša), citološki pregled sputuma, elektrokardiogram, ehokardiografski pregled srca, testovi plućne funkcije, kompjuterizovana tomografija grudnog koša i abdomena, pozitron-emisiona tomografija-kompjuterizovana tomografija (PET/CT), magnetna rezonanca (mozga i abdomena u cilju procene diseminacije bolesti, procena invazije kičmenih pršljenova, invazije

vaskularnih i nervnih struktura grudnog koša, kao i limfnih čvorova medijastinuma), scintigrafija skeleta.

*Invazivne metode:* bronhoskopija, autofluorescentna videobronhoskopija (AFI), videobronhoskopija uskog snopa svetlosti (NBI), endobronhijalnim ultrazvukom navođena transbronhijalna iglena aspiracija (EBUS-TBNA) – evaluacija paratrahealnih i peribronhijalnih lezija, transezofagealnim ultrazvukom navođena iglena aspiracija (EUS-FNA) - evaluacija infiltracije tumorom okolnih struktura i statusa limfnih čvorova, transtorakalna iglena punkcija pod kontrolom rendgena ili CT-a, pleuralna punkcija, punkcija ili biopsija perifernih limfnih žlezda, punkcija ili biopsija drugih dostupnih tumorskih promena, medijastinoskopija, videoasistirana torakoskopija (VATS), torakotomija (34).

*Evison* i saradnici su u velikoj, prospektivnoj studiji koja je obuhvatila 451 bolesnika (253 bolesnika <70 godina starosti, 198 bolesnika >70 godina starosti) kod kojih je urađena bronhoskopija sa endobronhijalnim ultrazvukom navođenom transbronhijalnom iglenom aspiracijom (EBUS-TBNA) potvrdili da je ova dijagnostička metoda bezbedna i vrlo efikasna u preciznom određivanju nodalnog statusa, postavljanju patohistološke dijagnoze uz dovoljan uzorak tkiva za molekularno testiranje, kod starih bolesnika sa postavljenom sumnjom na karcinom bronha (35).

Prema izveštaju Nacionalnog istraživanja ranog otkrivanja karcinoma bronha (*National Lung Cancer Screening*) dokazano je da skrining sa nisko-doznim CT-om može smanjiti specifični mortalitet od karcinoma bronha za oko 20%, a prosečno 18% bolesnika uključenih u ovu studiju su bili starosti 65-69 godina, a 9% su bili starosti 70-74 godine.

Imajući u vidu da je srednja starost bolesnika u momentu postavljanja dijagnoze karcinoma bronha 71 godina, a da je očekivana dužina života za starost od 70 godina u zapadnim zemljama približno 18 godina, možemo reći da je skrining za karcinom bronha u ovoj starosnoj kategoriji opravdan. Američka asocijacija torakalnih hirurga (AATS- American Association of Thoracic Surgery) preporučuje godišnji skrining do starosti od 79 godina. Slično je i sa vodičem NCCN (National Comprehensive Cancer Network) koji podržava skrining za selektovane osobe sa visokim rizikom starije od 74 godine koje su podobne za dalji antitumorski tretman.

Skrining starijih bolesnika za karcinom bronha treba sprovesti kod osoba sa visokim rizikom, ali odluku o sprovođenju skrininga treba doneti na osnovu procene očekivane dužine života, pridruženih komorbiditeta koji mogu uticati na dijagnostički postupak i sam dalji tretman (36).

### 1.2.6. Molekularna biologija karcinoma bronha

Maligna transformacija ćelije (karcinogeneza) je multifazni proces koji počinje od momenta izlaganja normalne ćelije karcinogenu, preko premaligne lezije, maligne neinvazivne lezije i na kraju nastaje invazivni karcinom. U toku karcinogeneze nastaju i akumuliraju se brojne genske alteracije (odnosno promene DNK) koje imaju značajan uticaj na procese deobe, rasta, diferencijacije ćelija, programirane smrti (apoptoze), međusobne povezanosti i organizacije ćelija. Genske alteracije se ispoljavaju u vidu hromozomskih translokacija, delecije, inverzije, amplifikacije ili mutacije. Bronhoepitelijelna ćelija prolazi kroz brojne faze koje dovode do ispoljavanja fenotipa karakterističnog za malignu ćeliju. Svaka od ovih faza se sastoji ili od aktivacije protoonkogeno (kao npr. KRAS- homolog onkogenu Kirsten murinog sarcoma virusa, EGFR – receptor epidermalnog faktora rasta, BRAF, MEK-1, HER2, MET, ALK i RET) u dominantni onkogen ili od inaktivacije recesivnog antionkogeno, tj. tumor supresor gena (TSG –Tumor Supresor Genes kao npr. p53, PTEN fosfataza sa tenin homologom, LKB-1) (37, 38).

Bolje razumevanje multiplih biohemijskih procesa u molekularnoj patogenezi karcinoma bronha je od velikog značaja u određivanju terapijske strategije koja može ciljano delovati na molekularne aberacije i blokirati njihovu aktivaciju.

Najčešće molekularne abnormalnosti koje se javljaju kod karcinoma bronha su : RAS mutacija, EGFR mutacija, BRAF mutacija, MEK1 mutacija, MET mutacija , HER2 mutacija, PI3K/AKT/mTOR mutacija, ALK mutacija, ROS1 mutacija, RET mutacija, FGFR1 mutacija, DDR2 mutacija, kao i inaktivacija tumor supresor gena TP53, PTEN, LKBI, p16<sup>INK4a</sup>, RB (38).

**Receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR –Epidermal Growth factor Receptor) -** receptor tirozin kinaze (TK), jedan od četiri člana ErbB familije transmembranskih tirozin kinaza, uz HER2, HER3 i HER4 (HER2 mutacije u 1,6-4% NSCLC). EGFR-om posredovana signal transdukcija aktivira dva osnovna puta u kancerogenezi solidnih tumora: PI3K/AKT/mTOR signalni put koji je značajan u kontroli apoptoze, RAS/RAF/MAPK signalni put i JAK/STAT mutacija na EGFR genu dovodi do sledstvene aktivacije tirozin kinaze (39).

Mutacije u domenu tirozin kinaze EGFR, otkrivene su 2004. godine i najčešće su kod bolesnika sa adenokarcinomom bronha, nepušača, žena i osoba poreklom iz istočne Azije. Prisustvo ove mutacije je zabeleženo u 10-15% pacijenata zapadne populacije, a u azijskoj populaciji je

procenat znatno veći i iznosi 30-40%. Najčešće mutacije EGFR su delecija na egzonu 19, mutacija na egzonu 21, L858R mutacija, mutacija u egzonu 18 koja je češća kod bolesnika azijske populacije, vrlo retko mutacija na 20 egzonu koja je često udružena sa rezistencijom na inhibitore tirozin kinaze (38,40).

Sekundarna mutacija EGFR se razvija kod bolesnika koji su na terapiji sa inhibitorima tirozin kinaze i najčešće je to T790M tačkasta mutacija na egzonu 20 (38).

Aktivacijom **RAS/RAF/MEK/MAPK puta** kontroliše se rast ćelija, ćelijska diferencijacija i apoptoza. Identifikovana su tri RAS gena: H-RAS, K-RAS i N-RAS, i oni kodiraju skoro identične proteine koji učestvuju u prenosu mitogenog signala. Normalan RAS gen se pretvara u onkogen usled tačkaste 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. RAS geni kodiraju G proteine nishodnog puta receptora tirozin kinaza, kao što je EGFR. Vezivanjem liganda na EGFR dolazi do aktivacije RAS gena. Aktivirani RAS povezuje RAF-Saccharomyces cerevisiae proteine na ćelijsku membranu, fosforiliše ih i tako se pokreće serin-treonin kinazna aktivnost sa fosforilacijom MEK1/MEK2 specifičnih protein kinaza koje aktiviraju ERK1 i ERK2–mitogen-aktivirajuće protein kinaze (MAPK), što dovodi do translokacije u nukleusu, češće kod pušača u odnosu na nepušače. KRAS mutacije su često povezane sa rezistencijom na inhibitore tirozin kinaze i hemioterapiju (38,41,42).

**ALK**-(Anaplastic Lymphoma Kinase) kinaza anaplastičnog limfoma je član familije insulinskih receptora tirozin kinaze i normalno je prisutna u ćelijama centralnog nervnog sistema, tankog creva i testisa. EML4-ALK translokacija [t(2;5)(p23;q35)] je otkrivena u podgrupi anaplastičnih krupnoćelijskih limfoma 1994. godine, a nalazi se u oko 4% slučajeva nemikrocelularnog karcinoma bronha. Ovi poremećaji su češći kod adenokarcinoma, mlađih bolesnika, muškaraca i nepušača, bez prisutne EGFR i K-RAS mutacije i pacijenata koji nisu EGFR TKI responderi (43,44).

**ROS1**-je protoonkogen lociran na hromozomu 6q22 koji kodira transmembranski tirozin kinaze receptor i koji je sličan sa ALK receptorom u domenu protein kinaze. Aktivacija ROS1 vodi do aktivacije signalnih puteva PI3K/AKT/mTOR, STAT3 I RAS/MAPK/ERK. ROS1 mutacija je češća kod mlađih bolesnika, nepušača i bolesnika Azijskog porekla (38).

**MET**-(mesenchymal-epithelial transition factor) ili HGF (hepatocyte growth factor receptor) protoonkogen koji je lociran na hromozomu 7q21-q31. Pokreće intracelularne signalne puteve kao što su RAS/RAF/MEK, PI3K/AKT/mTOR, Rho (RAS homologue gene family), Rac1 (RAS-related C3 botulinum toxin substrate 1) i CDC42 (cell division cycle 42). MET amplifikacija je prisutna kod 1-7% bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha koji nisu primali terapiju i povezana je sa lošijom prognozom. MET amplifikacija je dokazana kod oko 20% bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha nakon lečenja sa tirozin kinaza inhibitorima tako da predstavlja mehanizam stečene rezistencije na ove lekove (38, 45).

**PI3K/AKT/mTOR signalni put** je uključen u regulaciju ćelijske proliferacije, preživljavanja, diferencijacije adhezije i motiliteta. Alteracije ovog signalnog puta se javljaju i kod mikrocelularnog (47%) i nemikrocelularnog karcinoma (50-70%) bronha. Aktivacija ovog signalnog puta nastaje aktivacijom raznih membranskih tirozin kinaze receptora (EGFR, HER2, VEGF, PGFR). Fosfoinozimid 3-kinaza (PI3K)/AKT/mTOR (mammalian target of rapamycin) predstavlja nishodni signalni put EGFR inhibicije, koji se aktivira rano u karcinogenezi i ima ulogu u ćelijskom rastu, ćelijskoj proliferaciji, angiogenezi i sintezi proteina. Tumor supresor gen PTEN (fosfataza i homolog tenzina) antagonizuje signalni put PI3K/AKT tako što defosforiliše PIP3 (plazma membranski intrinzički enzim 3) (38, 46).

**TP53**-je tumor supresor gen lociran na hromozomu 17p13 koji kodira nuklearni fosfoprotein da prepoznaje i da se vezuje na mestu oštećenja DNK. Oštećenje DNK ili izlaganje karcinogenu deluje na TP53 i dovodi do ekspresije ciklin zavisnog kinaze inhibitora da omogući ispravku DNK oštećenja ili apoptozu. Mutacije TP53 su prisutne u 90% kod mikrocelularnog karcinoma bronha i 65% nemikrocelularnog karcinoma bronha. Meta analiza 74 studije pokazala je da je mutacija TP53 nepovoljan prognostički faktor kod bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha i udružena je sa rezistencijom na tretman (38).

**LKB1** (serin treonin kinaza-serine/threonine kinase) je tumor supresor gen lociran na hromozomu 19p13.3 i prvi put je otkriven 1997. godine. LKB1 mutacija kod nemikrocelularnog karcinoma bronha ima najveću stopu mutacija kod adenokarcinoma (bela rasa 30%, bolesnici iz Koreje 8%, bolesnici iz Japana 7%). Za LKB1 se smatra da deluje kao tumor supresor gen preko interakcije sa p53 i CDC42 tako što modulira aktivnost AMP (adenozin monofosfat)-aktivirane protein kinaze i inhibiše mTOR (38, 47, 48, 49).

**Receptor insulinu sličnog faktora rasta tip 1 (IGF-1R)** je prisutan osim kod nemikrocelularnog karcinoma bronha i kod velikog broja drugih humanih maligniteta. Ovaj signalni sistem učestvuje u regulaciji energetskeg balansa ugljenih hidrata. IGF-1R se aktivira vezivanjem liganada IGF-1 i IGF-2 na ekstracelularni domen IGF-1R, čime se pokreće aktiviranje RAS/RAF/MAP kinaznog sistema koji aktivira proliferaciju i PI3K signalni put koji inhibiše apoptozu. U nekim malignim ćelijama je trajno aktivan. Tretman karcinoma u čijim ćelijama su potvrđeni ovi receptori se zasniva na upotrebi IGF-1R tirozin kinaza inhibitora i monoklonskih antitela usmerenih na ove receptore. Dobri rezultati su se pokazali u kliničkim studijama sa monoklonskim antitelom-figitumumab, u odgovoru na terapiju kod bolesnika sa skvamoznim karcinomom bronha (50,51).

**Vaskularni endotelni faktor rasta-VEGF (vascular endothelial growth factor)** učestvuje u neoangiogenezi u toku procesa karcinogeneze, te je stoga važan faktor u razvoju i progresiji tumora. Receptori za ovaj faktor rasta, VEGFR-1 i VEGFR-2 imaju ekstracelularni i intracelularni deo. Vezivanjem liganda za ekstracelularni deo VEGF dolazi do aktivacije signalnog puta PCy/IP3-DAG/PKC, čiji je rezultat DNK replikacija, ćelijska proliferacija, preživljavanje i migracija. Ekspresija ovog faktora rasta je prisutna kod oko 30-40% obolelih od nemikrocelularnog karcinoma. Visoka koncentracija VEGF u serumu bolesnika i uzorcima tumora kod karcinoma bronha korelira sa brzinom tumorskog rasta, denzitetom mikrovaskulature, proliferacijom i metastatskim potencijalom tumora, te je loš prognostički faktor i ukazuje na loše preživljavanje bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha (52,53).

**Mikro RNK-** u prethodne dve dekade pronađen je nekodiran deo humane RNK za koji se sada zna da ima gensku regulatornu funkciju, a miRNK je najbolje proučen deo nekodiranog dela RNK. Ovaj deo RNK može regulisati više od 2/3 humanog genoma i uticati na proces inicijacije i progresije karcinoma (54). U studiji *Landi D.* i saradnika je potvrđeno da 5-miRNK zapis korelira sa preživljavanjem (55). *Saito* i saradnici su potvrdili da miRNK-21 korelira sa lošim preživljavanjem kod bolesnika sa ranim stadijumom karcinoma bronha (56).

### 1.2.7. TNM klasifikacija

Tumor, nodus, metastaza (TNM) klasifikacija određuje stadijum bolesti (stejdžing) kod bolesnika sa karcinomom bronha i njena primena je od ključne važnosti u kliničkoj praksi.

T=status primarnog tumora

N=zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova

M=udaljene metastaze

Klasifikacijom bolesnika prema određenim TNM deskriptorima u odnosu na terapijske opcije i prognozu definišu se klinički ili hirurško-patološki stadijumi (I-IV) koji se karakterišu različitim preživljavanjem (prilog 1., prilog 2.).

Prvobitnu TNM klasifikaciju uveo je 1946.godine *Pierre Denoix* i u početku su je koristili hirurzi. Prva revizija TNM klasifikacije karcinoma bronha bila je 1986.godine usled dobijenih podataka koji su ukazivali na različitu prognozu za svaki od novih stadijuma. Novu TNM klasifikaciju je usvojio nacionalni TNM Komitet i Međunarodna unija za borbu protiv karcinoma (UICC) 1986.godine i ona tada postaje internacionalni stejdžing sistem. TNM klasifikacija je pretrpela do sada brojne revizije i izmene, a sada je još uvek u upotrebi sedma revizija koja je usvojena od strane Internacionalne asocijacije za istraživanje karcinoma bronha (*International Association for the Study of Lung Cancer- IASLC*) januara 2010.godine (57).

Predlog za osmu reviziju TNM klasifikacije usvojen je 2015.godine na šesnaestoj svetskoj konferenciji o karcinomu bronha (*World Conference on Lung Cancer- WCLC*) u Denveru septembra 2015.godine i biće odobrena od strane Zajednice za internacionalnu kontrolu karcinoma i Američkog ujedinjenog komiteta za karcinom (*Union for International Cancer Control – UICC i American Joint Committee on Cancer - AJCC*) u 2016.godini i usvojena januara 2017.godine (58,59).

**Tabela 4.** Predlog Internacionalne asocijacije za proučavanje karcinoma pluća (IASLC) za osmu reviziju TNM klasifikacije promene u T, N, M statusu (boldovano):

T-primarni tumor	
Tx	Primarni tumor se ne može proceniti ili je tumor potvrđen prisustvom malignih ćelija u sputumu, bronhijalnom lavatum, ali nije vidljiv radiološki i bronhoskopski
T0	Primarni tumor nije potvrđen
Tis	Karcinom in situ
T1	Tumor manji od 3cm u najvećem dijametri okružen plućima ili visceralnom pleurom bez bronhoskopski potvrđene invazije proksimalno od lobarnog bronha
<b>T1a(mi)</b>	<b>Minimalno invazivni adenokarcinom</b>
<b>T1a</b>	<b>Tumor ≤1cm u najvećem dijametri</b>
<b>T1b</b>	<b>Tumor &gt;1cm ali ≤ 2cm u najvećem dijametri</b>
<b>T1c</b>	<b>Tumor &gt;2cm ali ≤ 3cm u najvećem dijametri</b>
T2	Tumor >3cm ali ≤5cm u najvećem dijametri ili <b>tumor sa zahvatanjem glavnog bronha bez obzira na udaljenost od glavne karine, ali bez zahvatanja karine</b> ili tumor koji zahvata visceralnu pleuru ili <b>tumor udružen sa atelektazom odn.obstruktivnim pneumonitisom dela ili celog plućnog krila</b>
<b>T2a</b>	<b>Tumor &gt; 3cm ali ≤4cm u najvećem dijametri</b>
<b>T2b</b>	<b>Tumor &gt;4cm ali ≤5cm u najvećem dijametri</b>
<b>T3</b>	<b>Tumor &gt;5cm ali ≤7cm u najvećem dijametri</b> ili tumor udružen sa odvojenim tumorskim



	nodusima u istom režnju kao primarni tumor ili tumor sa direktnom zahvatanjem sledećih struktura: zid grudnog koša (uključujući parijetalnu pleuru i superior sulcus tumor), dijafragmalni nerv, parijetalni perikard
T4	<b>Tumor &gt;7cm</b> u najvećem dijametru ili tumor udružen sa odvojenim tumorskim nodusima u drugom režnju ipsilateralnog plućnog krila, ili tumor koji zahvata sledeće strukture: <b>dijafragmu</b> , medijastinum, srce, velike krvne sudove, traheju, n.reccurens, jednjak, kičmene pršljenove, bifurkaciju traheje
N- zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova	
Nx	Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova se ne može proceniti
N0	Bez metastaza u regionalniom limfnim čvorovima
N1	Metastaze u ipsilateralnim peribronhijalnim i/ili hilarnim limfnim čvorovima i intrapulmonalni nodusi koji su zahvaćeni direktnim širenjem primarnog tumora
N2	Metastaze u ipsilateralne medijastinalne i/ili subkarinalne limfne čvorove
N3	Metastaze u kontralateralne medijastinalne, kontralateralne hilarne ili ipsilateralne ili kontralateralne skalenske ili supraklavikularne limfne čvorove
M-udaljene metastaze	
M0	Bez udaljenih metastaza
M1	Prisustvo udaljenih metastaza
M1a	Odvojeni tumorski nodus(i) u kontralateralnom plućnom krilu ili tumor sa

	pleuralnim ili perikardnim nodus(ima) ili maligni pleuralni ili perikardni izliv
<b>M1b</b>	<b>Jedna ekstratorakalna metastaza</b>
<b>M1c</b>	<b>Multiple ekstratorakalne metastaze u jednom ili više organa</b>

(60)

TNM klasifikacija može biti procenjena sa strane kliničkog, hirurškog i patološkog stanovišta te imamo podelu na:

1. **cTNM** - 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** - hirurško-evaluativni „staging“ – baziran je na informacijama dobijenim za vreme eksplorativne torakotomije, uključujući rezultate biopsija urađenih za to vreme.
4. **pTNM** - posthirurški-patološki „staging“ - baziran je na nalazima torakotomije i patološkog pregleda resektata.
5. **ypTNM** - posthirurški-patološki „staging“ - baziran je na nalazima torakotomije i patološkog pregleda resektata posle inicijalne (neoadjuvantne terapije).
6. **rTNM** - retreatmanski „staging“ kod bolesnika sa progresivnom bolesti; svi dostupni dijagnostički postupci pre daljeg tretmana.
7. **aTNM** - autopsijski „staging“ - postmortalno ispitivanje.

(44,61)

### 1.2.8. Sveobuhvatna gerijatrijska procena

Odgovarajuća selekcija starih bolesnika sa karcinomom je osnova bezbednog i efikasnog tretmana bolesnika sa karcinomom starijeg životnog doba. Izazov u lečenju ovih bolesnika je da se proceni da li će očekivani benefit od odgovarajućeg tretmana biti veći od rizika u ovoj populaciji kod koje je kratka očekivana dužina života i smanjena tolerancija na stres. Hronološka starost nije pouzdana u proceni očekivane dužine života, funkcionalne rezerve i rizika od komplikacija antitumorskog tretmana. Očekivanu dužinu života za određene godine života možemo proceniti pomoću podataka iz tabela života, koje su napravili *Walter i Covinsky*, a koje svrstavaju stare osobe u određene kategorije rizika od mortaliteta uzimajući u obzir demografske karakteristike, komorbiditete i funkcionalni status. Sveobuhvatna gerijatrijska procena (*Comprehensiv Geriatric Assessment – CGA*) je oruđe kojim procenjujemo odnos rizika i benefita odgovarajućeg antitumorskog tretmana kod starih bolesnika u cilju prevencije i smanjenja komplikacija antitumorskog tretmana, kao i identifikacije slabosti (“*frailty*”) i drugih stanja koja mogu uticati na tretman. Sveobuhvatna gerijatrijska procena je multidisciplinarni pristup proceni funkcionalne starosti kod starih bolesnika sa karcinomom koji je zasnovan na proceni funkcionalnog statusa, komorbiditeta, polifarmacije, nutritivnog statusa, kognitivnih funkcija, psihološkog statusa, socioekonomskog stanja i gerijatrijskih sindroma (62,63).

Začeci sadašnje sveobuhvatne gerijatrijske procene se zapravo javljaju unazad oko 70 godina od strane *Marjory Warren* u Velikoj Britaniji koja je prva osmislila specijalizovane jedinice za gerijatrijski nadzor u velikim bolnicama za hronične bolesti, gde su smeštani stari bolesnici koji su teško pokretni i o kojima nije imao ko da brine (64).

Prema definiciji iz 1989., kada se i javljaju prvi radovi o gerijatrijskoj proceni starih bolesnika, sveobuhvatna gerijatrijska procena je multidimenzionalna, interdisciplinarna evaluacija bolesnika čiji je cilj identifikacija bolesnikovih problema (63).

Internacionalno društvo za gerijatrijsku onkologiju (*SIOG- International Society of Geriatric Oncology*) je 2005.godine objavilo preporuke za pristup starijim bolesnicima sa karcinomom, preporučujući upotrebu gerijatrijske procene. Obzirom da je ovo vremenski zahtevna procedura koja zahteva prosečno 60 -120 minuta i obučen, stručan kadar nije prihvaćena za upotrebu kod svih starijih bolesnika, nego joj prethode skrining metode koje su kraće i koje selektuju bolesnike kojima je potrebna sveobuhvatna gerijatrijska procena. Od 2005.godine broj skrining oruđa za selekciju starijih bolesnika sa karcinomom za primenu sveobuhvatne

gerijatrijske procene je u stalnom porastu. Najviše korištena skrining oruđa za procenu starijih bolesnika sa karcinomom u svakodnevnoj praksi su: G8, Flamanska verzija skrining oruđa za trijažu rizika (Flemish version of the Triage Risk Screening Tool (fTRST)) i VES-13 (Vulnerable Elders Survey-13). Kod starijih bolesnika sa karcinomom je najviše u upotrebi G8, koji je zajedno sa fTRST, ECOG performans status skalom, onkogerijatrijskim skriningom, studijom osteoporotskih fraktura pokazao najveću senzitivnost (65).

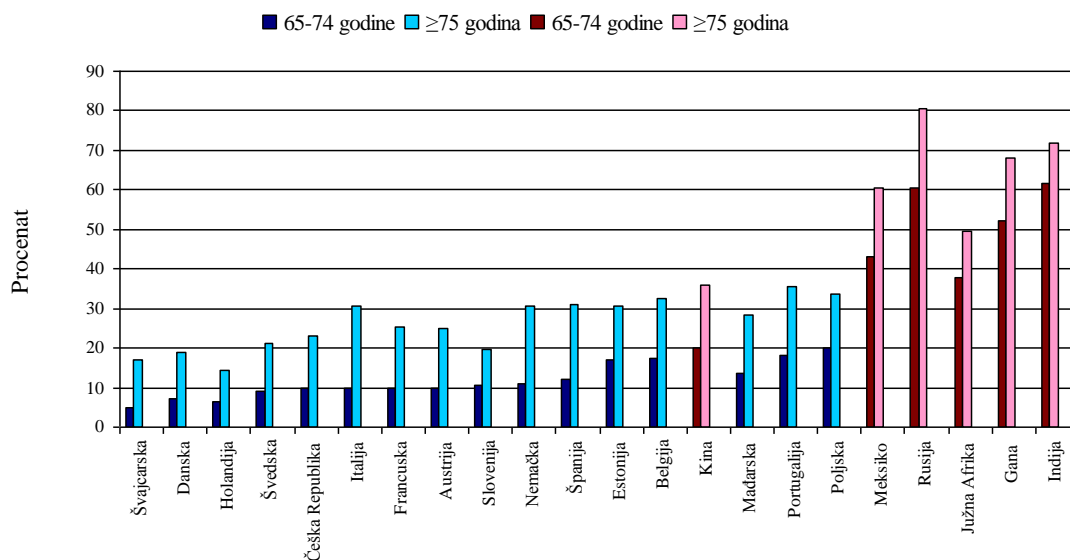
Komponente Sveobuhvatne gerijatrijske procene starih bolesnika sa karcinomom su :

1. **Funkcionalni status-** ili samostalnost u obavljanju dnevnih obaveza u kući i društvu može se kod starijih bolesnika sa karcinomom bronha proceniti na dva načina: anamnestički-procenom sposobnosti obavljanja aktivnosti dnevnog života (ADL- activities of daily living) ili instrumentalnih aktivnosti dnevnog života (IADL-instrumental activities of daily living), ili procenom performans statusa (ECOG, Karnofsky skala).

*Aktivnosti dnevnog života (ADL)* predstavljaju sposobnost samostalnog obavljanja brige o sebi u kući i uključuju samostalno hranjenje, oblačenje, negu, pokretnost, kontinenciju, korišćenje kupatila.

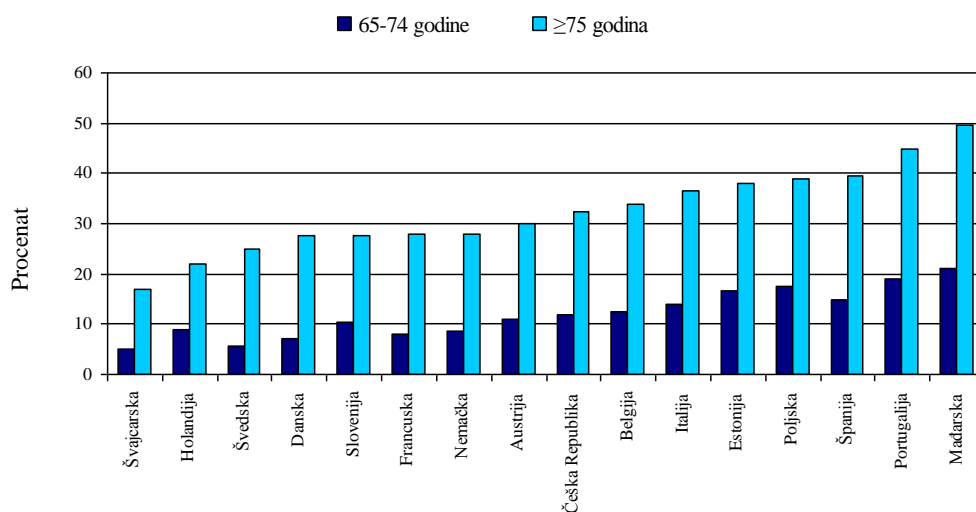
*Instrumentalne aktivnosti dnevnog života (IADL)* predstavljaju sposobnost samostalnog funkcionisanja u društvu, što uključuje samostalnu kupovinu, pripremu hrane, vođenje finansija, obavljanje kućnih poslova, uzimanje lekova, upotreba sredstava transporta i telefona. Potreba za pomaganjem u obavljanju IADL povezana je sa smanjenom tolerancijom tretmana i kraćim preživljavanjem kod starih bolesnika sa karcinomom (66).

**Grafikon 15.** Procenat stanovništva starosti 65-74 godine i starijih od 75 godina sa ograničenjem u jednoj ili više osnovnih aktivnosti dnevnog života (ADL), prema zemljama.



Pet osnovnih aktivnosti dnevnog života (ADL) koje su uključene u analizu su bile: samostalno hranjenje, kupanje, oblačenje, odlazak i ustajanje iz kreveta i upotreba toaleta.

**Grafikon 16.** Procenat stanovništva starosti 65-74 godine i starijih od 75 godina sa ograničenjem u jednoj ili više instrumentalnih aktivnosti dnevnog života (IADL), prema zemljama.



U analizu su bile uključene osobe sa poteškoćama u obavljanju instrumentalnih aktivnosti dnevnog života (IADL): telefoniranje, uzimanje lekova, raspolaganje sa novcem, kupovina namirnica, priprema obroka i upotreba mape.

Performans status možemo proceniti prema skalama ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) i Karnofsky skale:

**Tabela 5.** ECOG 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 je da brine o sebi vrlo ograničeno, vezan za krevet ili stolicu 50% i više dnevnog vremena
<b>4</b>	Potpuno onesposobljen, ne može ništa da se brine o sebi, potpuno vezan za krevet ili stolicu
<b>5</b>	Mrtav

(67)

**Tabela 6.** Karnofsky skala:

Sposoban da obavlja normalnu aktivnost, nije potrebna tuđa nega	<b>100</b> Bez tegoba, bez znakova bolesti
	<b>90</b> Sposoban da obavlja normalne aktivnosti, prisutni minimalni simptomi i znaci bolesti
	<b>80</b> Normalna aktivnost uz napor, prisutni neki simptomi i znaci bolesti
Nesposoban za rad, u stanju je da živi kod kuće, da se brine o sebi, potrebna je pomoć u različitom obimu	<b>70</b> Brine se za sebe, ne može da obavlja normalne aktivnosti ili radi aktivan posao
	<b>60</b> Povremeno zahteva pomoć, zadovoljava većinu svojih potreba
	<b>50</b> Zahteva znatnu pomoć i čestu medicinsku negu
Bolesnik se ne može brinuti sam o sebi, potrebna je bolnička nega, bolest može brzo progredirati	<b>40</b> Opšte stanje je poremećeno, zahteva posebnu negu i pomoć
	<b>30</b> Opšte stanje je izrazito poremećeno, indikovano je bolničko lečenje
	<b>20</b> Teško bolestan, neophodna je hospitalizacija
	<b>10</b> Moribundan, brza progresija prema fatalnom ishodu
	<b>0</b> Smrt

(68)

U proceni fizičkog funkcionalnog statusa korisni su i testovi brzine hoda (gait speed) kao i test ustani i hodaj (Timed up and go - TUG) (66).

## 2. Komorbiditeti

Stare osobe imaju povećanu incidencu komorbiditeta što može uticati na prognozu karcinoma i na toleranciju tretmana (69).

Prema podacima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti prosečno 80% starih osoba ima jednu hroničnu bolest, a 50% dve, zbog čega su starije osobe senzitivnije na toksičnost i nuspojave tretmana (70,71).

*Yancik-ova* studija je pokazala da 13% bolesnika sa karcinomom starosti 55-65 godina ima više od 5 komorbiditeta, a broj raste na 24% kod bolesnika starosti 65-74 godine, i 40% kod bolesnika nakon 75 godina starosti (72).

Interakcija tretmana karcinoma i komorbiditeta može narušiti funkcionalni status ili dovesti do pogoršanja komorbiditeta, komorbiditet može izmeniti klinički tok karcinoma, Komorbiditeti mogu biti u tom stepenu izraženi da kontraindikuju antitumorski tretman, a isto tako mogu uticati na očekivano trajanje života nezavisno od karcinoma.

U proceni težine i broja komorbiditeta najčešće se koristimo indeksima koji procenjuju rizik mortaliteta povezanog sa odgovarajućim komorbiditetima kod starih osoba. Najčešće korišćeni indeksi su ACE – 27 indeks (Adult Comorbidity Evaluation- 27), Čarlson-ov indeks (Charlson comorbidity index), kumulativna skala bolesti (Cumulative Illness Rating Scale-CIRS) (66).

Komorbiditeti mogu uticati na tretman nemikrocelularnog karcinoma bronha na više načina: bolesnici sa komorbiditetom su u predispoziciji da razviju toksičnost tretmana, a isto tako antineoplastični tretman može dovesti do pogoršanja već prisutnog komorbiditeta, prisustvo komorbiditeta umanjuje šanse da će bolesnik sprovesti tretman do kraja. U velikoj studiji sprovedenoj sa bolesnicima sa uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom bronha, grupa bolesnika koji su imali skor Charlson-ovog indeksa komorbiditeta (CCI)  $\geq 2$  je imala veću predispoziciju za prekid hemioterapije. Značajni komorbiditeti mogu smanjiti očekivanu dužinu života naročito u ranim stadijumima karcinoma, smanjujući tako potencijalni benefit za preživljavanje od antitumorskog specifičnog tretmana. Velika studija sprovedena na bolesnicima sa nemikrocelularnim karcinomom u lokoregionalnom stadijumu je pokazala da bolesnici sa većim skorom *Charlson*-ovog indeksa komorbiditeta imaju lošije preživljavanje, dok godine života nisu uticale na prognozu (73).



Brojne su studije : *Yancik* i saradnici 1998., *Lund* i saradnici 2008., *Tetsche* i saradnici 2008., *Patniak* i saradnici 2011., koje su pokazale da je veći broj komorbiditeta povezan sa lošijim preživljavanjem bolesnika sa karcinomom. Karcinomom uzrokovan mortalitet je veći kod bolesnika sa ne-malignim komorbiditetima, ne samo zbog suboptimalnog antineoplastičnog tretmana ovih bolesnika, nego i zbog povećane toksičnosti tretmana usled čega je i dejstvo tretmana manje. Posmatrano dalje, usled prisustva komorbiditeta kasnije se postavlja dijagnoza karcinoma, a samim tim i u uznapredovalom stadijumu bolesti u momentu dijagnoze (74).

U retrospektivnoj studiji sprovedenoj u periodu januar 2004. do decembra 2008.godine, koja je obuhvatila 576 bolesnika starosti  $\geq 70$  godina sa dijagnostikovanim nemikrocelularnim karcinomom u stadijumu IIIb i IV, posmatran je *Charlson*-ov indeks komorbiditeta (CCI) i pojednostavljen skor komorbiditeta (*SCS-Simplified comorbidity score*). Nije bilo značajne razlike u broju sprovedenih ciklusa hemioterapije među bolesnicima sa većim i manjim indeksom komorbiditeta (CCI  $>1$ : 28,2% vs 33,1%,  $p = 0.28$ ; SCS  $>9$ : 32,6% vs 30,9%,  $p = 0.72$ ). Veći indeks komorbiditeta CCI, ali ne SCS je bio povezan sa nešto manjim brojem sprovedenih ciklusa hemioterapije, ali samo kod bolesnika starosti 70–79 godina.

Broj i težina komorbiditeta rastu sa starenjem i mogu ograničiti terapijske mogućnosti karcinoma kod starijih. Među bolesnicima starijim od 65 godina samo 35% bolesnika sa regionalnom bolesti i 27% sa metastatskom bolesti je primilo tretman prema preporukama vodiča (75).

### 3. Polifarmacija

Polifarmacija se može definisati na više načina: kao upotreba 5 ili više lekova, prekomerno uzimanje lekova, neadekvatno uzimanje lekova ili duplirano uzimanje lekova. Kod starijih bolesnika usled prisustva većeg broja komorbiditeta mnogo je češća pojava polifarmacije. Polifarmacija može dovesti do pojave neželjenih dejstava pojedinih lekova, interakcije između lekova kao i odsustva dejstva leka. Iz tog razloga klinički vodiči preporučuju da se lista lekova, doza lekova, vitamina i suplemenata, periodično proverava, a obavezno svaki put na početku odgovarajućeg tretmana. U proceni potencijalno neodgovarajuće primene lekova kod starijih bolesnika sa karcinomom najčešće se koriste *Beer's* kriterijumi kao i indeks odgovarajuće primene leka (*Medication Appropriateness Index -MAI*).

Prema *Beer's kriterijumima* svi lekovi koji se koriste kod starijih bolesnika su svrstani u tri kategorije :

1. potencijalno nepodesni lekovi koje treba izbegavati kod starijih osoba
2. potencijalno nepodesni lekovi koje treba izbegavati kod starijih osoba sa određenim bolestima ili sindromima koje navedeni lek može pogoršati
3. lekovi koje treba sa oprezom koristiti kod starijih osoba.

*Indeks odgovarajuće primene leka (Medication Appropriateness Index –MAI)*- meri odgovarajuće prepisivanje leka bazirano na listi od 10 pitanja i odgovarajući bodovni sistem.

*STOP/START kriterijume* čine 65 indikatora potencijalnog neodgovarajućeg prepisivanja leka, uključujući lek-lek interakcije, lek-bolest interakcije, terapijske duplikacije i lekove koji dovode do pojave gerijatrijskog sindroma (66, 76,77).

Sposobnost samostalnog uzimanja lekova se procenjuje u okviru procene instrumentalnih aktivnosti dnevnog života (IADL). Nesposobnost obavljanja instrumentalnih aktivnosti dnevnog života je sledstveno povezana sa povećanim rizikom nuspojava antineoplastičnog tretmana i lošim ishodom lečenja. Polifarmacija se takođe smatra jednim od gerijatrijskih sindroma (77).

U studiji sprovedenoj kod bolesnika sa novo-dijagnostikovanim karcinomom starijih od 65 godina, polifarmacija je bila zastupljena kod 80% bolesnika, neadekvatna upotreba lekova kod 41% bolesnika, ali nisu bili nijedno povezani sa gradusom 3-5 toksičnosti, kao ni većim rizikom od hospitalizacija za vreme hemioterapije. Polifarmacija i neadekvatna upotreba su bili udruženi sa lošim performans statusom, većim rizikom nastanka fraktura, većim rizikom mortaliteta (78).

Problem polifarmacije kod starijih bolesnika se može nadalje povećati prilikom aplikacije hemioterapije u isto vreme sa lekovima koji se daju u kontroli nuspojava tretmana, a koji inhibišu ili indukuju CYP450 (npr. inhibitori protonske pumpe, triciklični antidepresivi, neki antibiotici) što utiče na farmakokinetiku, efikasnost i toksičnost hemioterapije (imatinib, irinotecan, paclitaxel i vinka alkaloidi) (79).

U populacionoj studiji , ambulantni bolesnici koji uzimaju više od 5 lekova imaju 88% veći rizik za nastanak nuspojava leka, od onih bolesnika koji uzimaju manje lekova. Takođe i rizik nastanka interakcije između dva leka raste sa brojem lekova koje bolesnik uzima , tako da bolesnici koji uzimaju 5-9 lekova imaju 50% veći rizik nastanka interakcije, dok je kod bolesnika koji uzimaju preko 20 lekova rizik interakcije 100%.

Polifarmacija je udružena sa smanjenjem funkcionalnih sposobnosti bolesnika, smanjenjem dnevnih životnih aktivnosti, kognitivnim oštećenjima (delirijum, demencija) (80).

#### 4. **Nutritivni status**

Malnutricija je često neprepoznata kod starih osoba, a njeno prisustvo kod starih osoba sa karcinomom je udruženo sa povećanim rizikom nastanka hematoloških komplikacija, povećanim rizikom mortaliteta, nižim brojem primenjenih kompletnih hemioterapijskih ciklusa, produženom hospitalizacijom. U proceni nutritivnog statusa kao loš prognostički znak su vrednosti telesnog indeksa mase (BMI)  $\leq 22\text{kg/m}^2$ , kao i gubitak na telesnoj masi  $\geq 5\%$  u prethodnih 6 meseci, telesna masa manja od 80% od predviđene idealne telesne mase (66).

Mini nutritivna procena (*The Mini Nutritional Assessment*) kao skrining oruđe pruža zadovoljavajuću procenu nutritivnog statusa i/ili malnutricije koja je zastupljena u 15-60% starijih bolesnika usled bolesti, slabog apetita ili neadekvatne socijalne potpore. Mini nutritivna procena uključuje procenu visine, telesne mase, gubitka telesne mase, pitanja vezana za stil života i navike, lekove, procenu adekvatnog unosa hrane. Malnutricija kod starijih bolesnika može dovesti do sarkopenije, slabosti ("frailty"), funkcionalnog pada i smrti (79).

#### 5. **Kognitivne funkcije**

Stari bolesnici sa kognitivnim oštećenjem imaju povećan rizik funkcionalne zavisnosti, veću incidencu depresije kao i veći rizik od smrtnog ishoda. Upotreba lekova iz grupe antiholinergika, antipsihotika, benzodiazepina, opioida, kortikosteroida kod starih bolesnika sa karcinomom može dovesti do oštećenja kognitivnih funkcija. Klinički vodiči za stare bolesnike sa karcinomom preporučuju povremenu procenu kognitivnih funkcija, a naročito pri promeni ili uvođenju novog tretmana (66).

Procena kognitivnih funkcija obuhvata pregled bolesnikove pažnje, orijentacije, koncentracije, kao i bolesnikovih afektivnih funkcija. Važna je njihova dobra procena da bismo bili sigurni da bolesnik razume od čega je bolestan, da shvata prognozu bolesti, dobro prihvati plan tretmana i u toku terapije prepozna eventualne opasnosti od nuspojava (npr. febrilna neutropenija) (81).

## 6. Socioekonomsko stanje

Nedostatak socijalne podrške kod starih bolesnika sa karcinomom je potvrđen kao značajan faktor mortaliteta, te je stoga procena socijalne podrške značajan deo gerijatrijske procene kod ove grupe bolesnika.

## 7. Gerijatrijski sindromi

- demencija
- delirijum
- depresija
- distres
- slabost
- malaksalost izazvana karcinomom
- sklonost padovima
- osteoporoza

(66)

## 8. Fiziološke promene

Starenjem dolazi do brojnih fizioloških promena u funkciji organa koje mogu uticati na bezbednu aplikaciju hemioterapije kod bolesnika sa karcinomom:

- nivo glomerularne filtracije opada sa godinama života nakon 40 godina starosti 1ml/min godišnje
- smanjen je gastrointestinalni motilitet, smanjen protok krvi kroz slezinu i želudac, odloženo pražnjenje želuca, smanjen kapacitet intestinalne apsorpcije, u starosti dolazi do atrofije mukoze i smanjenog lučenja mukusa i bikarbonata, što može dovesti do smanjene apsorpcije leka i rizika nastanka mukozitisa; smanjena je aktivnost citohrom P450 enzima te su češće interakcije između lekova
- kod starijih je drugačiji odnos masti i vode u organizmu na račun većeg udela masti, što može dovesti do poremećaja volumena distribucije lekova

-smanjena je celularnost kostne srži, proliferacija prekursora i mobilizacija ćelija, što rezultira smanjenom rezervom kostne srži i većim rizikom nastanka hematoloških nuspojava hemioterapije i odlaganja tretmana (82).

Sveobuhvatna gerijatrijska procena starih bolesnika sa karcinomom je vremenski zahtevna procedura koja traje prosečno 60-90 minuta, te se stoga za sada koristi u kliničkim studijama. Pokušane su sa primenom brojne skraćene varijante ove procedure (*Abbreviated Comprehensiv Geriatric Assessment, Barber questionnaire, Vulnerable Elders Survey VES-13, Fried Frailty Criteria, Groningen Frailty Index, Geriatric 8, Triage Risk Screening Tool, i dr.*), ali se nisu pokazale kao dovoljno senzitivne i svoju upotrebu su našle samo kao skrining metoda u proceni starih bolesnika kod kojih treba primeniti kompletnu sveobuhvatnu procenu starih bolesnika u cilju evaluacije za odgovarajući antineoplastični tretman (83,66).

Preporuka je da se kod svih bolesnika starih 65 i više godina sprovede skrining procena nekim od skraćenih varijanti CGA, a kod bolesnika kod kojih skrining test pokaže odstupanja treba sprovesti sveobuhvatnu gerijatrijsku procenu (CGA). Sveobuhvatnu gerijatrijsku procenu (CGA) treba periodično ponavljati u toku tretmana u cilju detekcije potencijalno izlečivih promena, a koje bi mogle uticati na kompletiranje tretmana. Nakon sprovedenog tretmana CGA bi trebalo sprovoditi na godišnjem nivou u cilju procene eventualnog nastanka kasnih nuspojava (79, 81, 83,84,85).

Izbor skrining testa zavisi od kliničke situacije, te stoga nema preporuke u izboru skrining testa. Populacija starijih bolesnika sa karcinomom je heterogena, ali CGA nam može pomoći u selekciji fit bolesnika, vulnerabilnih i slabih ("frail") bolesnika (83).

U studiji *Gironès* i saradnika u kojoj je prospektivno praćeno 83 starih bolesnika sa karcinomom bronha, kod kojih je sprovedena sveobuhvatna gerijatrijska procena (CGA) u cilju procene funkcionalnog, fiziološkog stanja, socijalne podrške i nutritivnog statusa potvrđen je statistički značajan uticaj na preživljavanje za performans status ( $p < 0.001$ ), zavisnost u IADL ( $p < 0.001$ ), demencije ( $p < 0.001$ ), depresije ( $p < 0.001$ ), gubitka na telesnoj masi, hipoalbuminemije, delirijuma i inkontinencije, kao nezavisnih prognostičkih faktora za lošije preživljavanje.

U studiji *Karampezisi* i saradnika rezultati CGA za stare bolesnike sa nemikrocelularnim karcinomom bronha koji su primali hemioterapiju su analizirani u cilju procene toksičnih nuspojava. Od ukupno 131 bolesnika starih 65 i više godina sa IIIb i IV stadijumom nemikrocelularnog karcinoma CGA je sproveden koristeći sledeće testove: Cumulative Illness Rating Scale-Geriatrics (CIRS-G), ADL, IADL, MMSE i GDS-15. U ovom ispitivanju

nijedan od dobijenih skorova nije se pokazao da signifikantno utiče na pojavu toksičnih nuspojava (86).

### 1.2.9. Slabi (“frailty”) stari bolesnici

Slabost je biološki sindrom smanjene rezerve više organskih sistema i rezistencije na stresne uticaje usled čega dolazi do vulnerabilnosti i lošeg ishoda. Slabi bolesnici su povećanog rizika za padove, nesposobnost obavljanja aktivnosti dnevnog života, hospitalizaciju i smrt. Funkcionalno ovi bolesnici imaju slab test stiska ruke, sporo se kreću, više hroničnih pridruženih bolesti, kompleksne psihosocijalne probleme, veći rizik od zavisnosti i druge zdravstvene probleme. Karcinom i tretman karcinoma je značajan stresor koji smanjuje fiziološke rezerve, zbog čega je koncept slabosti vrlo značajan kod starijih bolesnika sa karcinomom.

U praksi se najčešće koriste *Fried*-ovi kriterijumi slabosti i *Balducci* kriterijumi slabosti u proceni i otkrivanju slabih bolesnika (66,87).

**Tabela 7.** Fried kriterijumi slabosti :

Poremećaj	Skala slabosti
Nenamerni gubitak na telesnoj masi više od 5 kg u prethodnih 6 meseci	Fit (bez poremećaja)
Slabost (smanjen grip test snage)	Pre-frail (2 poremećaja ili manje)
Poteškoće pri kretanju	Frail (3 ili više poremećaja)
Smanjena brzina hoda	
Iscrpljenost	

(87)

*Baludcci* kriterijumi slabosti su zasnovani na komponentama sveobuhvatne gerijatrijske procene: nesposobnost obavljanja jedne aktivnosti dnevnog života (ADL), tri i više komorbiditeta, prisustvo jednog ili više gerijatrijskih sindroma (66).

CHS (*Cardiovascular Health Study*) kriterijumi slabosti su zasnovani na proceni 5 varijabli u fenotipu slabosti:

- 1.gubitak na telesnoj masi
- 2.slabost
- 3.slaba izdržljivost napora
- 4.sporost
- 5.slaba fizička aktivnost

(88)

U opštoj populaciji oko 10% osoba starih 65 i više godina su slabi, sa porastom između 25-50% kod osoba starih 85 godina i više. I karcinom i sistemski tretman karcinoma su značajni stresori koji mogu uticati na fiziološku rezervu. Smatra se da kod starijih bolesnika sa karcinomom preko 50% njih ima znake slabosti ili pre-slabosti ("pre-frail") i ti bolesnici su pod značajnim rizikom za visok rizik mortaliteta, postoperativnih komplikacija i intolerancije hemioterapije (89).

*Biološki markeri slabosti :*

Sa starenjem raste nivo proinflammatoryh citokina interleukina-6 (IL-6) i C-reaktivnog proteina (CRP).

Prema istraživanjima *Hubbard*-a i saradnika koji su stare bolesnike u odnosu na karakteristike slabosti i nivo citokina svrstali u 3 kategorije:

- 1.grupa - 40 bolesnika smeštenih u staračke domove (srednje starosti 85 godina)
- 2.grupa – 40 bolesnika koji su posećivali dnevnu bolnicu (srednje starosti 83 godine)
- 3.grupa – 30 zdravih kontrolnih osoba (srednje starosti 23 godine)

porast nivoa IL-6 i CRP je bio u srazmeri sa padom BMI i porastom slabosti.

U drugoj studiji porast IL-6 i CRP je bio udružen sa sporim hodom i slabim grip testom snage.

Pored toga vrednosti D-dimera i drugih faktora koagulacije (faktor VIII) imaju prognostičku ulogu u ovoj populaciji. U studiji na 1723 stare osobe viši nivo D-dimera i IL-6 je korelirao sa većim rizikom mortaliteta.

Nivo insulin-sličnog faktora rasta 1 (IGF-1) opada sa starenjem i smatra se da ovaj molekularni medijator ima ulogu u patogenezi slabosti.

U studiji *WHAS I* nizak nivo IGF-1 i visok IL-6 su udruženi sa značajnim ograničenjima u kretanju, u ovoj grupi bolesnika sa niskim IGF-1 i visokim IL-6 uočen je porast mortaliteta, tako da je 5-godišnjim praćenjem približno 46% bolesnika umrlo unutar 5 godina, a u grupi bolesnika sa visokim IGF-1 i niskim IL-6 23%.

Nivo proinflamatornog hemokina CXC ligand 10 (CXCL 10) koji je povišen u autoimunim bolestima je takođe povezan sa razvojem slabosti (90).

## **1.2.10. Terapija**

Funkcionalno nezavisni stari bolesnici oboleli od karcinoma, koji imaju kontraindikacije za primenu antitumorskog tretmana, kao i bolesnici kod kojih imamo značajno funkcionalno oštećenje, sa ili bez komorbiditeta su kandidati za najbolji potporni tretman. Stari bolesnici koji su zavisni u nekim od instrumentalnih aktivnosti dnevnog života (IADL), sa ili bez komorbiditeta su povećanog rizika za nastanak komplikacija antitumorskog tretmana. Kod ovih bolesnika može se sprovesti antitumorski tretman, ali uz individualizovan pristup i posebne mere opreza. Za stare bolesnike koje smo procenili da su u stanju da podnesu antitumorski tretman indikovane su sve opcije lečenja kao i za mlade shodno stadijumu bolesti, uključujući hirurgiju, radioterapiju, hemioterapiju i ciljanu terapiju (66, 87).

### **1.2.10.1. Hirurški tretman**

Godine života same po sebi nisu riziko faktor za hirurško lečenje, ali je važna procena fiziološkog statusa starih bolesnika sa karcinomom. Performans status bolesnika i komorbiditeti su od većeg značaja u proceni starih bolesnika od godina života, u proceni za hirurški tretman starih bolesnika sa karcinomom (91).

Američki hirurški fakultet (*American College of Surgeons*) i američko gerijatrijsko društvo (*American Geriatric Society*) su uveli opšte preporuke za preoperativnu procenu starih



bolesnika za hirurški tretman, dok je Internacionalno društvo za gerijatrijsku onkologiju (*International Society of Geriatric Oncology – SIOG*) dalo preporuke za preoperativnu procenu starih bolesnika sa karcinomom za hirurški tretman (*Preoperative Assessment of Cancer in Elderly- PACE*).

Hirurgija je standardni tretman za bolesnike sa lokalizovanim stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha. Postoperativni mortalitet je 3%, a 5-godišnje preživljavanje 38%, operisanih bolesnika u ranom stadijumu nemikrocelularnog karcinoma bronha za ovu starosnu grupu. Pneumonektomija je udružena sa većim mortalitetom kod bolesnika starih 70 godina i više (22%) u odnosu na mlađe bolesnike (3,2%), te je treba izbegavati ukoliko nije neophodno u ovoj starosnoj grupi bolesnika (66).

Preporuke svetskih vodiča su da se u okviru hirurškog tretmana razmatra minimalno invazivna hirurgija i u tom smislu se preporučuje video-asistirana torakotomija (*VATS*) koja je udružena sa manjom incidencijom postoperativnog morbiditeta.

Skromni su podaci o primeni neoadjuvantne hemioterapije u ovoj starosnoj grupi, koji međutim ukazuju na veću incidenciju i težinu postoperativnih komplikacija kod bolesnika kod kojih je sprovedena neoadjuvantna hemioterapija.

U slučaju da hirurški zahvat nije moguć zbog medicinskih razloga (komorbiditeti) opcija lečenja je stereotaktična radioterapija (*SBRT – Stereotactic Body Radiotherapy*).

Adjuvantna hemioterapija je pokazala benefit kod starijih bolesnika i ne treba je izbegavati, s tim da je vrlo malo informacija o primeni adjuvantne hemioterapije kod bolesnika starijih od 80 godina.

Adjuvantna zračna terapija nije u preporukama za lečenje starijih bolesnika sa karcinomom bronha (36).

### **1.2.10.2. Hemioterapija**

Godine starosti nisu kontraindikacija za sprovođenje hemioterapije kod starih bolesnika sa karcinomom. Starenje je povezano sa izmenjenom farmakodinamikom i farmakokinetikom antitumorskih lekova i povećanom osetljivošću normalnog tkiva na toksične komplikacije. Sa starenjem dolazi do smanjenog kapaciteta za popravku oštećenja DNK, smanjenja glomerularne filtracije, volumena distribucije hidrosolubilnih supstanci, kao i smanjena aktivnost citohrom P450 enzima, što uzrokuje povećanu toksičnost hemioterapije kod starijih bolesnika sa karcinomom (66).

Prva randomizovana ispitivanja o primeni hemioterapije kod starijih bolesnika sa karcinomom bronha su objavljena 1999.godine. Prvo istraživanje koje je ispitivalo efikasnost mono-hemioterapije u odnosu na najbolju potpornu negu kod starih bolesnika sa metastatskim nemikrocelularnim karcinomom bronha je bila italijanska studija ELVIS (*Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study*) koja je postavila novi standard u lečenju ove grupe bolesnika. Studija je poredila primenu mono-terapije vinorelbinom u odnosu na najbolju potpornu negu kod 154 bolesnika starih  $\geq 70$  godina sa potvrđenim nemikrocelularnim karcinomom bronha u uznapredovalom stadijumu i ukazala je na značajno bolje preživljavanje u grupi bolesnika koji su primali hemioterapiju u odnosu na najbolju potpornu negu (srednje vreme preživljavanja 28 vs 21 nedelja i 1-godišnje preživljavanje 32% vs 14%) (92,93).

U narednim studijama su ispitivani dubleti hemioterapijskih režima. Usled straha od moguće toksičnosti bili su usmereni na ne-platinske hemioterapijske kombinacije. Prvi rezultati su objavljeni u studiji SICOG (*The Southern Italy Cooperative Oncology Group*) koja je poredila kombinovani hemioterapijski režim sa gemcitabinom i vinorelbinom sa mono-vinorelbinom. I pored veće toksičnosti u grupi koja je primala kombinovani hemioterapijski režim (neutropenija, trombocitopenija, anemija, povraćanje, konstipacija, hepatotoksičnost) studija je zatvorena pre vremena, jer se pokazalo da je značajno bolje preživljavanje u grupi bolesnika sa kombinovanim hemioterapijskim režimom (94).

U studiji *Davidof A.* i saradnika je potvrđeno da je duže preživljavanje starijih bolesnika sa karcinomom bronha koji su primali kombinovane hemioterapijske protokole bazirane na platini nego bolesnika koji su primali monoterapiju (95).

Prekretnicu u tretmanu starijih bolesnika sa karcinomom bronha predstavlja studija (IFCT)-0501 (*Intergroupe Francophone Cancérologie Thoracique*) na čelu sa profesorkom *Elisabet Quoix* koja je ispitivala efikasnost i bezbednost primene platinum dubleta kod starih bolesnika sa karcinomom bronha. Studija je obustavljena pre planiranog vremena, jer su analize pokazale superiornost platinum dubleta. Rad profesorke *Elisabet Quoix* je objavljen na ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) sastanku 2010.godine i predstavlja značajan pomak u odnosu na dotadašnje lečenje starijih bolesnika sa karcinomom bronha. Profesorka *Elisabet Quoix* i saradnici su na ASCO sastanku 2010.godine objavili rezultate multicentrične, randomizovane studije faze III, a potom u časopisu *Lancet* avgusta 2011.godine u kojoj su potvrdili da nema razlike u preživljavanju mlađih i starijih bolesnika sa karcinomom bronha

lečenih kombinovanim hemioterapijskim režimima na bazi platine uz povoljan profil toksičnosti (96).

U septembru 2012.godine vodič evropskog društva za medicinsku onkologiju (*ESMO - European Society for Medical Oncology*) izdaje nove preporuke u kojima predlaže platinum-dublete kod starijih bolesnika sa performans statusom ECOG = 0-1 i za neke selektovane bolesnike sa ECOG performans statusom =2, dok se monoterapija predlaže vulnerabilnim starijim i bolesnicima sa multiplim komorbiditetima, uz prihvatljiv, veći rizik od nuspojava (97).

**Tabela 8.** Studije faze III kod starih bolesnika sa uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom bronha

<b>Autor (godina)</b>	<b>lek</b>	<b>Broj bolesnika</b>	<b>Odgovor na terapiju %</b>	<b>Srednje preživljavanje (meseći)</b>	<b>1-godišnje preživljavanje %</b>	<b>p- vrednost</b>
<b>Elvis (1999)</b>	Vinorelbin	76	19,7	6,5	32	0,03
	Najbolja potp.nega	85	19,7	4,9	14	
<b>Fraci (2000)</b>	Vinorelbin	60	22	7	13	<0,01
	Gem+Vinor	60	15	4,5	30	
<b>Gridelli (2003)</b>	Vinorelbin	700	21	8,5	42	NS
	Gemcitabin		16	6,5	28	
	Gem+Vinor		18,3	7,4	34	
<b>Kudoh (2006)</b>	Vinorelbin	182	9,9	9,4	NR	NS
	Docetaxel	182	22,7	14	NR	
<b>Quoix (2011)</b>	Vino ili Gem	226	10	6,2	25,4	0,0004
	Carbo+Pacl nedeljno	225	27	10,3	44,5	

(93)

U primeni druge linije hemioterapije kod starih bolesnika sa karcinomom bronha ne postoje specifične studije u ovoj starosnoj grupi. Retrospektivnom analizom *JMEI* studije koja je poredila docetaxel sa pemetrexedom kod bolesnika starosti  $\geq 70$  godina u odnosu na mlađe, srednje preživljavanje je bilo 9,5 i 7,7 meseci kod starih bolesnika koji su primali pemetrexed u drugoj liniji hemioterapije. U grupi mlađih bolesnika srednje preživljavanje je bilo 7,8 i 8,0 meseci. Febrilna neutropenija se javila u samo 2,5% starih bolesnika koji su primali pemetrexed, ali u 19% starih bolesnika koji su primali docetaxel ( $p = 0.025$ ) (98).

*Wu* i saradnici su u retrospektivnoj analizi analizirali podatke za 293 mlađa bolesnika ( $< 70$  godina), i 168 bolesnika ( $\geq 70$  godina) koji su primali drugu liniju hemioterapije i nisu potvrdili značajne razlike ni u efikasnosti ni u toksičnosti kod ove dve grupe. Godine zasebno ne treba da budu isključujući faktor za primenu druge linije hemioterapije (36).

U studiji *Sečen N.* i saradnika koja je pratila 200 bolesnika sa potvrđenim uznapredovalim stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha, koji su lečeni hemioterapijom u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici u periodu 2007-2009.godine poredili smo preživljavanje mlađih i bolesnika starijih od 65 godina. Rezultati nisu pokazali značajnu razliku u preživljavanju grupe mlađih i starijih bolesnika ( $p=0,8$ ), ali je bilo značajne razlike u profilu toksičnosti kod starijih bolesnika u odnosu na mlađe i to leukopenije gradusa 3/4 ( $p=0,012$ ) (99).

*Exterman M.* i saradnici je napravila skalu za procenu rizika toksičnih komplikacija hemioterapije kod starijih bolesnika sa karcinomom: CRASH skor (*CRASH-Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients*) koji je značajan u odluci za uvođenje hemioterapije, jer može predvideti značajan rizik od teških toksičnih komplikacija hemioterapije kod bolesnika ove starosne grupe. U ovoj skali kao najbolji prediktori hematološke toksičnosti su se pokazali: vrednosti dijastolnog pritiska, nemogućnost obavljanja IADL, povišene vrednosti laktat-dehidrogenaze (LDH), vrsta terapije, dok su prediktori nehematološke toksičnosti: performans status, kognitivne funkcije, nutritivni status i vrsta terapije (100).

Konkurentna hemioradioterapija se može razmatrati kao opcija lečenja starijih bolesnika sa karcinomom, iako je treba primeniti samo kod selektovanih bolesnika (36, 101).

### **1.2.10.3. Radioterapija**

Radioterapija se kod bolesnika sa karcinomom bronha primenjuje kao perkutana zračna terapija i kao endoluminalno zračenje bronha – brahiterapija, kao kurativni tretman ili kao palijativni tretman (102).

Prema podacima iz literature radioterapija je vrlo efikasna i dobro tolerisana kod starih osoba sa karcinomom, tako da godine starosti nisu limitirajući faktor. Konkurentna hemioradioterapija zahteva mnogo kompleksniji pristup i procenu za stare bolesnike sa karcinomom i neophodna je redukcija doze citostatika da bi se sprečili neželjeni efekti i komplikacije.

Odluka radioterapeuta o sprovođenju zračne terapije kod starijih bolesnika sa karcinomom mora uzeti u obzir:

- odnos rizika i koristi od sprovedene radioterapije u ovoj starosnoj kategoriji bolesnika
- detaljnu procenu funkcionalne rezerve ovih bolesnika
- razliku u biologiji karcinoma i odgovora na tretman u ovoj starosnoj kategoriji bolesnika.

(66)

U ranom stadijumu nemikrocelularnog karcinoma je hirurgija metoda izbora u lečenju, međutim kod starih bolesnika koji su neoperabilni zbog medicinskih razloga (komorbiditet, odbijaju ili im nije ponuđena hirurgija) preporučuje se zračna terapija kao terapijska alternativa (bilo konvencionalna ili stereotaktična). Stereotaktična radioterapija kod ranog stadijuma karcinoma bronha daje kontrolu bolesti kod 90% bolesnika, u poređenju sa konvencionalnom radioterapijom kod koje je 50%. Stoga je preporuka za primenu stereotaktične radioterapije kod perifernih tumora, dok su indikacije za primenu kod centralnih tumora još uvek u istraživanjima (36).

### **1.2.10.4. Ciljana terapija**

Uvođenje ciljane terapije kod starijih bolesnika sa karcinomom pokazalo je svoje prednosti u smislu bolje efikasnosti i mnogo manjeg rizika od toksičnih komplikacija u odnosu na standardnu hemioterapiju (66, 103).

Nezavisno od starosti, kod bolesnika sa uznapredovalim stadijumom neskvamoznog karcinoma bronha treba sprovesti molekularno testiranje na EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) mutaciju. Kod bolesnika sa potvrđenim tumorom sa pozitivnom mutacijom indikovana je primena inhibitora tirozin-kinaze (gefitinib, erlotinib, afatinib) u prvoj liniji terapije, prema preporukama kliničkih vodiča za nemikrocelularni karcinom bronha. Shodno tome, nezavisno od godina života kod bolesnika sa dijagnostikovanim neskvamoznim karcinomom u uznapredovalom stadijumu bolesti i potvrđenom ALK (Anaplastic lymphoma kinase) mutacijom na tumorskim ćelijama indikovana je primena crizotinib u prvoj liniji terapije (104).

**Bevacizumab** - Prema analizi ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 4599 i skorašnjoj *SEER-Medicare* analizi bolesnici sa potvrđenim nemikrocelularnim karcinomom stari 65 i više godina nemaju benefita od uvođenja inhibitora angiogeneze (bevacizumab) uz hemioterapijski režim prema protokolu Carboplatin/Paclitaxel i imaju mnogo veću toksičnost tretmana. Stariji bolesnici su imali mnogo veću incidencu nastanka neutropenije gradus 3-5, krvarenja, proteinurije u odnosu na mlađe bolesnike (105, 106).

U *AVAIL* studiji je ispitivana efikasnost i bezbednost protokola cisplatin/gemcitabin sa ili bez bevacizumaba i potvrđen je znatno duži period do progresije bolesti za bolesnike koji su primali bevacizumab i bio je isti i za mlađe i za starije bolesnike, bez značajnije toksičnosti tretmana u starijoj grupi (107).

Još uvek nije razjašnjen uticaj bevacizumaba na preživljavanje kod starijih bolesnika sa karcinomom kada se kombinuje sa hemioterapijom, jer može dovesti do nešto višeg profila toksičnih nuspojava kod starijih u odnosu na mlađe.

Inhibitori tirozin kinaze su pokazali značajan benefit uz minimalnu toksičnost kod molekularno selektovanih bolesnika i stoga se preporučuju u prvoj liniji terapije kod bolesnika sa potvrđenom EGFR mutacijom, dok se kod bolesnika sa negativnim mutacijama preporučuje hemioterapija u prvoj liniji lečenja (36).

**Erlotinib** je odobren za tretman bolesnika sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom bronha koji su pre toga primili bar jednu liniju hemioterapije. U kliničkoj studiji grupe BR.21 retrospektivnom analizom na 162 bolesnika  $\geq 70$  godina starosti u uznapredovalom stadijumu nemikrocelularnog karcinoma bronha, 112 bolesnika je primalo erlotinib i imali su isti benefit kao i mlađi bolesnici ali bez značajne razlike u ukupnom preživljavanju (7,6 vs 6,4 meseci,  $p = 0,85$ ). Ipak, stariji bolesnici koji su primali

erlotinib su imali nešto veći profil toksičnih nuspojava gradus  $\geq 3$  (35% vs. 18%) uz mnogo češće prekide tretmana (35% vs 18%).

**Gefitinib** je odobren u tretmanu bolesnika sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom bronha sa potvrđenom EGFR mutacijom. Zbog povoljnog profila toksičnosti predstavlja opciju u lečenju starih bolesnika i bolesnika sa lošim performans statusom i preporučuje se kao standard u prvoj liniji i sledećim linijama terapije kod bolesnika sa potvrđenom EGFR mutacijom.

**Crizotinib** je oralni inhibitor kinazne aktivnosti proteina na hromozomskoj mikrotubuli 4 (EML4) i anaplastične limfom kinaze (ALK). Crizotinib je odobren od Agencije za hranu i lekove (FDA) za tretman bolesnika sa dijagnostikovanim nemikrocelularnim karcinomom kod kojih je potvrđena EML4-ALK translokacija koja je prisutna u oko 4% svih bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha. Podaci o efikasnosti i nuspojavama crizotiniba kod starih bolesnika su insuficijentni, s obzirom da je EML4-ALK translokacija češća kod mlađih bolesnika (108).

## 2. MATERIJAL I METODE

### 2.1. Način izbora veličine i konstrukcije uzorka

Studija je bila delom retrospektivna, a delom prospektivna. Ispitivanje je obuhvatilo sve bolesnike starosti 65 i više godina dijagnostikovane i praćene u Institutu za plućne bolesti Vojvodine, sa histološki potvrđenim nemikrocelularnim karcinomom u uznapredovalom stadijumu bolesti, koji su u toku perioda 01. 01. 2011. do 31. 12. 2013. godine primali kombinovanu, na platini zasnovanu, hemioterapiju (prema preporukama nacionalnog vodiča za karcinom bronha i preporukama NCCN-*National Comprehensive Cancer Network*).

Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili:

- Bolesnici oba pola starosti 65 i više godina
- Histološki potvrđen nemikrocelularni karcinom bronha
- III b i IV stadijum bolesti prema TNM klasifikaciji
- Performans status ECOG skalom 0-1
- Očuvana funkcija leve komore (EF  $\geq 50\%$ )

- Vrednosti hemoglobina  $\geq 95\text{g/L}$ , trombocita  $\geq 100 \times 10^9 /\text{L}$ , neutrofilnih granulocita  $\geq 1,5 \times 10^9 /\text{L}$
- Bolesnici koji su u prvoj liniji hemioterapije primali kombinovani hemioterapijski protokol baziran na platini (Gemcitabin/Cisplatin, Gemcitabin/Carboplatin, Etoposid/Cisplatin, Etoposid/Carboplatin, Paclitaxel/Carboplatin)

Kriterijumi za isključenje:

- Promena protokola hemioterapije tokom lečenja u drugi koji nije baziran na platini
- Bolesnici koji odustanu od hemioterapije ili prekinu lečenje pre kompletiranja drugog ciklusa hemioterapije
- Bolesnici koji se nisu javili na kontrolni pregled i izgubimo ih u daljem praćenju
- Operisani bolesnici od karcinoma bronha
- Bolesnici koji nisu primili minimum dva ciklusa hemioterapije bazirane na platini
- Bolesnici koji su primili perkutano zračenje tumora

Ukupno je za definitivnu analizu preostalo 152 bolesnika.

## 2.2. Metod istraživanja

Metod istraživanja je bio prognostička studija nad kohortom bolesnika. Kao izvor podataka koristili smo istorije bolesti i registar karcinoma bronha Instituta za plućne bolesti Vojvodine.

U uzorku je analizirana:

- starosna dob (grupe : 65-74 godina, 75-80 godina, preko 80 godina starosti )
- pol
- navika pušenja cigareta
- navika konzumiranja alkohola
- patohistološki tip tumora (adenokarcinom, skvamozni karcinom, drugo)
- stadijum bolesti prema TNM klasifikaciji (III b, IV)
- performans status (prema skali ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group)
- parametri krvne slike na početku tretmana (leukociti, hemoglobin, trombociti)
- veličina tumora (6 cm i više, manje od 6 cm)
- T status , N status , M status (M1a, M1b)
- biohemijski parametri (laktat-dehidrogenaza (LDH), alkalna fosfataza, aspartat-aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT), kalijum, natrijum, bilirubin)
- komorbiditeti (broj komorbiditeta prema sistemima organa, *Charlson* index)



- simptomi bolesti (kašalj, hemoptizije, otežano disanje, bol u grudnom košu, promuklost, smetnje gutanja, sindrom kompresije na gornju šuplju venu, bol u kostima, simptomi od strane centralnog nervnog sistema, povišena telesna temperatura)
- gubitak na telesnoj masi (više od 5% i manje od 5% u prethodnih 6 meseci)
- indeks telesne mase (BMI) (<18,5 kg/m<sup>2</sup> pothranjen, 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> normalno uhranjen, 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> prekomerna telesna masa, >30 kg/m<sup>2</sup> gojaznost).

### **2.3. Mesto istraživanja**

Institut za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici.

### **2.4. Osnovne statističke metode obrade podataka**

Prikupljeni podaci su uneti u kompjutersku bazu podataka pri čemu se koristio program SPSS for Windows. Analiza podataka je koristila deskriptivne statističke metode, kao i procenite i apsolutnu frekvencu. Značajnost razlika je testirana (t testom,  $\chi^2$  testom), p-vrednost manja od 0,05 je uzeta za statistički značajnu.

Kumulativno preživljavanje je prikazano Kaplan-Meier-ovim krivama, a analiza prognostičkih faktora je radjena i multivarijantnom analizom (Cox regression analysis). Stratifikacija bolesnika u odnosu na dvogodišnje preživljavanje je izvršena primenom multivarijantne logističke regresije. Rezultati su prikazani tekstualno, tabelarno i grafički.

## **3. CILJEVI I HIPOTEZE**

Ciljevi istraživanja:

1. Utvrditi uticaj pojedinih prognostičkih faktora na preživljavanje starijih bolesnika sa uznapredovalim stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha lečenih hemioterapijom na bazi platine :
  - a) starosna dob (grupe: 65-74 godina, 75-80 godina, preko 80 godina starosti), pol,

- navika pušenja cigareta, navika konzumiranja alkohola,
- b) performans status (0-1 prema skali *ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group*)
  - c) patohistološki tip tumora (adenokarcinom, skvamozni karcinom, drugo), stadijum bolesti (III b, IV), veličina tumora, T status, N status, M status,
  - d) parametri krvne slike (leukociti, hemoglobin, trombociti) i biohemijski parametri (LDH, alkalna fosfataza, AST, ALT, kalijum, natrijum, bilirubin) na početku terapije ,
  - e) komorbiditeti (broj komorbiditeta prema sistemima organa, Charlson index)
  - f) simptomi bolesti (kašalj, hemoptizije, otežano disanje, bol u grudnom košu, promuklost, smetnje gutanja, sindrom gornje šuplje vene, bol u kostima, simptomi od strane centralnog nervnog sistema, povišena telesna temperatura), gubitak na telesnoj masi (više od 5% u prethodnih 6 meseci), indeks telesne mase (<18,5kg/m<sup>2</sup> pothranjen, 18,5-24,9kg/m<sup>2</sup> normalno uhranjen, 25-29,9kg/m<sup>2</sup> prekomerna telesna masa, >30kg/m<sup>2</sup> gojaznost).
2. Kreirati matematički model za stratifikaciju starijih bolesnika sa uznapredovalim stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha lečenih hemioterapijom na bazi platine u odnosu na dvogodišnje preživljavanje.

#### Radne hipoteze:

##### 1. Hipoteze:

- a) Postoji negativna korelacija između starosne grupe bolesnika starijih od 80 godina sa uznapredovalim stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha lečenih hemioterapijom na bazi platine u odnosu na preživljavanje.
- b) Postoji pozitivna korelacija između nižeg performans statusa starijih bolesnika sa uznapredovalim stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha lečenih hemioterapijom na bazi platine u odnosu na preživljavanje.
- c) Postoji negativna korelacija između višeg stadijuma bolesti (prema TNM klasifikaciji), tumora veličine 6 cm i više kod starijih bolesnika sa uznapredovalim stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha lečenih hemioterapijom na bazi platine u odnosu na preživljavanje.

- d) Bolesnici kod kojih je u laboratorijskim parametrima na početku tretmana prisutna anemija i povišene vrednosti LDH imaju kraće preživljavanje.
  - e) Prisustvo više komorbiditeta utiče na kraće preživljavanje
  - f) Bolesnici sa gubitkom na telesnoj masi većim od 5% u periodu 6 meseci pre postavljanja dijagnoze bolesti imaju kraće preživljavanje.
2. Moguće je kreirati matematički model, uzimajući kao varijable ispitivane prognostičke faktore, za stratifikaciju starijih bolesnika sa uznapredovalim stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha lečenih hemioterapijom na bazi platine u odnosu na dvogodišnje preživljavanje.

#### **4. REZULTATI**

Istraživanje je sprovedeno u periodu od januara 2011. godine do decembra 2015. godine i obuhvatilo je 201 bolesnika koji su ispunili kriterijume za uključenje u studiju. Kriterijume za isključenje iz studije / analize je ispunilo 49 pacijenata i to iz razloga:

- prekinuta hemioterapija citostaticima na bazi platine (nisu primili puna dva ciklusa hemioterapije) – 20 bolesnika
- primili perkutano zračenje tumora tokom 2 godine praćenja – 29 bolesnika

Tako da je u konačnoj analizi ostalo 152 bolesnika sa uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom bronha starosti 65 i više godina, koji su lečeni hemioterapijskim protokolom na bazi platine.

##### **4.1. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika**

Većina uključenih bolesnika su muškarci (77,6%). Prosečna starost bolesnika je bila 69,9 godina (SD= 4,5: opseg 65-82). Pušača je bilo 46,7%, bivših pušača 34,9%, a nepušača

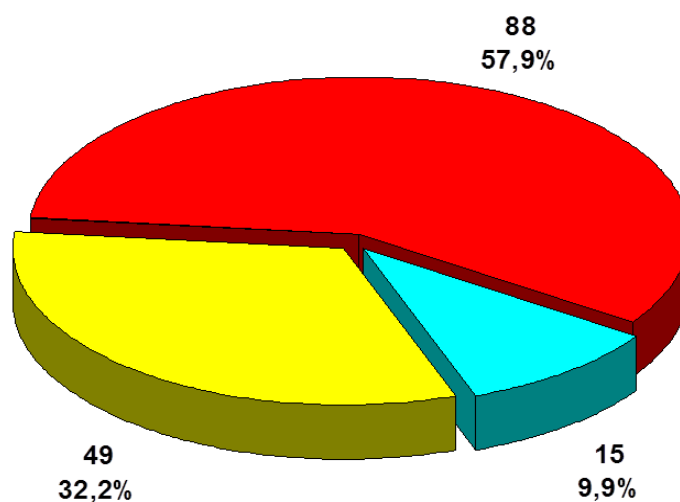
18,4%, dok je konzumenata alkohola bilo 1,3% (tabela 9). Od uključenih 152 bolesnika, 149 bolesnika su imali ECOG performans status 1 (98,0%), a 3 bolesnika su imala ECOG performans status 0.

**Tabela 9.** Demografski podaci:

<b>Pol</b>	muškarci	118 (77,6%)
	žene	34 (22,4%)
<b>Starost</b>	prosek (SD)	69,9 godina (4,5)
	min-max	65 – 82
<b>Pušačka navika</b>	pušač	71 (46,7%)
	bivši pušač	53 (34,9%)
	nepušač	28 (18,4%)
<b>Konzumiranja alkohola</b>	da	2 (1,3,%)

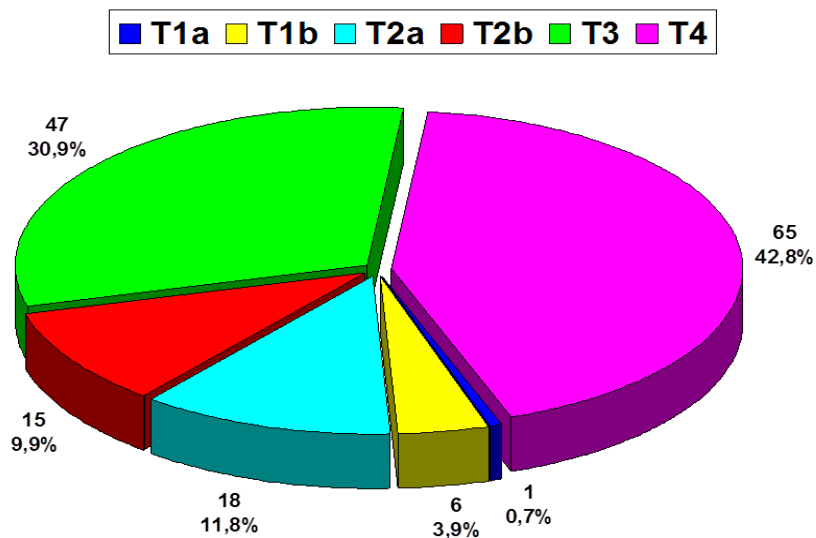
Najzastupljeniji patohistološki tip karcinoma je bio adenokarcinom (57,9%), zatim skvamozni karcinom (32,2%), a drugih tipova nemikrocelularnog karcinoma je bilo (9,9%) (grafikon 17).

■ Skvamozni ■ Adeno ■ Drugi nemikrocelularni



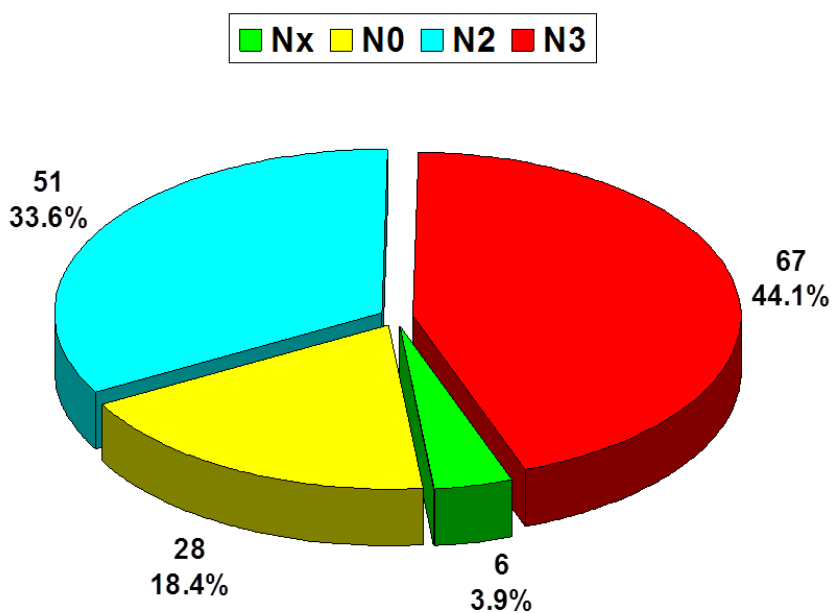
**Grafikon 17.** Patohistološki tip karcinoma bronha

Najčešća vrednost T statusa tumora je bila T4 (42,8%), zatim T3 (30,9%) (grafikon 2). Sa tumorom manjim od 6 cm bilo je 63,2% bolesnika, a 27,8% sa tumorom veličine 6 cm i više.



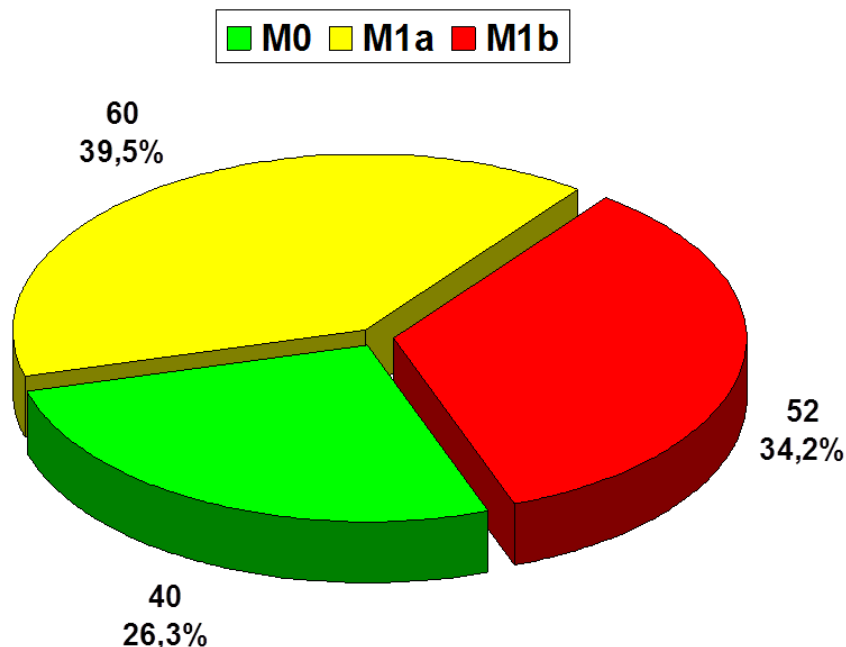
Grafikon 18. T klasifikacija tumora

Najčešća vrednost kliničko-radiološkog N statusa tumora je bila N3 (44,1%), zatim N2 (33,6%) (grafikon 19).



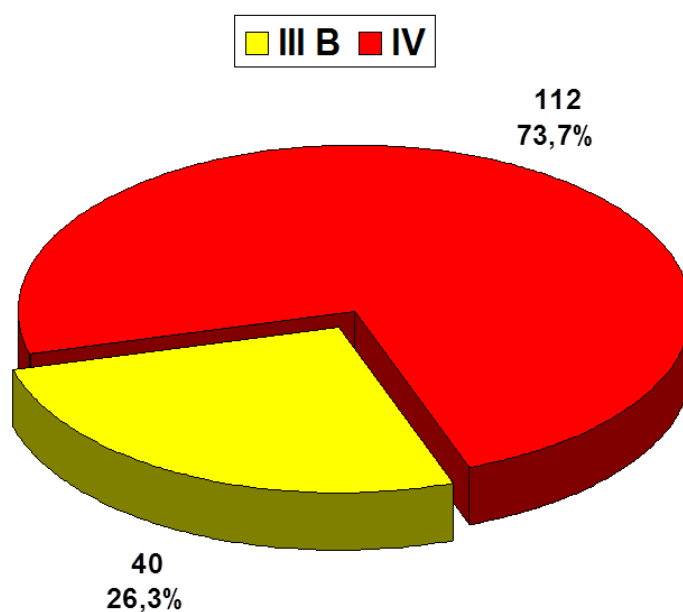
Grafikon 19. N klasifikacija tumora

Najčešća vrednost M statusa tumora je bila M1a (39,5%), zatim M1b (34,2%) (grafikon 20). Metastaze u jetri je imalo 18 bolesnika (34,6%), na mozgu 10 (19,2%), na kostima 13 (25,0%), u nadbubregu 11 (21,2%) i na drugom mestu 4 (7,7%).



Grafikon 20. M klasifikacija tumora

Većina bolesnika je bila u IV stadijumu bolesti (73,7%), a u stadijumu IIIb je bilo 26,3% (grafikon 21).



Grafikon 21. Stadijum karcinoma bronha

Prosečna vrednost leukocita u momentu postavljanja dijagnoze je bila  $9,48 \times 10^9/L$  (SD= 3,6; opseg 4,2-25,0), hemoglobina 127 g/L (SD= 11,4; opseg 96-152) i trombocita  $319 \times 10^9/L$  (SD= 96,2; opseg 123-660) (tabela 10).

*Tabela 10. Laboratorijski nalazi krvne slike*

Parametar	Prosek	SD	min	max
leukociti ( $\times 10^9/L$ )	9,48	3,6	4,2	25,0
hemoglobin (g/L)	127	11,4	96	152
trombociti ( $\times 10^9/L$ )	319	96,2	123	660

Prosečna vrednost LDH je bila 6,63 (SD= 2,99; opseg 2,53-17,3), alkalne fosfataze 3,95 (SD= 1,64; opseg 1,82-10,5), AST 0,32 (SD= 0,19; opseg 0,12-1,11), ALT 0,34 (SD= 0,32; opseg 0,11-1,80), kalijum 4,70 (SD= 0,60; opseg 3,00-6,90), natrijum 144 (SD= 3,6; opseg 138-150) i bilirubina 9,62 (SD= 3,45; opseg 4,60-18,9) (tabela 11).

*Tabela 11. Biohemijski nalazi*

Parametar	Prosek	SD	min	max
LDH ( $\mu\text{kat/L}$ )	6,63	2,99	2,53	17,3
Alkalna fosfataza ( $\mu\text{kat/L}$ )	3,95	1,64	1,82	10,5
AST ( $\mu\text{kat/L}$ )	0,32	0,19	0,12	1,11
ALT ( $\mu\text{kat/L}$ )	0,34	0,32	0,11	1,80
Kalijum (mmol/L)	4,70	0,60	3,00	6,90
Natrijum (mmol/L)	144	3,6	138	150
Bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ )	9,62	3,45	4,60	18,90

Najčešći komorbiditet po *Charlson* indeksu je bila hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) (40,1%), zatim dijabetes mellitus (DM) (11,2%), a infarkt miokarda i peptička ulkusna bolest (PUD) po 9,2% (tabela 12).

**Tabela 12.** Komorbiditeti – *Charlson* indeks

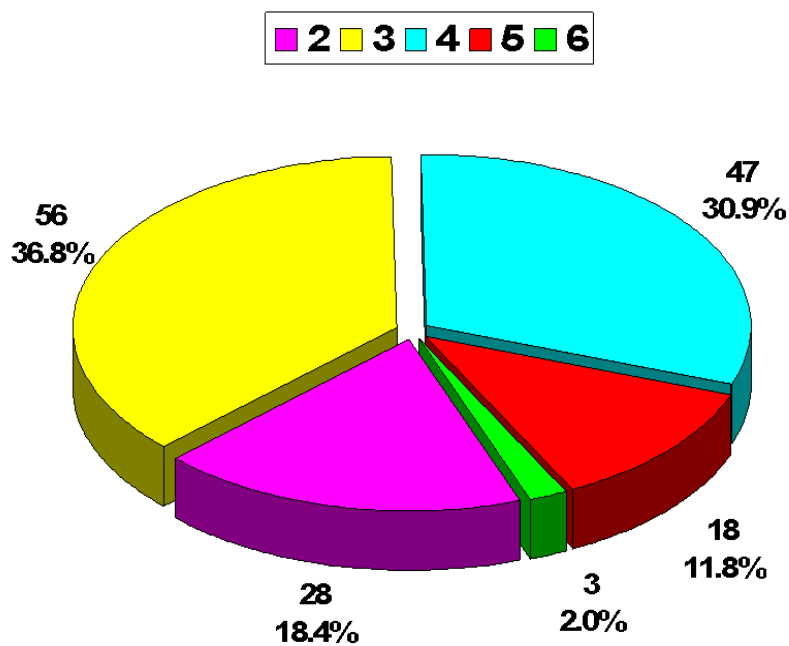
Komorbiditet	%	Komorbiditet	%
Infarkt miokarda	9,2	Bolest jetre umerena (bez portne hipertenzije)	0,7
Srčana insuficijencija	2,6	Bolest jetre (težeg stepena)	0,0
Periferna vask.bolest	5,9	Hemiplegija	0,0
Cerebrovask.inzult	2,6	Bubrežna insuficijencija	0,0
Demencija	0,0	Dijabetes (bez ošteć.organa)	0,0
HOBP	40,1	Drugi tumor	9,2
Bolest vezivnog tkiva	0,7	Metastatski solidni tumor	0,0
Peptički ulkus	9,2	Leukemija	0,0
Dijabetes (sa ošteć.organa)	11,2	Limfom	0,0



Prosečan broj komorbiditeta po *Charlson* indeksu je bio 0,90, a prosečna vrednost *Charlson* indeksa  $3,42 \pm 0,99$  (opseg 2-6) (tabela 13). Najviše je bilo bolesnika sa *Charlson* indeksom 3 (36,8%), sa indeksom 4 (30,9%) i sa indeksom 2 (18,4%) (grafikon 22).

**Tabela 13.** *Charlson indeks*

Parametar	Prosek	SD	min	max
Charlson indeks	3,42	0,99	2	6
Broj faktora	0,90	0,76	0	3



**Grafikon 22.** *Charlson indeks - distribucija*

Prisutni komorbiditeti su grupisani po sistemima i najviše je bilo bolesnika sa komorbiditetom kardiovaskularnog sistema (52,6%), zatim respiratornog sistema (41,1%) i gastrointestinalnog sistema (13,8%) (tabela 14).

**Tabela 14.** *Komorbiditeti – po sistemima*

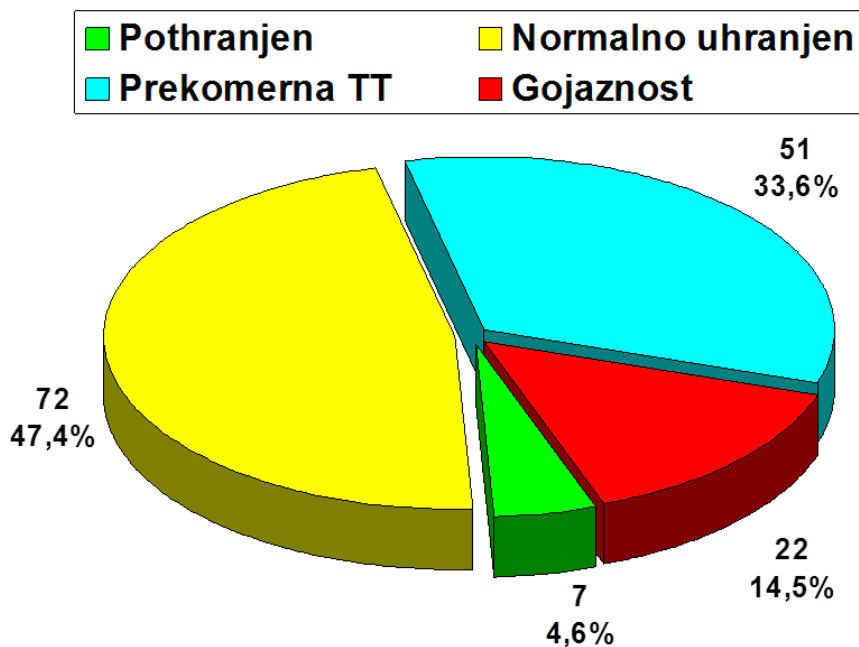
Komorbiditet	%	Komorbiditet	%
Dijabetes	11,2	Kardiovaskularni sistem	52,6
Bubrezi	0,66	Gastrointestinalni	13,8
Respiratorni sistem	41,4	Prethodno lečeni malignitet	9,2

Na osnovu navedenih sistema za svakog bolesnika je izračunat ukupan broj komorbiditeta i on iznosi 1,28 po bolesniku. Bez komorbiditeta po sistemima je bilo 21,7% bolesnika, sa jednim komorbiditetom 38,2%, sa dva 30,3% i sa tri 9,9% (tabela 15)

**Tabela 15.** *Broj komorbiditeta po sistemima*

Broj komorbiditeta	%
0	21,7
1	38,2%
2	30,3%
3	9%

Najviše bolesnika (47,4%) je bilo normalno uhranjeno (indeks telesne mase (ITM) u opsegu 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>), sa prekomernom masom (ITM u opsegu 25-29,9kg/m<sup>2</sup>) je bilo 33,6% bolesnika, gojaznih bolesnika (ITM>30kg/m<sup>2</sup>) je bilo 14,5%, a pothranjenih (ITM< 18,5kg/m<sup>2</sup>) 4,6% (grafikon 23).



*Grafikon 23. Distribucija bolesnika prema stepenu uhranjenosti*

Najčešći simptomi bolesti su bili kašalj (73,3%), bol u grudnom košu (43,4%), otežano disanje (38,8%) i gubitak na telesnoj masi više od 5% (44,7%) (tabela 16).

**Tabela 16.** *Simptomi bolesti*

Simptomi	%	Simptomi	%
kašalj	73,3	sindrom gornje šuplje vene	0,7
hemoptizije	19,1	bol u kostima	3,9
otežano disanje	38,8	simptomi od strane CNS	9,2
bol u grudnom košu	43,4	povišena telesna temperatura	7,2
promuklost	11,8	gubitak na telesnoj masi >5%	44,7
smetnje gutanja	2,0		

Najčešći protokol sprovedene hemioterapije je bio Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> i Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> (67,7%), Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> i Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> (18,4%), odnosno Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> i Carboplatin AUC6 (10,5%) (tabela 17).

**Tabela 17.** *Primenjeni protokoli hemioterapije:*

Terapija	%
Etoposide 100 mg/m <sup>2</sup> Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup>	0,7
Etoposide 100 mg/m <sup>2</sup> Cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup>	18,4
Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup>	67,7
Gemcitabine 1200 mg/m <sup>2</sup> Carboplatin AUC6 -	1,3
Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> Carboplatin AUC6 -	10,5
Vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> Carboplatin AUC6 -	1,3

#### 4.2. Prognostički faktori za preživljavanje na 2 godine

U analizi preživljavanja na 2 godine, zavisna varijabla je bila da li je bolesnik doživeo 2 godine nakon dijagnostike karcinoma bronha. Od 152 bolesnika uključena u studiju dve godine je doživelo 15 bolesnika odnosno 9,9% (15/152). Univarijantnom analizom (t-test,  $hi^2$  test) su ispitivani potencijalni prognostički faktori da bolesnik doživi 2 godine nakon dijagnostike uz primenu hemioterapije bazirane na platini.

U odnosu na pol bolesnika nije bilo statistički značajne razlike ( $p= 0,925$ ; muškarci preživljavaju sa 9,3%, a žene sa 11,8%). Ispitivani bolesnici koji su živi na 2 godine su bili inicijalno starosti 71,3 godinu, a umrli bolesnici 69,8 godina ( $p=0,224$ ). Pošto je u grupi bolesnika starijih od 80 godina bio mali broj bolesnika (3 bolesnika), grupe bolesnika prema starosti smo podelili na stare 75 godina i više i grupu mlađih od 75 godina. Među bolesnicima starije životne dobi ( $\geq 75$  godina) preživljavanje je bilo veće nego kod bolesnika mlađih od 75 godina (13,7% : 8,9%), ali bez statističke značajnosti ( $p= 0,195$ ). Od uključenih 152 bolesnika, 149 bolesnika su imali ECOG performans status 1 (98,0%), a 3 bolesnika su imala ECOG performans status 0, tako da zbog malog broja bolesnika sa ECOG performans statusom 0 nismo radili dalju analizu (tabela 18).

**Tabela 18.** *Ishod lečenja posle 2 godine u odnosu na demografske podatke i ECOG*

Varijabla	Kategorija	N	Živi	Umrli	p
Pol	muškarci	118	9,3%	90,7%	0,925
	žene	34	11,8%	88,2%	
Starost	prosek (SD)	152	71,3 (4,4)	69,8 (4,5)	0,224
Starosne grupe	65 – 74	123	8,9%	91,1%	0,195
	75 +	29	13,7%	86,3%	
ECOG PS	0	3	0,0%	100%	1,000
	1	149	10,1%	89,9%	

Bolesnici kod kojih je patohistološki potvrđen adenokarcinom dve godine posle dijagnostike su imali preživljavanje 11,4%, a sa skvamoznim karcinomom 10,2% i nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,393$ ) (tabela 19).

**Tabela 19.** *Ishod lečenja posle 2 godine u odnosu na patohistološki nalaz*

Tip tumora	N	Živi	Umrli	p
Adenokarcinom	88	11,4%	88,6%	0,393
Skvamozni karcinom	49	10,2%	89,8%	
Drugi nemikrocelularni	15	0,0%	100%	

Bolesnici sa pušačkom navikom dve godine posle dijagnostike su imali kraće preživljavanje (7%) u odnosu na nepušače (17,9%) i bivše pušače (9,4%), ali nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,265$ ) (tabela 20).

**Tabela 20.** *Ishod lečenja posle 2 godine u odnosu na pušačku naviku*

Pušačka navika	N	Živi	Umrli	p
Nepušač	28	17,9%	82,1%	0,265
Bivši pušač	53	9,4%	90,6%	
Pušač	71	7,0%	93,0%	

Bolesnici sa stadijumom bolesti IIIb dve godine posle dijagnostike su imali duže preživljavanje (12,5%) u odnosu na bolesnike sa stadijumom IV (8,9%), ali nije bilo statistički značajne razlike ( $p= 0,733$ ) (tabela 21).

**Tabela 21.** *Ishod lečenja posle 2 godine u odnosu na stadijum bolesti*

Stadijum	N	Živi	Umrli	p
III B	40	12,5%	87,5%	0,733
IV	112	8,9%	91,1%	

Bolesnici sa veličinom tumora 6 cm i više dve godine posle postavljene dijagnoze su imali kraće preživljavanje (5,4%), od bolesnika sa veličinom tumora do 6 cm (12,5%), ali nije bilo statistički značajne razlike ( $p= 0,253$ ) (tabela 22).

**Tabela 22.** *Ishod lečenja posle 2 godine u odnosu na veličinu tumora*

veličina tumora	N	Živi	Umrli	P
< 6 cm	96	12,5%	87,5%	0,253
≥ 6 cm	56	5,4%	94,6%	

Bolesnici sa T4 statusom su imali najmanje preživljavanje (4,6%), a bolesnici sa T1a odnosno T1b 14,3%, ali nije bilo statistički značajne razlike ( $p= 0,297$ ) (tabela 23).

**Tabela 23.** *Ishod lečenja posle 2 godine u odnosu na T status*

T status	N	Živi	Umrli	P
T1a i T1b	7	14,3%	85,7%	0,297
T2a i T2b	33	12,1%	87,9%	
T3	47	14,9%	85,1%	
T4	65	4,6%	95,4%	

Bolesnici sa N3 statusom su imali najmanje preživljavanje (9,0%), bolesnici sa N2 statusom 9,8%, a sa N0 statusom 10,7% i nije bilo statistički značajne razlike ( $p= 0,964$ ) (tabela 24).

**Tabela 24.** *Ishod lečenja posle 2 godine u odnosu na N status*

N status	N	Živi	Umrli	p
N0	28	10,7%	89,3%	0,964
N2	51	9,8%	90,2%	
N3	67	9,0%	91,0%	



Bolesnici sa M0 statusom su imali preživljavanje od 12,5%, bolesnici sa M1a 13,3%, a sa M1b 3,8% i nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,198$ ) (tabela 25).

**Tabela 25.** *Ishod lečenja posle 2 godine u odnosu na M status*

M status	N	Živi	Umrli	p
M0	40	12,5%	87,5%	0,198
M1a	60	13,3%	86,7%	
M1b	52	3,8%	96,2%	

Bolesnici koji su imali respiratorni komorbiditet su imali dvogodišnje preživljavanje od 7,9%, a bolesnici bez respiratornog komorbiditeta 11,2%, ali razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,692$ ). Bolesnici koji su imali kardiovaskularni komorbiditet su imali dvogodišnje preživljavanje od 12,5%, a bolesnici bez kardiovaskularnog komorbiditeta 6,9% i razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,382$ ). Bolesnici koji su imali gastrointestinalni komorbiditet su imali dvogodišnje preživljavanje od 9,5%, a bolesnici bez gastrointestinalnog komorbiditeta 9,9%, ali razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,657$ ). Bolesnici sa dijabetesom su imali dvogodišnje preživljavanje od 11,8%, a bez 9,6%, ali razlika nije statistički značajna ( $p=0,676$ ). Bolesnici sa prethodno lečenim malignitetom su imali dvogodišnje preživljavanje 7,1%, a bez 10,1%, ali razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,586$ ) (tabela 26).

**Tabela 26.** *Preživljavanje bolesnika na 2 godine u odnosu na komorbiditete*

Komorbiditet	Sa	Bez	p
Respiratorni (n=63)	7,9%	11,2%	0,692
Kardiovaskularni (n=80)	12,5%	6,9%	0,382
Gastrointestinalni (n=21)	9,5%	9,9%	0,657
Diabetes melitus (n= 17)	11,8%	9,6%	0,676
Prethodno lečen malign. (n= 14)	7,1%	10,1%	0,586

Sa povećanjem broja komorbiditeta po sistemima dolazi do smanjenja preživljavanja na 2 godine (12,5% / 10,5% / 8,5% / 6,3%), ali razlika nije statistički značajna ( $p=0,894$ ) (tabela 27).

**Tabela 27.** *Preživljavanje bolesnika na 2 godine u odnosu na broj komorbiditeta*

Broj komorbiditeta	n	Živi	Umrli	p
0	32	12,5%	87,5%	0,894
1	57	10,5%	89,5%	
2	47	8,5%	91,5%	
3	16	6,3%	93,7%	

Prosečan broj komorbiditeta po sistemima je manji kod bolesnika koji su živi na dve godine nego kod umrlih (1,20 : 1,29), ali razlika nije statistički značajna ( $p=0,678$ ) (tabela 28).

**Tabela 28.** *Prosečan broj komorbiditeta po sistemima u odnosu na ishod na 2 godine*

Parametar	Grupe	Prosek	SD	Min	Max
Broj komorbiditeta	Živi na 2g	1,20	0,676	0	3
$p=0,678$	Umrli na 2g	1,29	0,947	0	3

Prisustvo komorbiditeta koji čine *Charlson* indeks nisu statistički značajno ( $p > 0,05$ ) uticali na dvogodišnje preživljavanje bolesnika (tabela 28).

**Tabela 29.** *Preživljavanje bolesnika na 2 godine u odnosu na komorbiditete koji čine Charlson indeks*

Komorbiditet	Sa	Bez	p
Infarkt miokarda (n=14)	14,3%	9,4%	0,911
Srčana insuficijencija (n=4)	0,0%	10,1%	1,000
Perif.vask.bolest (n=10)	10,0%	9,9%	1,000
Cerebrov.inzult (n=4)	50,0%	8,8%	0,060
HOBP (n=61)	8,2%	11,0%	0,773
Peptički ulkus (n=14)	14,3%	9,4%	0,911
Diabetes melitus (n=17)	13,8%	9,6%	1,000
Tumor drugih organa (n=14)	7,1%	10,0%	1,000

Bolesnici koji su imali kašalj, otežano disanje, promuklost, bol u grudnom košu, smetnje pri gutanju, povišenu temperaturu, odnosno bolove u kostima imali su kraće preživljavanje na dve godine, ali bez statistički značajnih razlika ( $p > 0,05$ ) (tabela 30).

**Tabela 30.** *Preživljavanje bolesnika na 2 godine u odnosu na simptome bolesti*

Simptomi	Sa	Bez	p
kašalj (n=113)	8,8%	12,8%	0,685
hemoptizija (n=30)	16,7%	8,2%	0,293
otežano disanje (n=59)	6,8%	11,8%	0,461
promuklost (n=18)	5,1%	10,4%	0,816
gubitak tel. mase >5% (n=80)	11,8%	7,9%	0,586
bol u grudnom košu (n=67)	6,0%	12,9%	0,247
smetnje pri gutanju (n=3)	0,0%	10,1%	1,000
povišena temperatura (n=11)	0,0%	10,6%	0,539
bolovi u kostima (n=6)	0,0%	10,3%	0,898
smetnje CNS (n=12)	16,7%	9,3%	0,750

Nije bilo statistički značajne razlike ( $p= 0,312$ ) u preživljavanju na dve godine u odnosu na vrednosti *Charlson* indeks komorbiditeta (tabela 31).

**Tabela 31.** *Ishod lečenja posle 2 godine u odnosu na Charlson indeks komorbiditeta*

Parametar	Grupe	Prosek	SD	Min	Max
Charlson indeks $p= 0,312$	Živi na 2g	3,39	1,113	2	6
	Umrli na 2g	3,67	0,973	2	6

Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima parametara krvne slike na početku studije, u odnosu na grupe bolesnika na osnovu preživljavanja na dve godine (leukociti:  $p= 0,419$ ; hemoglobin:  $p= 0,355$ ; trombociti:  $p= 0,318$ ). Bolesnici koji su bili živi na 2 godine su imali inicijalno nešto više vrednosti hemoglobina, a bolesnici sa leukocitozom i trombocitozom su imali kraće preživljavanje (tabela 32).

**Tabela 32.** *Parametri krvne slike u odnosu na ishod lečenja na 2 godine*

Parametar	Grupe	Prosek	SD	Min	Max
leukociti ( $\times 10^9/L$ ) $p= 0,419$	Živi na 2g	8,79	4,02	5,0	22,1
	Umrli na 2g	9,58	3,54	4,2	25,0
hemoglobin (g/L) $p= 0,355$	Živi na 2g	130	11,2	114	150
	Umrli na 2g	127	11,4	96	152
trombociti ( $\times 10^9/L$ ) $p= 0,318$	Živi na 2g	295	71,7	176	460
	Umrli na 2g	321	98,4	123	660

U grupi bolesnika sa leukocitima u opsegu  $4-10 \times 10^9/L$  dvogodišnje preživljavanje je bilo 12,2%, a 5,6% u grupi bolesnika sa leukocitima preko  $10 \times 10^9/L$ , ali nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,299$ ) u preživljavanju na dve godine (tabela 33).

**Tabela 33.** *Ishod lečenja posle 2 godine u odnosu na nivo leukocita*

Leukociti	N	Živi	Umrli	p
4 – 10	98	12,2%	91,7%	0,299
10+	54	5,6%	94,4%	

U grupi bolesnika sa hemoglobinom preko 115 g/L dvogodišnje preživljavanje je bilo 10,5%, a 5,3% u grupi bolesnika sa hemoglobinom ispod 115 g/L, ali nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,758$ ) u preživljavanju na dve godine (tabela 34).

**Tabela 34.** *Ishod lečenja posle 2 godine u odnosu na nivo hemoglobina*

hemoglobin	N	Živi	Umrli	p
<115	19	5,3%	94,7%	0,758
115 – 170	133	10,5%	89,5%	

U grupi bolesnika sa trombocitima do  $450 \times 10^9/L$  dvogodišnje preživljavanje je bilo 10,4%, a 5,9% u grupi bolesnika sa trombocitima preko  $450 \times 10^9/L$ , ali nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,878$ ) u preživljavanju na dve godine (tabela 35).

**Tabela 35.** *Ishod lečenja posle 2 godine u odnosu na nivo trombocita*

trombociti	N	Živi	Umrli	p
< 450	135	10,4%	89,6%	0,878
$\geq 450$	17	5,9%	94,1%	

Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima parametara biohemijskih analiza na početku studije, u odnosu na grupe bolesnika na osnovu preživljavanja na dve godine. Bolesnici koji su bili živi na 2 godine su imali inicijalno niže vrednosti LDH, alkalne fosfataze, AST i ALT, odnosno više vrednosti K, Na i bilirubina (tabela 36).

**Tabela 36.** *Parametri biohemijske analize krvi u odnosu na ishod na 2 godine*

Parametar	Grupe	Prosek	SD	Min	Max
LDH	Živi na 2g	5,59	1,37	2,53	7,79
	Umrli na 2g	6,75	3,10	3,34	17,30
p= 0,223					
Alk.fosf.	Živi na 2g	3,18	1,00	1,82	5,65
	Umrli na 2g	4,04	1,67	2,14	10,48
p= 0,094					
AST	Živi na 2g	0,317	0,137	0,19	0,58
	Umrli na 2g	0,322	0,200	0,12	1,11
p= 0,934					
ALT	Živi na 2g	0,224	0,154	0,11	0,64
	Umrli na 2g	0,358	0,328	0,11	1,80
p= 0,188					
Kalijum	Živi na 2g	4,82	0,52	4,10	5,90
	Umrli na 2g	4,69	0,61	3,00	6,90
p= 0,497					
Natrijum	Živi na 2g	145	2,83	143	147
	Umrli na 2g	144	3,73	138	150
p= 0,805					
Bilirubin	Živi na 2g	10,0	3,61	7,5	12,6
	Umrli na 2g	9,58	3,52	4,6	18,9
p= 0,859					

Nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju bolesnika na dve godine u odnosu na stepen uhranjenosti ( $p= 0,515$ ) (tabela 37).

**Tabela 37.** *Ishod lečenja posle 2 godine u odnosu na stepen uhranjenosti*

ITM	N	Živi	Umrli	p
< 18,5 kg/m <sup>2</sup>	7	14,3%	85,7%	0,515
18,5 – 24,9 kg/m <sup>2</sup>	72	8,3%	91,7%	
25,0 – 29,9 kg/m <sup>2</sup>	51	7,8%	92,2%	
30+ kg/m <sup>2</sup>	22	18,2%	81,8%	

Nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju bolesnika na dve godine u odnosu na gubitak telesne mase, manje odnosno više od 5% ( $p= 0,908$ ) (tabela 38).

**Tabela 38.** *Ishod lečenja posle 2 godine u odnosu na gubitak telesne mase (TM) preko 5%*

Telesna masa	N	Živi	Umrli	p
nije gubio TM preko 5%	84	10,7%	89,3%	0,908
gubitak TM preko 5%	68	8,8%	91,2%	



### 4.3. Multivarijantna analiza preživljavanja na 2 godine

U otkrivanju nezavisnih prediktora preživljavanja na dve godine smo koristili binarnu logističku regresionu analizu (dihotomna varijabla živ/umro). Kao potencijalni prediktori korišćene su sledeće varijable (kodirane sa da/ne odnosno ima/nema):

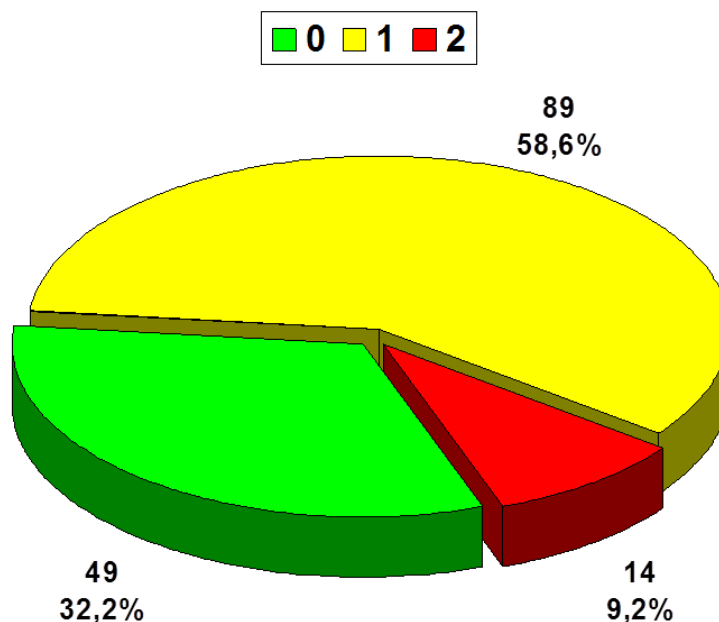
- Starost ispod 75 godina
- Pušačka navika
- Patohistološki tip karcinoma
- Stadijum bolesti IV
- T4 status
- M1b status
- Prisustvo respiratornog komorbiditeta
- Otežano disanje
- Bol u grudima

Primenom binarne multivarijantne logističke regresione analize (po metodu Backward Stepwise (Conditional) - uslovna postepena analiza unazad) kao nezavisni prediktori smrtnog ishoda na 2 godine dobijeni su: T4 status ( $p=0,029$ ) i M1b status ( $p=0,039$ ) (tabela 39).

**Tabela 39.** *Nezavisni prediktori preživljavanja na 2 godine (binarna logistička regresiona analiza)*

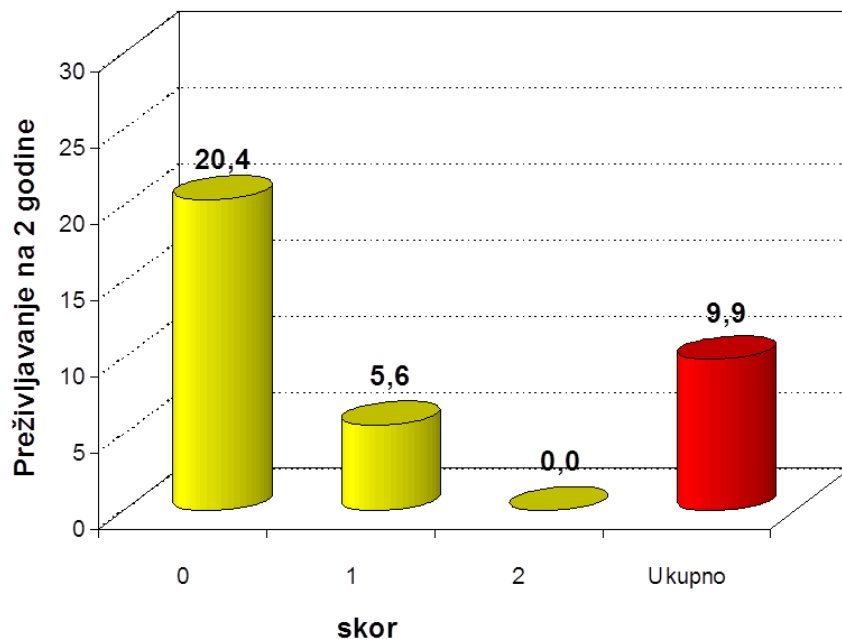
Prediktori	B	SE	p	Exp(B)
T4 status	1,489	0,681	0,029	4,434
M1b status	1,636	0,794	0,039	5,137
konstanta modela	1,341	0,349	<0,001	3,823

U daljoj analizi je svakom bolesniku izračunat skor kao ukupan broj prediktora koji ima svaki bolesnik. Skor se kreće od vrednosti 0 (ispitanik nema ni jedan prediktor) do 2 (bolesnik ima oba prediktora). Najviše bolesnika (58,6%) je imalo po jedan prediktor, oba prediktora je imalo 9,2%, a 32,2% bolesnika nije imalo ni jedan prediktor (grafikon 24).



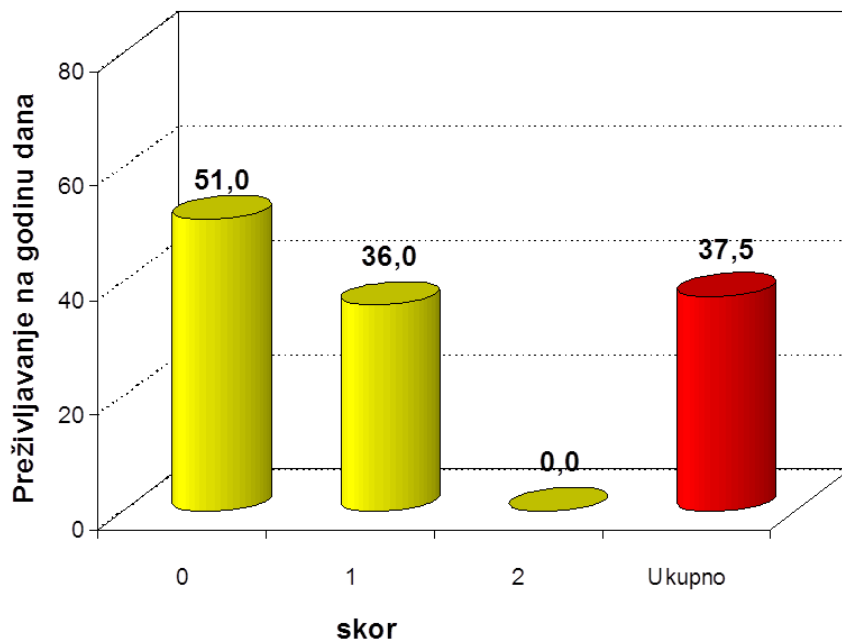
**Grafikon 24.** Distribucija bolesnika prema skoru (broju prediktora)

Procenat preživljavanja bolesnika na 2 godine u celoj grupi je bio 9,9%. U grupi bolesnika sa skorom 0 preživljavanje na 2 godine je bilo 20,4%, sa skorom 1 je bilo 5,6%, a sa skorom 2 ni jedan bolesnik nije doživeo 2 godine. Preživljavanje na 2 godine se statistički značajno razlikuje ( $p=0,009$ ) u odnosu na dobijeni skor (grafikon 25).



**Grafikon 25.** *Preživljavanje bolesnika na 2 godine prema skor (broju prediktora)*

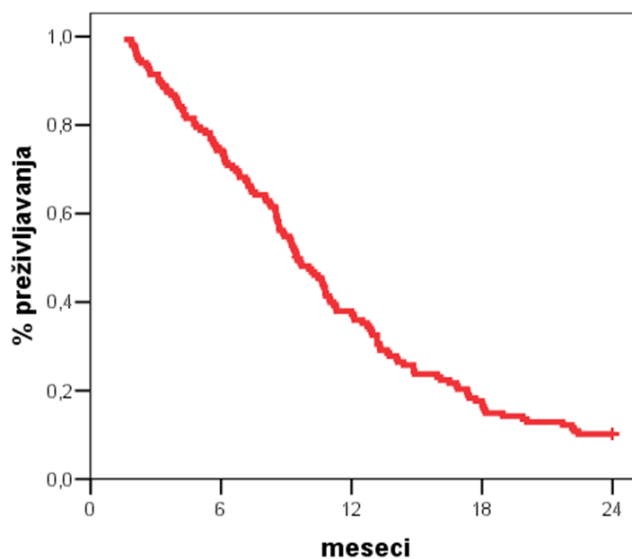
Procenat preživljavanja bolesnika na godinu dana u celoj grupi je bio 37,5%. U grupi bolesnika sa skorom 0 preživljavanje na godinu dana je bilo 51,0%, sa skorom 1 je bilo 36,0%, a sa skorom 2 ni jedan bolesnik nije doživeo godina dana (grafikon 26).



**Grafikon 26.** *Preživljavanje bolesnika na godinu dana prema skoru (broju prediktora)*

#### 4.4. Prognostički faktori za kumulativno preživljavanje

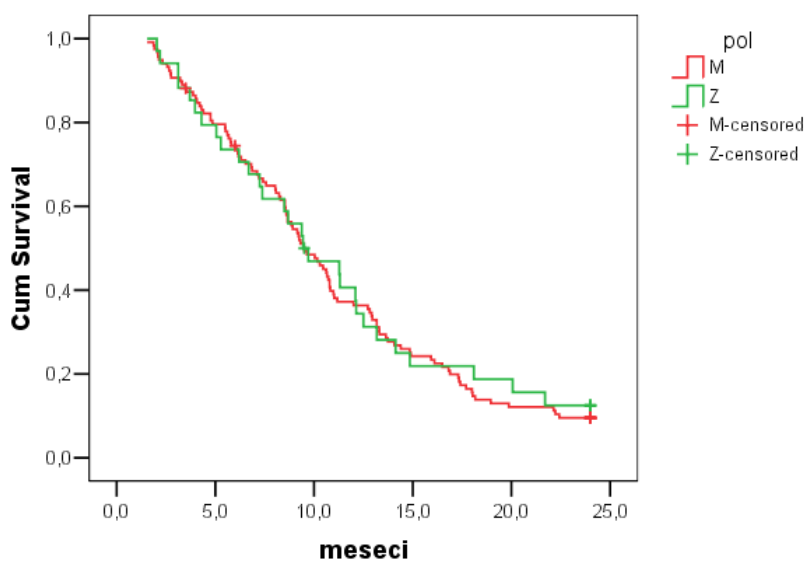
Kumulativno preživljavanje bolesnika na 12 meseci je bilo 38%, a na 24 meseci 9,9% (grafikon 27).



*Grafikon 17. Kumulativno preživljavanje bolesnika starijih od 65 godina sa dijagnostikovanim nemikrocelularnim karcinomom bronha u uznapredovalom stadijumu, lečenih hemioterapijskim protokolom na bazi platine*

**Tabela 40.** *Vreme preživljavanja u odnosu na pol*

Pol	N	Prosek	SD	Min	Max	Mediana
Ž	34	11,0	6,8	2	24	9,5
M	118	10,8	6,5	2	24	9,4

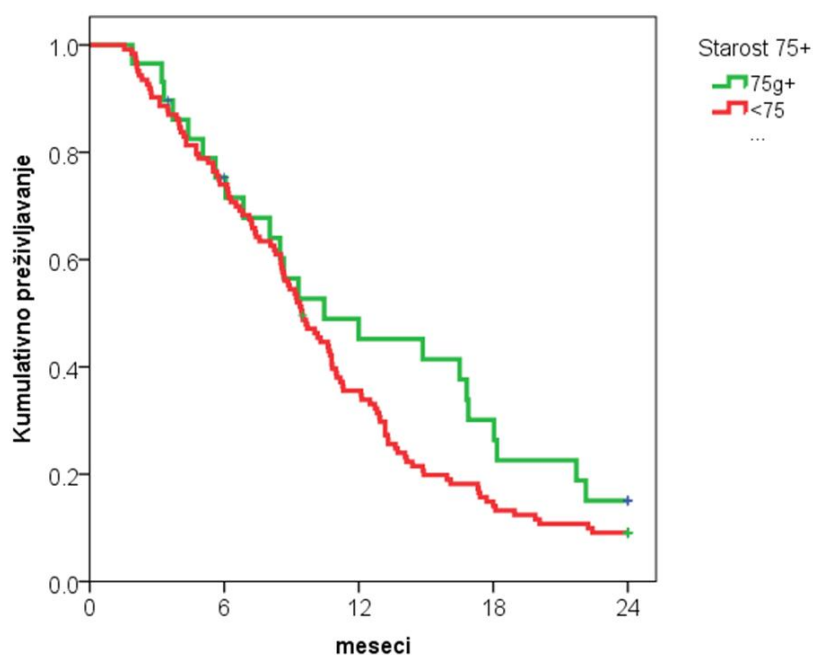


**Grafikon 28.** *Kumulativno preživljavanje u odnosu na pol*  
(Mantell-Cox  $p=0,771$ )

U odnosu na pol nije bilo statistički značajne razlike u kumulativnom preživljavanju ( $p=0,771$ ) (grafikon 28).

**Tabela 41.** *Vreme preživljavanja u odnosu na starost bolesnika (manje ili 75 godina i više)*

Starost	N	Prosek	SD	Min	Max	Mediana
< 75 g.	29	12,0	7,6	2	24	9,3
≥ 75 g.	123	10,6	6,3	2	24	9,5



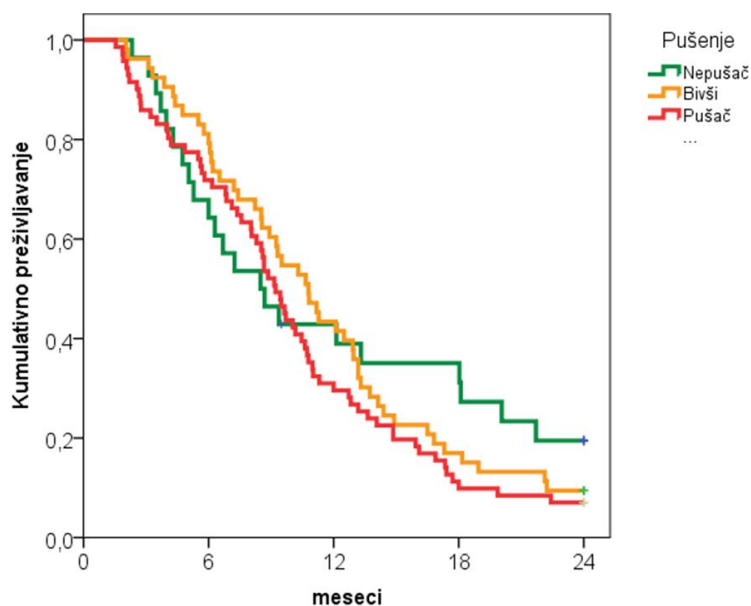
**Grafikon 29.** *Kumulativno preživljavanje u odnosu na starost bolesnika (manje ili 75 godina i više)*

(Mantell-Cox  $p= 0,201$ )

Bolesnici starosti 75 godina i više su imali nešto duže preživljavanje posle prve godine, ali nije bilo statistički značajne razlike u kumulativnom preživljavanju ( $p= 0,201$ ) (grafikon 29).

**Tabela 42.** *Vreme preživljavanja u odnosu na pušačku naviku*

Pušačka navika	N	Prosek	SD	Min	Max	Mediana
Nepušač	28	11,5	7,9	2,3	24	8,6
Bivši pušač	53	11,5	6,3	2	24	10,8
Pušač	71	10,1	6,2	2	24	9,2



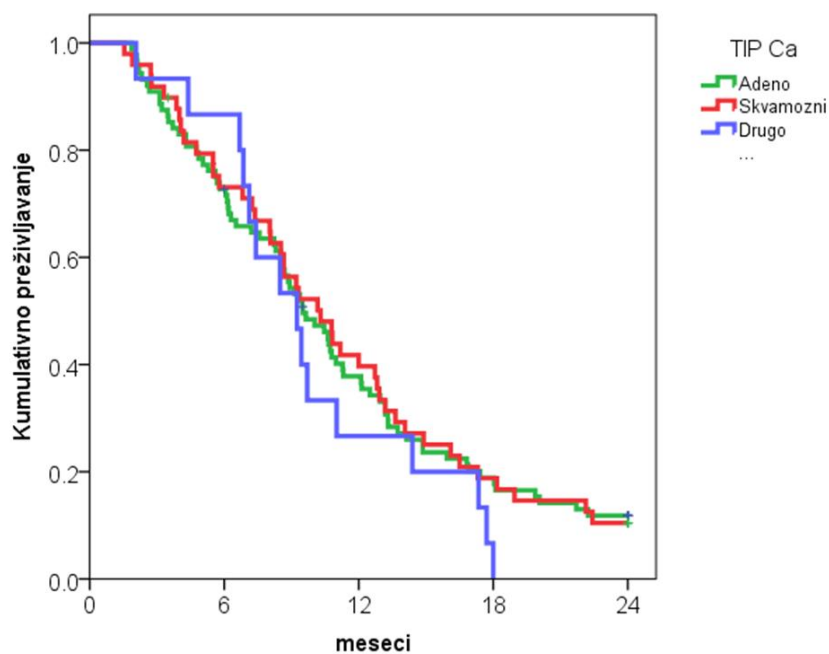
**Grafikon 30.** *Kumulativno preživljavanje u odnosu na pušačku naviku*  
(Mantell-Cox  $p= 0,324$ )

Nepušači su imali nešto duže preživljavanje posle prve godine, ali nije bilo statistički značajne razlike u kumulativnom preživljavanju ( $p=0,324$ ) (grafikon 30).



**Tabela 43.** *Vreme preživljavanja u odnosu na tip karcinoma pluća*

Tip karcinoma	N	Prosek	SD	Min	Max	Mediana
Adeno	88	10,8	6,8	2	24	9,5
Skvamozni	49	11,2	6,8	2	24	10,2
Drugo	15	10,0	4,9	2,1	18	9,2

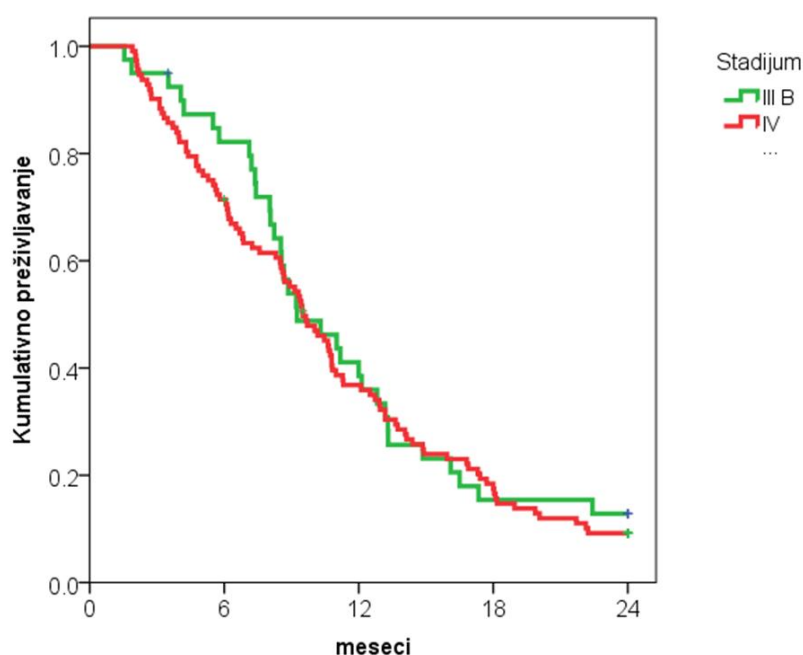


**Grafikon 31.** *Kumulativno preživljavanje u odnosu na tip karcinoma bronha*  
(Mantell-Cox  $p= 0,594$ )

U odnosu na tip karcinoma bronha nije bilo statistički značajne razlike u kumulativnom preživljavanju ( $p= 0,594$ ) (grafikon 31).

**Tabela 44.** *Vreme preživljavanja u odnosu na stadijum karcinoma bronha*

Stadijum	N	Prosek	SD	Min	Max	Mediana
IIIB	40	11,3	6,5	2	24	9,2
IV	112	9,5	6,6	2	24	9,5

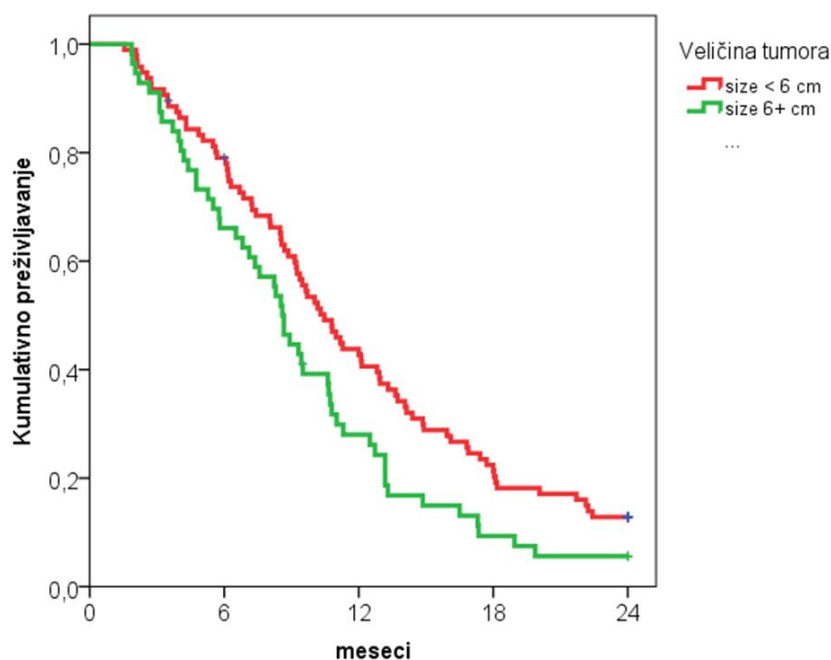


**Grafikon 32.** *Kumulativno preživljavanje u odnosu na stadijum karcinoma bronha*  
(Mantell-Cox  $p=0,628$ )

U odnosu na stadijum bolesti nije bilo statistički značajne razlike u kumulativnom preživljavanju ( $p=0,628$ ) (grafikon 32).

**Tabela 45.** *Vreme preživljavanja u odnosu na veličinu tumora (6 cm)*

Veličina Tu	N	Prosek	SD	Min	Max	Mediana
< 6 cm	96	11,8	6,9	2	24	10,2
≥ 6 cm	56	9,4	5,7	2	24	8,6

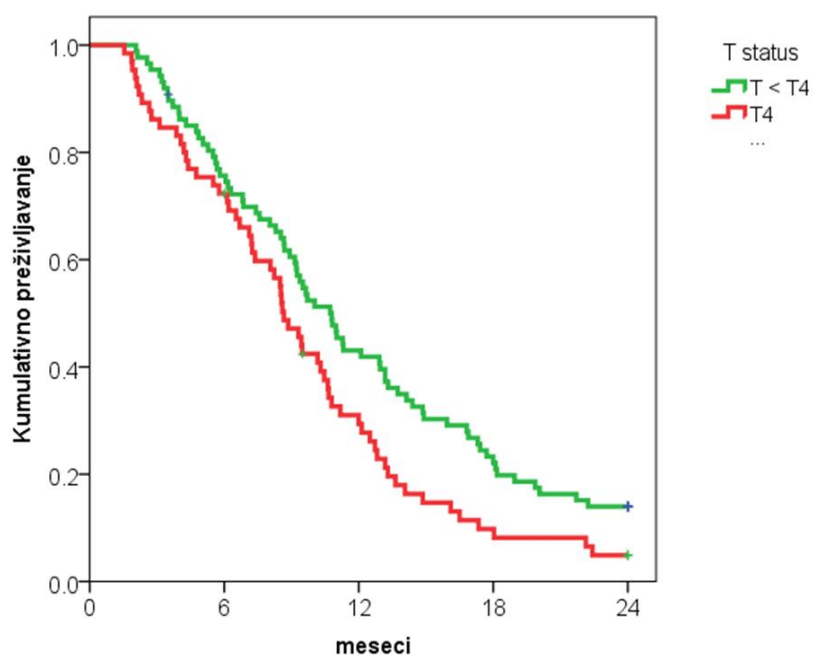


**Grafikon 33.** *Kumulativno preživljavanje u odnosu na veličinu tumora (6 cm)*  
(Mantell-Cox  $p= 0,024$ )

Bolesnici sa veličinom tumora 6 cm i više su imali statistički značajno kraće kumulativno preživljavanje ( $p= 0,024$ ) u odnosu na bolesnike sa veličinom tumora do 6 cm (grafikon 33).

**Tabela 46.** *Vreme preživljavanja u odnosu na T status (T4)*

T4	N	Prosek	SD	Min	Max	Mediana
ne	87	11,9	7,0	2,1	24	10,7
da	65	9,5	5,8	2	24	8,6

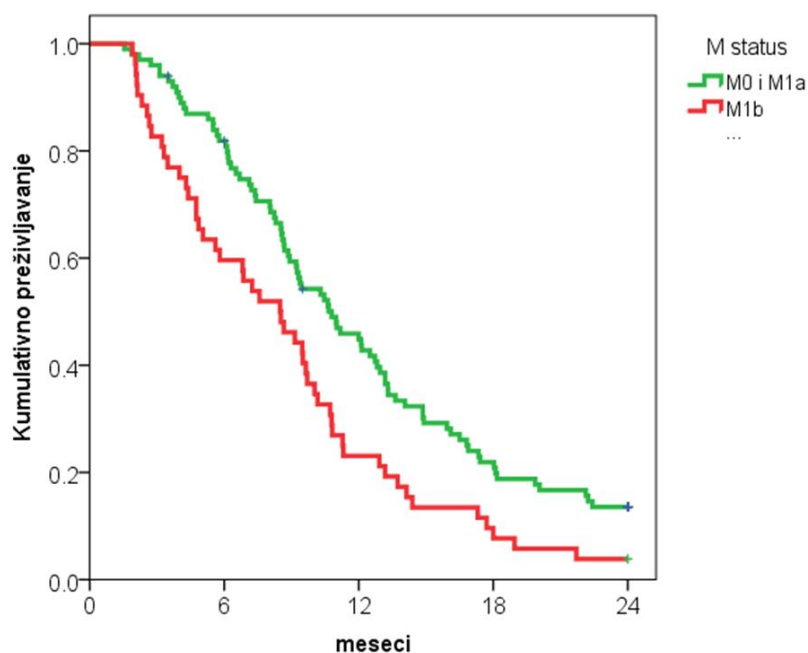


**Grafikon 34.** *Kumulativno preživljavanje u odnosu na T status (T4)*  
(Mantell-Cox  $p= 0,018$ )

Bolesnici sa T4 statusom su imali statistički značajno kraće kumulativno preživljavanje ( $p= 0,018$ ) u odnosu na ostale bolesnike (grafikon 34).

**Tabela 47.** *Vreme preživljavanja u odnosu na M status (M1b)*

M1b	N	Prosek	SD	Min	Max	Mediana
ne	100	11,9	6,7	2	24	10,5
da	52	8,9	5,8	2	24	8,5



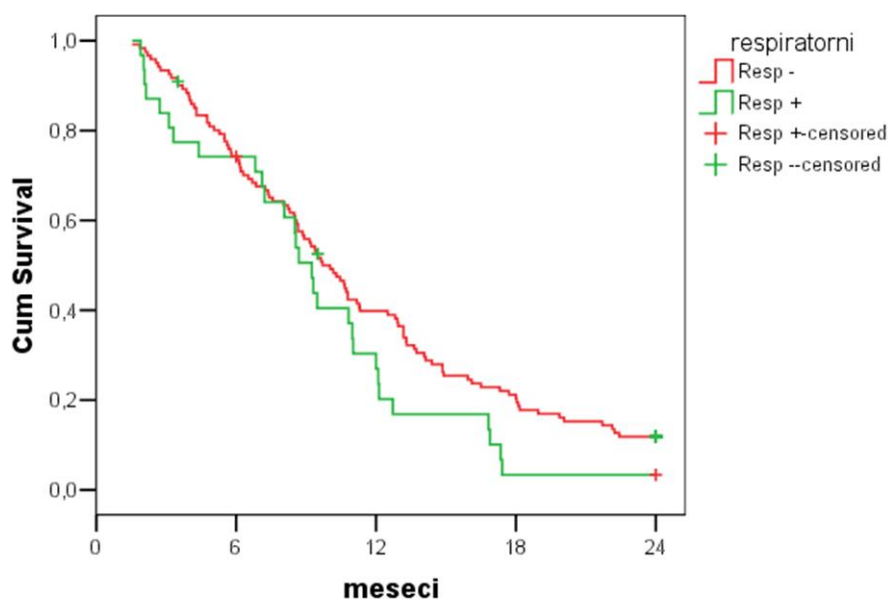
**Grafikon 35.** *Kumulativno preživljavanje u odnosu na M status (M1b)*

(Mantell-Cox  $p= 0,004$ )

Bolesnici sa M1b statusom su imali statistički značajno kraće kumulativno preživljavanje ( $p= 0,004$ ) u odnosu na ostale bolesnike (grafikon 35).

**Tabela 48.** *Vreme preživljavanja u odnosu respiratorni komorbiditet*

Respiratorni komorbiditet	N	Prosek	SD	Min	Max	Mediana
nema	121	11,4	6,8	2	24	9,6
ima	31	9,2	5,4	2	24	8,7

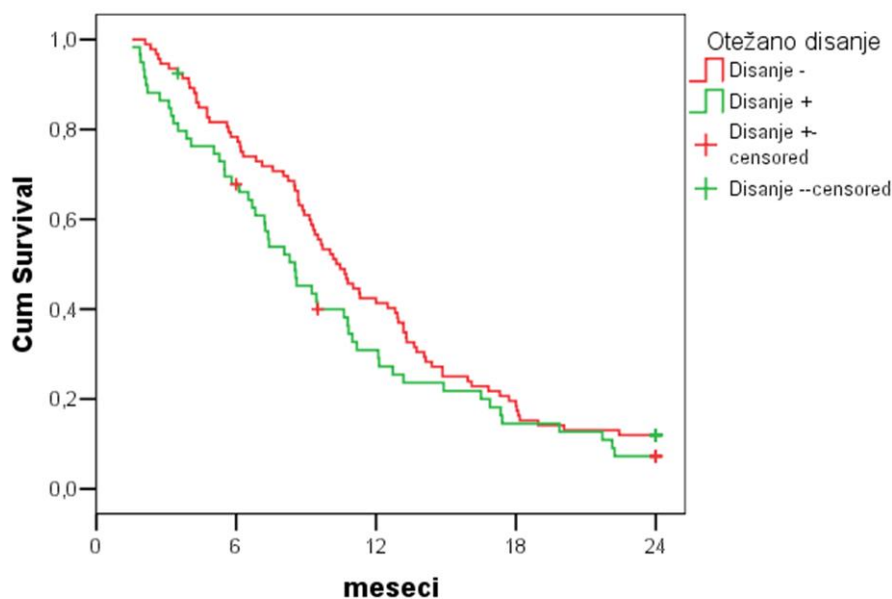


**Grafikon 36.** *Kumulativno preživljavanje u odnosu respiratorni komorbiditet*  
(Mantell-Cox  $p= 0,078$ )

Bolesnici bez respiratornih komorbiditeta su imali duže preživljavanje, ali nije bilo statistički značajne razlike u kumulativnom preživljavanju ( $p= 0,078$ ) (grafikon 36).

**Tabela 49.** *Vreme preživljavanja u odnosu na otežano disanje*

Otežano disanje	N	Prosek	SD	Min	Max	Mediana
nema	93	11,6	6,5	2,1	24	10,3
ima	59	9,8	6,6	2	24	8,3

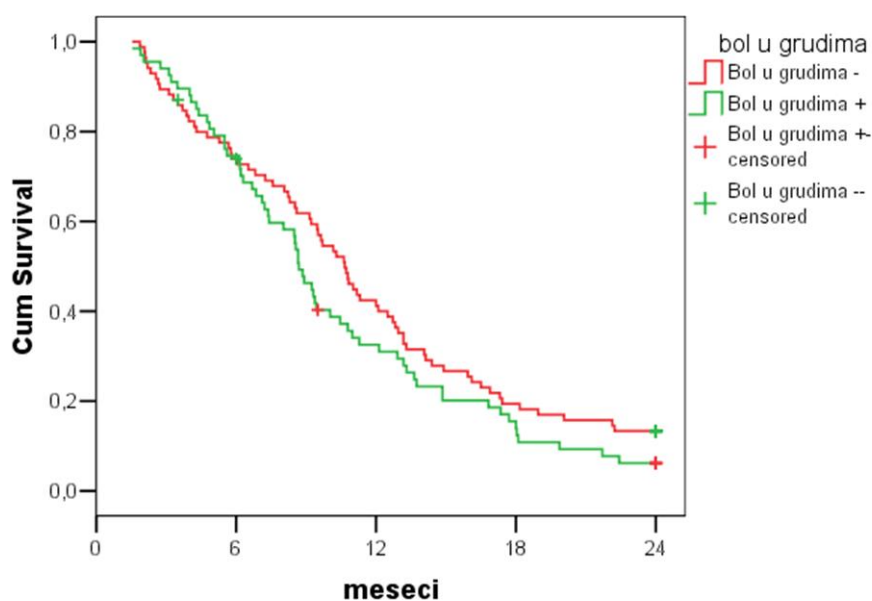


**Grafikon 37.** *Kumulativno preživljavanje u odnosu otežano disanje*  
(Breslow  $p= 0,048$ )

Bolesnici sa otežanim disanjem su imali statistički značajno kraće kumulativno preživljavanje ( $p= 0,048$ ) u odnosu na bolesnike koji nisu imali ovaj simptom bolesti (grafikon 37).

**Tabela 50.** *Vreme preživljavanja u odnosu na bol u grudima*

Bol u grudima	N	Prosek	SD	Min	Max	Mediana
nema	85	11,4	6,9	2	24	10,6
ima	67	10,2	6,1	2	22,5	8,7



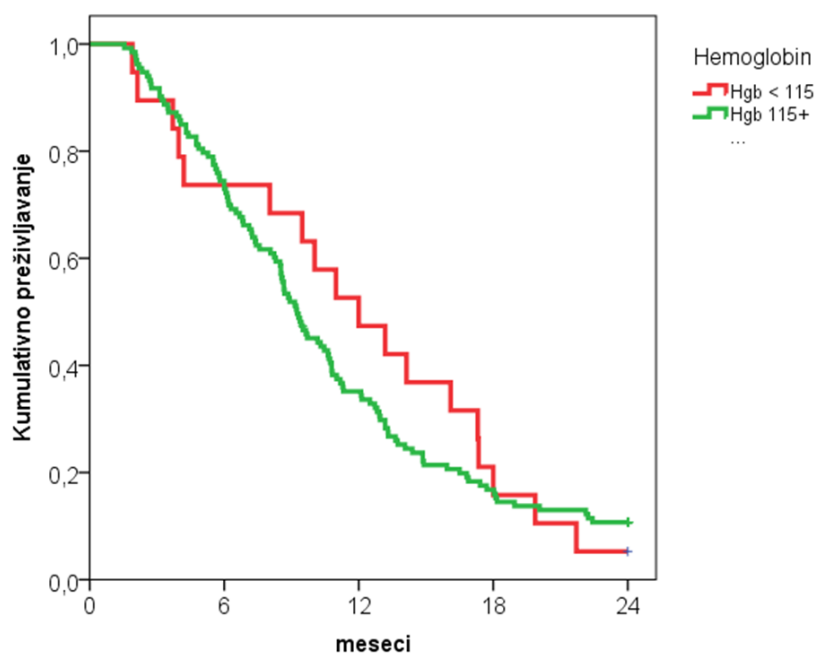
**Grafikon 38.** *Kumulativno preživljavanje u odnosu na bol u grudima*  
(Mantell-Cox  $p=0,169$ )

Bolesnici bez bola u grudima su imali duže kumulativno preživljavanje, ali nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,169$ ) (grafikon 38).



**Tabela 51.** *Vreme preživljavanja u odnosu na vrednost hemoglobina*

Hemoglobin	N	Prosek	SD	Min	Max	Mediana
115 g/L	23	14,1	7,7	2	24	14,1
≥115 g/L	129	10,3	6,2	2	24	9,1

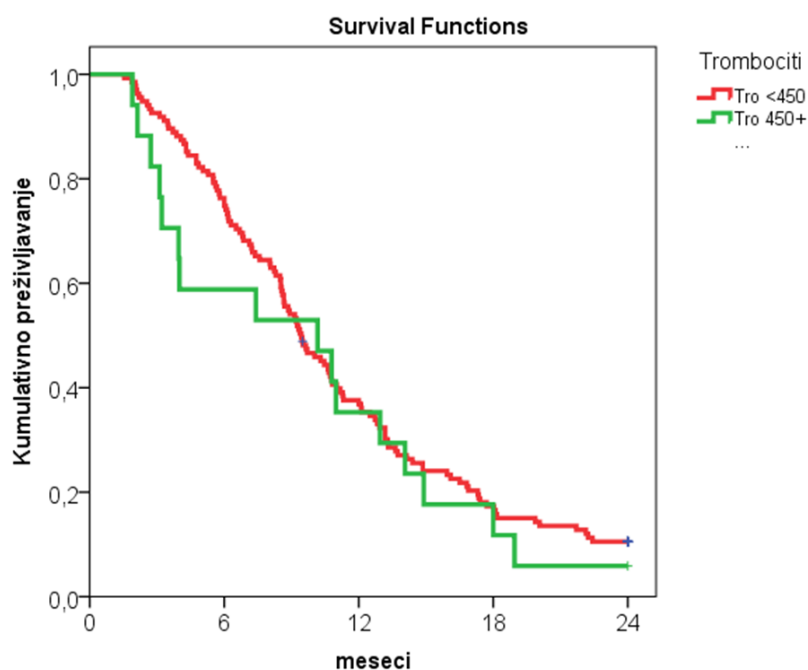


**Grafikon 39.** *Kumulativno preživljavanje u odnosu na vrednost hemoglobina*  
(Mantell-Cox  $p= 0,657$ )

Nije bilo statistički značajne razlike u kumulativnom preživljavanju ( $p= 0,657$ ) u odnosu na vrednost hemoglobina (grafikon 39).

**Tabela 52.** *Vreme preživljavanja u odnosu na vrednost trombocita*

Trombociti	N	Prosek	SD	Min	Max	Mediana
< 450(x10 <sup>9</sup> /L)	15	13,5	8,5	2,0	24	13,0
≥ 450(x10 <sup>9</sup> /L)	137	10,6	6,3	2,0	24	9,2

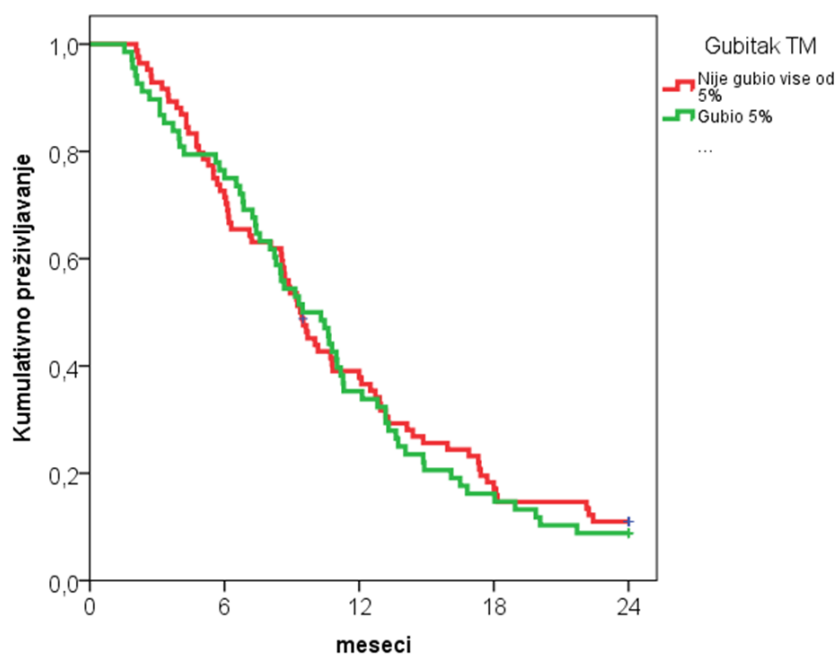


**Grafikon 40.** *Kumulativno preživljavanje u odnosu na vrednost trombocita*  
(Mantell-Cox  $p= 0,483$ )

Nije bilo statistički značajne razlike u kumulativnom preživljavanju ( $p= 0,483$ ) u odnosu na vrednost trombocita (grafikon 40).

**Tabela 53.** *Vreme preživljavanja u odnosu na gubitak telesne mase više od 5% u prethodnih 6 meseci*

Gubitak TM	N	Prosek	SD	Min	Max	Mediana
< 5%	77	11,2	6,7	2,1	24	9,5
≥ 5 %	75	10,5	6,4	2,0	24	9,3



**Grafikon 41.** *Kumulativno preživljavanje u odnosu na gubitak telesne mase*  
(Mantell-Cox  $p= 0,703$ )

Bolesnici koji su imali gubitak telesne mase preko 5% su imali nešto kraće preživljavanje, ali nije bilo statistički značajne razlike u kumulativnom preživljavanju ( $p= 0,703$ ) (grafikon 41).

#### 4.5. Multivarijantna analiza kumulativnog preživljavanja

Cox regresionom analizom su dobijeni nezavisni prediktori kumulativnog preživljavanja bolesnika starih 65 i više godina obolelih od nemikrocelularnog karcinoma bronha u uznapredovalom stadijumu, lečenih hemioterapijom na bazi platine.

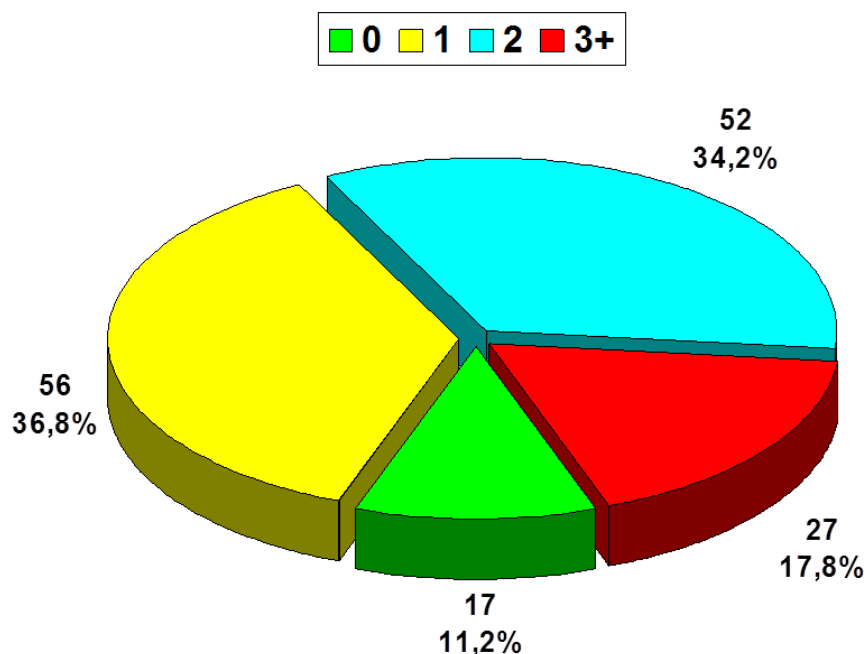
Nezavisni prediktori su: M1b ( $p < 0,001$ ), T4 status ( $p = 0,001$ ), bol u grudima ( $p = 0,031$ ) i otežano disanje ( $p = 0,032$ ) (tabela 53).

Bolesnici sa M1b statusom imaju 2,613 puta kraće preživljavanje od bolesnika sa statusom M0 ili M1a. Bolesnici sa T4 statusom imaju 1,910 puta kraće preživljavanje od bolesnika sa T statusom manjim od T4. Bolesnici sa bolom u grudima imaju 1,491 puta kraće preživljavanje od bolesnika bez bola u grudima. Bolesnici sa otežanim disanjem imaju 1,574 puta kraće preživljavanje od bolesnika bez otežanog disanja (tabela 54).

**Tabela 54.** *Prediktori kumulativnog preživljavanja (Cox regresiona analiza)*

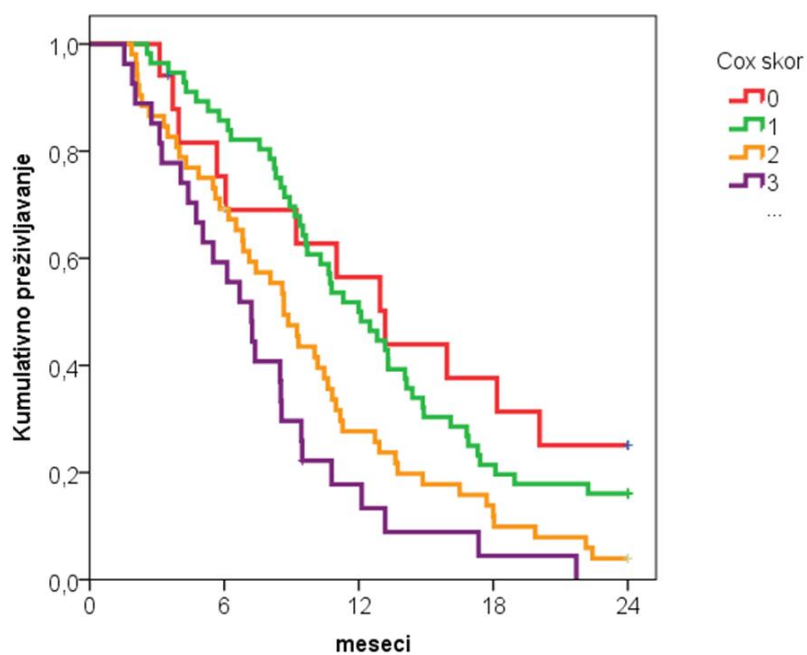
Prediktori	B	SE	p	Exp(B)	95% CI
Starost ispod 75	0,237	0,237	0,318	1,268	0,796-2,019
Pušačka navika	0,285	0,251	0,257	1,330	0,813-2,176
T4 status	0,647	0,198	0,001	1,910	1,296-2,816
M1b status	0,960	0,209	<0,001	2,613	1,734-3,937
Respiratorni komorbiditet	0,226	0,237	0,341	1,253	0,787-1,996
Otežano disanje	0,454	0,212	0,032	1,574	1,039-2,384
Bol u grudima	0,400	0,185	0,031	1,491	1,037-2,145

U daljoj analizi je svakom bolesniku izračunat Cox skor kao ukupan broj nezavisnih prediktora kumulativnog preživljavanja koji ima svaki bolesnik. Cox skor se kreće od vrednosti 0 (bolesnik nema ni jedan prediktor) do 4 (bolesnik ima sva četiri prediktora). Najviše bolesnika (36,8%) je imalo jedan prediktor, po dva prediktora je imalo 34,2%, tri i više prediktora je imalo 17,8% bolesnika, a bez prediktora je bilo 11,2% bolesnika (grafikon 42).



**Grafikon 42.** *Distribucija bolesnika prema Cox skoru (broju prediktora)*

Dobijeni Cox skor statistički značajno ( $p < 0,001$ , Mantel-Cox) grupiše bolesnike prema kumulativnom preživljavanju (grafikon 43).



**Grafikon 43.** *Kumulativno preživljavanje bolesnika prema Cox skoru (broju prediktora)*

## 5.DISKUSIJA

Savremenim dijagnostičkim i terapijskim mogućnostima produžena je očekivana dužina života, što za sobom nosi povećan rizik nastanka karcinoma i značajno veću incidencu karcinoma bronha kod starijih osoba (109).

Prosečna starost bolesnika u momentu postavljanja dijagnoze karcinoma bronha je 63-70 godina, kod 85% ovih bolesnika patohistološki nalaz ukazuje na nemikrocelularni karcinom, a 50% ovih bolesnika su u uznapredovalom stadijumu bolesti (prema TNM klasifikaciji IIIB i IV stadijum) (110).

U našem ispitivanju smo pokušali da utvrdimo prognostičke faktore za preživljavanje gerijatrijskih bolesnika sa uznapredovalim stadijumom nemikrocelularnog karcinoma, koji su lečeni kombinovanim hemioterapijskim protokolom na bazi platine. U ovom radu je analizirano ukupno 152 bolesnika, od čega je 77,6% (118) bilo muškog i 22,44% (34) ženskog pola. Odnos između broja muškaraca i žena je bio 3,4:1 u korist muškaraca. Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut" iz 2012 godine, taj odnos je iznosio 3,6:1. Prema podacima bolničkog Registra za karcinom bronha Instituta za plućne bolesti Vojvodine odnos između broja muškaraca i žena obolelih od karcinoma bronha je iznosio 2,7:1 za period 2010-2015.godine (32).

Tendencija sniženja ovog odnosa muškaraca i žena se može objasniti trendom porasta karcinoma bronha kod žena, zbog sve većeg broja žena pušača, ali je evidentan i porast incidence karcinoma bronha kod žena nepušača. Prema najnovijim statističkim podacima za ceo svet, 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 posmatramo nacionalni registar za karcinom. Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut" iz 2012 godine, 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 mestu po učestalosti, što se uklapa sa svetskim podacima (21).

Prema podacima Internacionalne agencije za istraživanje karcinoma i Svetske zdravstvene organizacije, GLOBOCAN 2012, karcinom bronha je najučestaliji karcinom u muškaraca u svetu (1,2 miliona, odnosno 16,7% od svih karcinoma) sa procenjenom najvišom uzrasno-standardizovanom stopom incidence u centralnoj i istočnoj Evropi (53,5 na 100.000) i istočnoj Aziji (50,4 na 100.000). Značajno niske stope incidence karcinoma bronha su zabeležene u srednjoj i zapadnoj Africi (2,0 na 100.000 i 1,7 na 100.000, respektivno). Kod

žena je stopa incidence karcinoma bronha značajno niža i različita je geografska distribucija, uglavnom usled istorijske razlike u navici pušenja cigareta. Najviša procenjena stopa incidence karcinoma bronha kod žena je u severnoj Americi (33,8) i severnoj Evropi (23,7), kao i relativno visoka stopa u istočnoj Aziji (19,2), a najniže stope incidence su zabeležene u zapadnoj Africi (1,1) i srednjoj Africi (0,8) (111).

Prema epidemiološkim podacima koji se odnose na teritoriju Srbije incidenca karcinoma bronha kod osoba muškog pola je najveća (70,8/100.000 - 2009 godine i 75,5/100.000 - 2011 godine), dok je kod osoba ženskog pola incidenca karcinoma bronha na trećem mestu, iza karcinoma dojke i kolorektalnog karcinoma (19,4/100.000 - 2009. i 18,9/100.000 2011. Godine). Prema navedenim 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 2010-2013. godine gde je odnos obolevanja iznosio 3,1:1 u korist muškog pola. U našem ispitivanju univarijantnom analizom (t-test) nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju na dve godine u odnosu na pol ( $p=0,925$ , muškarci preživljavaju sa 9,3%, a žene sa 11,8%), kao ni u kumulativnom preživljavanju (Mantel Cox,  $p=0,771$ ) (21, 32).

Prosečna starost bolesnika u ispitivanoj grupi je bila 69,9 godina (SD =4,5: u opsegu od 65-82). Ispitivani bolesnici koji su živi na dve godine su bili inicijalno starosti 71,3 godine, a umrli pacijenti su bili starosti 69,8 godina ( $p=0,224$ ). Gledano u odnosu na starosne grupe, ako bolesnike podelimo na grupu starosti 75 i više godina i na grupu mlađih od 75 godina, preživljavanje je bilo veće u grupi bolesnika starosti 75 i više godina u odnosu na grupu bolesnika mlađih od 75 godina, ali bez statističke značajnosti ( $p=0,195$ ). Bolesnici starosti 75 i više godina su imali nešto bolje preživljavanje posle prve godine, ali nije bilo statistički značajne razlike u kumulativnom preživljavanju ( $p= 0,201$ ).

Neki tipovi karcinoma kao što su karcinom dojke i bronha sporije rastu kod starijih bolesnika, dok nasuprot njima akutna leukemija, tumori mozga i karcinom ovarijuma imaju agresivniji tok bolesti kod starijih bolesnika (112).

U švedskoj retrospektivnoj studiji *Koyi H* i saradnika koja je obuhvatila 1059 bolesnika starijih od 70 godina, sa dijagnostikovanim nemikrocelularnim karcinomom bronha, od kojih su 243 bolesnika primila hemioterapiju, a 77,3% je primilo kombinovanu hemioterapiju na bazi platine, nije utvrđena statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na starosne grupe bolesnika 70-79 godina i grupe starih 80 godina i više ( $p=0,963$ ) (113).

U odnosu na performans status izražen preko skale ECOG nije bilo moguće ispitati povezanost preživljavanja i performans statusa bolesnika, jer je samo tri bolesnika imalo ECOG performans status 0, a svi ostali su imali ECOG PS 1. Ovakva distribucija performans statusa u uzorku je razumljiva s obzirom da se radilo o gerijatrijskim bolesnicima sa uznapredovalim i metastatskim nemikrocelularnim karcinomom bronha kod kojih smo sprovedeli hemioterapiju baziranu na platini, a za šta je osnovni preduslov bio zadovoljavajući performans status.

Našu, ispitivanu grupu bolesnika je činilo 71 (46,7%) bolesnik sa navikom konzumiranja cigareta, bivših pušača bilo je 53(34,9%), a nepušača 28(18,4%). Bolesnici sa pušačkom navikom dve godine posle dijagnostike su imali kraće preživljavanje (7%) u odnosu na bolesnike bivše pušače (9,4%) i nepušače (17,9%), ali nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,265$ ).

Pušenje cigareta je potvrđeno kao prognostički faktor kod bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom, ali je mali broj studija kod starijih bolesnika. *Ferkerich* sa saradnicima je u studiji potvrdio da nepušači imaju bolje ukupno preživljavanje u stadijumu I–III nemikrocelularnog karcinoma bronha, dok se u stadijumu IV bolesti benefit u preživljavanju za nepušače smanjuje sa porastom godina starosti, tako da pušački status nema značajnog uticaja na preživljavanje kod bolesnika starijih od 85 godina. Međutim, pušenje je povezano sa histološkim tipom karcinoma i može na taj način uticati na preživljavanje. U multivarijantnoj analizi uzimajući u obzir i histološki tip, pušenje je još uvek nezavistan prognostički faktor koji utiče na ukupno preživljavanje (114).

U odnosu na patohistološki tip nemikrocelularnog karcinoma u našem ispitivanju je najzastupljeniji bio adenokarcinom sa 57,9%, zatim skvamozni karcinom sa 32,2%, a drugih tipova nemikrocelularnog karcinoma bronha je bilo 9,9%. Prema podacima bolničkog registra za karcinom bronha Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici u periodu 2010-2015.godine najzastupljeniji patohistološki tip karcinoma bronha je bio adenokarcinom 41%, potom skvamozni karcinom sa 30,9%, mikrocelularni karcinom sa 16,7%, dok su ostali histološki tipovi bili zastupljeni u značajno manjem procentu (32).

Na teritoriji Vojvodine 1993.godine je patohistološki najčešće dijagnostikovano bio skvamozni karcinom (38%), a potom adenokarcinom (29,5%) (37).

Rezultati koje smo dobili govore u prilog porasta incidence adenokarcinoma u odnosu na skvamozni karcinom bronha, što se uklapa sa podacima iz svetske literature i smatra se posledicom sve većeg broja žena pušača, kao i prelaskom pušenja cigareta bez filtera na filter



cigarete čime se menja dubina inhaliranja cigareta (filter cigarete se dublje inhaliraju) kao i sastav inhaliranog dima (u dimu filter cigareta je veći udeo karcinogenih N-nitrozamina koji indikuju nastanak adenokarcinoma bronha) (115,116).

U švedskoj retrospektivnoj studiji *Koyi H.* i saradnika koja je obuhvatila 1059 bolesnika starosti 70 i više godina, sa dijagnostikovanim nemikrocelularnim karcinomom bronha, koji su lečeni hemioterapijom najčešće potvrđen patohistološki tip je bio adenokarcinom kod 56% bolesnika, a potom skvamozni karcinom kod 25,9% bolesnika (113).

U našoj studiji bolesnici kod kojih je patohistološki potvrđen adenokarcinom dve godine posle dijagnostike su imali preživljavanje 11,4%, a sa skvamoznim karcinomom 10,2% i nije bilo statistički značajne razlike ( $p= 0,393$ ). U odnosu na patohistološki tip karcinoma bronha nije bilo statistički značajne razlike u kumulativnom preživljavanju ( $p= 0,594$ ).

U studiji *Hsu* i saradnika kod starijih bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom kao prognostički faktori u multivarijantnoj analizi za lošije preživljavanje su se izdvojili muški pol (Hazard Ratio (HR):1.30, 95% Confidence Interval (CI): 1.01–1.67), ECOG PS  $\geq 2$  (HR: 3.00, 95% CI: 2.31–3.89), skvamozni karcinom (HR: 1.44, 95% CI: 1.03–2.01), i nediferentovan karcinom (HR: 1.54, 95% CI: 1.09–2.19) (114).

*Hirsh* i saradnici su pregledom 11 članaka utvrdili povezanost između histološkog tipa i prognoze. Dobijeni su različiti podaci, u jednim je adenokarcinom i neskvamozni histološki tip pozitivan prognostički faktor, dok su druge studije potvrdile da je skvamozni karcinom kao histološki tip pozitivan prognostički faktor (117,118).

Najčešća vrednost T statusa u našoj, ispitivanoj grupi bolesnika je bila T4 - 42,8%, zatim T3 - 30,9%, T2b - 9,9%, T2a - 11,8% , T1b - 3,9% i T1a -0,7%. Bolesnici sa T4 statusom su imali najkraće preživljavanje , dve godine je preživelo 4,6% bolesnika, a bolesnici sa T1a i T1b 14,3%, ali nije bilo statistički značajne razlike ( $p= 0,297$ ). Bolesnici sa T4 statusom su imali statistički značajno manje kumulativno preživljavanje ( $p= 0,018$ ) u odnosu na ostale bolesnike. Primenom binarne multivarijantne logističke regresione analize (po metodu Backward Stepwise (Conditional) - uslovna postepena analiza unazad) kao nezavisni prediktori smrtnog ishoda na 2 godine dobijeni su: T4 status ( $p= 0,029$ ) i M1b status ( $p= 0,039$ ).

U našoj studiji sa veličinom tumora manjom od 6 cm bilo je 63,2% bolesnika, a 27,8% je imalo tumor najveće dimenzije prečnika 6cm i više. Bolesnici sa veličinom tumora 6 cm i više su u manjem broju preživljavali dve godine (njih 5,4%), a bolesnici sa veličinom tumora do 6

cm 12,5%, ali nije bilo statistički značajne razlike ( $p = 0,253$ ). Bolesnici sa veličinom tumora 6 cm i više su imali statistički značajno kraće kumulativno preživljavanje ( $p = 0,024$ ) u odnosu na ostale bolesnike.

Prema podacima studije *Morgensztern D.* i saradnika na ukupno 12 315 bolesnika iz SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) baze podataka sa dijagnostikovanom III stadijumom, neresektabilnog nemikrocelularnog karcinoma bronha u periodu 1998. i 2003.godine veličina tumora je definisana kao S1 (0,1–3cm), S2 (3,1–5cm), S3 (5,1–7cm) i S4 (7,1–20cm). Ukupno preživljavanje i preživljavanje specifično za bolest su procenjeni Kaplan–Meier metodom i Cox hazard modelom. Veličina tumora se pokazala kao nezavistan prognostički faktor i za ukupno preživljavanje ( $p < 0.0001$ ) i za preživljavanje specifično za bolest ( $p < 0.001$ ) u svim grupama bolesnika (119).

U našem ispitivanju najčešća vrednost kliničko-radiološkog N statusa u našem istraživanju je bila N3 - 44,1%, zatim N2 - 33,6%, N0 - 17,8%, Nx - 33,6%. Bolesnici sa N3 statusom su u najmanjem broju preživeli dve godine (9,0%), bolesnici sa N2 statusom 9,8%, a sa N0 statusom 10,7% i nije bilo statistički značajne razlike ( $p = 0,964$ ).

Najčešća vrednost M statusa u našem istraživanju je bila M1a - 39,5%, zatim M1b - 34,2% i M0 kod 26,3% bolesnika. Metastaze u jetri je imalo 18 bolesnika (34,6%), na mozgu 10 (19,2%), na kostima 13 (25,0%), u nadbubregu 11 (21,2%) i na drugom mestu 4 (7,7%).

Bolesnici sa M0 statusom su u najmanjem broju preživeli dve godine, njih 12,5%, bolesnici sa M1a 13,3%, a sa M1b 3,8% i nije bilo je statistički značajne razlike ( $p = 0,198$ ). Bolesnici sa M1b statusom su imali statistički značajno manje kumulativno preživljavanje ( $p = 0,004$ ) u odnosu na ostale bolesnike. Primenom binarne multivarijantne logističke regresione analize (po metodu Backward Stepwise (Conditional) - uslovna postepena analiza unazad) kao nezavisni prediktor smrtnog ishoda na 2 godine dobijen je M1b status ( $p = 0,039$ ).

U studiji *Ulas* i saradnika najčešće mesto metastaze su bili mozak i jetra. Prisustvo metastaza u jetri (HR:1,73) i malignog pleuralnog izliva (HR:1,98) su potvrđeni kao nezavisni prognostički faktori za lošije preživljavanje (117).

Većina bolesnika u našem ispitivanju je bila kliničko-radiološki u IV stadijumu bolesti (73,7%), a u stadijumu IIIb je bilo 26,3% bolesnika. Bolesnici sa stadijumom bolesti IIIb dve godine posle dijagnostike su imali duže preživljavanje (12,5%) u odnosu na bolesnike sa stadijumom IV (8,9%), ali nije bilo statistički značajne razlike ( $p = 0,733$ ). U odnosu na stadijum bolesti nije bilo statistički značajne razlike u kumulativnom preživljavanju ( $p = 0,628$ )

Koyi H. i saradnici u studiji koja je obuhvatila 1059 bolesnika starosti 70 i više godina, sa dijagnostikovanim nemikrocelularnim karcinomom bronha, koji su lečeni hemioterapijom su utvrdili da je najčešći stadijum bolesti IV koji je utvrđen kod 131 (53,9%) bolesnika, dok su stadijumi IIIa i IIIb utvrđeni kod 75 (30,9%) odnosno 28 (11,5%) bolesnika (113).

Ako se analizira distribucija stadijuma karcinoma prema podacima bolničkog Registra za karcinom bronha Instituta za plućne bolesti Vojvodine za period 2010. do 2015. godine.

**Tabela broj 55.** *Stadijum bolesti u periodu 2010-2015.godine*

Stadijum	Period 2010-2015.godine
IA	3,5%
IB	4,5%
IIA	3,8%
IIB	5,7%
IIIA	17,4
IIIB	24,2%
IV	40,9%

(32)

Prosečna vrednost leukocita u momentu postavljanja dijagnoze je bila  $9,48 \times 10^9/L$  (SD= 3,6; opseg 4,2-25,0), hemoglobina 127 g/L (SD= 11,4; opseg 96-152) i trombocita  $319 \times 10^9/L$  (SD= 96,2; opseg 123-660). Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima parametara krvne slike na početku studije, u odnosu na grupe bolesnika na osnovu preživljavanja na dve godine (leukociti:  $p=0,419$ ; hemoglobini:  $p=0,355$ ; trombociti:  $p=0,318$ ). Bolesnici koji su bili živi na 2 godine su imali inicijalno nešto više vrednosti hemoglobina i nisu imali leukocitozu i trombocitozu.

U grupi bolesnika sa leukocitima u opsegu  $4-10 \times 10^9/L$  dvogodišnje preživljavanje je bilo 12,2%, a 5,6% u grupi bolesnika sa leukocitima preko  $10 \times 10^9/L$ , ali nije bilo statistički značajne razlike ( $p= 0,299$ ) u preživljavanju na dve godine. U grupi bolesnika sa

hemoglobinom preko 115 g/L dvogodišnje preživljavanje je bilo 10,5%, a 5,3% u grupi bolesnika sa hemoglobinom ispod 115 g/L, ali nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,758$ ) u preživljavanju na dve godine. U grupi bolesnika sa trombocitima do  $450 \times 10^9/L$  dvogodišnje preživljavanje je bilo 10,4%, a 5,9% u grupi bolesnika sa trombocitima preko  $450 \times 10^9/l$ , ali nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,878$ ) u preživljavanju na dve godine.

Anemija je kod bolesnika sa karcinomom prisutna u 30-90%, a patofiziološki mehanizmi nastanka anemije su: usled smanjene produkcije funkcionalnih eritrocita, povećane razgradnje eritrocita ili gubitka krvi. Uzrok nastanka anemije je multifaktorijalan, a na razvoj anemije kod bolesnika sa karcinomom mogu uticati prisutni komorbiditeti, bubrežna insuficijencija, hereditarne bolesti, nutritivna deficijencija, kao i starost bolesnika usled smanjene funkcionalne rezerve kostne srži ili kombinacija više faktora (120).

Patofiziološki mehanizam trombocitoze i visokog nivoa fibrinogena kod bolesnika sa karcinomom je izazvan uticajem faktora rasta koje stvara tumor kao što su interleukin-6, interleukin-1 i makrofagno-kolonostimulišući faktor. Tumorske ćelije oslobađaju interleukin-6 koji stimuliše megakariocitopoezu. Prijemčivost trombocita za tumorske ćelije u perifernoj krvi produžava život tumorskim ćelijama i omogućava da se priljube uz zid krvnog suda. Fibrinogen se deponuje oko solidnih tumora i pravi ekstracelularni matriks. Povišen broj trombocita i nivo fibrinogena su značajni prognostički faktori kod bolesnika sa uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom bronha.

*Pedersen i Milman* su potvrdili kraće preživljavanje kod bolesnika sa karcinomom bronha i visokim brojem trombocita (121).

U novijim istraživanjima je veća pažnja posvećena ispitivanju uticaja maligniteta i koagulacije krvi. Stanje hiperkoagulabilnosti je znak agresivnije bolesti, trombociti aktivno podstiču diseminaciju malignih ćelija i stimulišu angiogenezu. Više je studija potvrdilo da povišen broj trombocita korelira sa lošom prognozom kod brojnih solidnih tumora (122).

*Zhang* i saradnici su obradili 12 studija (5384 bolesnika) u meta-analizi čiji su rezultati pokazali da je povišen broj trombocita negativan prognostički faktor za ukupno preživljavanje i HR je bio signifikantan 1,74 (95% confidence interval, 1,39-2,19). Povećan broj trombocita je bio udružen sa odmaklim stadijumom bolesti (OR: 2,65, 95% CI: 1,77-3,97) i pušenjem (OR: 2,70, 95% CI: 1,79-4,08) (122).

U studiji *Sandelin M.* i saradnika na 833 bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha stadijuma I-IV praćene su vrednosti leukocita, hemoglobina i trombocita. Za bolesnike sa hemoglobinom  $<110\text{g/L}$  i  $>110\text{g/L}$  srednje preživljavanje je bilo 11,2 i 14,5 meseci ( $p=0.0032$ ). Za vrednosti leukocita  $>9,0\times 10^9/\text{L}$  i  $<9,0\times 10^9/\text{L}$  srednje preživljavanje je bilo 11,6 i 15,4 meseci ( $p<0.0001$ ). Za vrednosti trombocita  $>350\times 10^9/\text{L}$  i  $<350\times 10^9/\text{L}$  srednje preživljavanje je bilo 11,2 i 14,9 meseci ( $p<0.0001$ ). Prognoza je bila lošija kada je više parametara imalo patološke vrednosti (123).

U analizi *Ferrigno* i saradnika povećane vrednosti i ukupnih leukocita i neutrofila su se pokazale kao negativan prognostički faktor. Srednje preživljavanje od 24 vs 32 nedelje kod povišenog broja leukocita ( $p<0.0001$ ) i 22 vs 32 nedelje za povišene vrednosti neutrofila ( $p<0.0001$ ). U ovoj studiji je potvrđeno da je kod bolesnika sa karcinomom bronha česta, anemija, leukocitoza i trombocitoza (56%, 32%, i 17% bolesnika). Univarijantnom analizom preživljavanja je potvrđeno da povišene vrednosti leukocita i trombocita kao i niska koncentracija hemoglobina značajno utiču na lošiju prognozu. U multivarijantnom modelu samo su se povišene vrednosti leukocita pokazale kao prediktor lošijeg preživljavanja, nezavisno od drugih faktora (124).

Prosečna vrednost LDH u našoj analizi u momentu postavljanja dijagnoze je bila 6,63 (SD=2,99; opseg 2,53-17,3), alkalne fosfataze 3,95 (SD=1,64; opseg 1,82-10,5), AST 0,32 (SD=0,19; opseg 0,12-1,11), ALT 0,34 (SD=0,32; opseg 0,11-1,80), kalijum 4,70 (SD=0,60; opseg 3,00-6,90), natrijum 144 (SD=3,6; opseg 138-150) i bilirubina 9,62 (SD=3,45; opseg 4,60-18,9). Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima parametara biohemijskih analiza na početku studije, u odnosu na grupe bolesnika na osnovu preživljavanja na dve godine. Bolesnici koji su bili živi na 2 godine su imali inicijalno niže vrednosti LDH, alkalne fosfataze, AST i ALT, odnosno više vrednosti K, Na i bilirubina (tabela 36).

Biohemijska testiranja kod bolesnika sa karcinomom su deo minimalnih osnovnih ispitivanja (124).

U retrospektivnoj studiji na 462 bolesnika sa uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom dijagnostikovanih u periodu 2000-2010.godine napravljen je laboratorijski prognostički indeks (LPI) koji uključuje parametre kompletne krvne slike: leukocite, laktat-dehidrogenazu (LDH), albumin, kalcijum, alkalnu fosfatazu (ALP) bazirano na rezultatima Cox regresione analize. Multivarijantnom analizom je potvrđeno da se kao nezavisni prognostički faktori za loše preživljavanje mogu koristiti visok nivo LDH, albumini u serumu  $<3\text{ g/dL}$ , kalcijum u

serumu >10,5 mg/dL, Vrednosti laboratorijskog prognostičkog indeksa su značajan prediktor ukupnog preživljavanja (Hazard Ratio (HR): 1.41; 1.05–1.88,  $p < 0.001$ ) i vremena do progresije (HR: 1.48; 1.14–1.93,  $p < 0.001$ ). Laboratorijski prognostički indeks je jeftin, lako dostupan i nezavistan prognostički faktor za preživljavanje kod bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha koji može biti od koristi u individualnoj odluci i planu tretmana u kombinaciji sa drugim parametrima.

Univarijantnom analizom su se izdvojili sledeći parametri kao značajni za period protekao do progresije : ECOG PS $\geq$ 2 ( $p = 0.002$ ), leukociti $\geq$ 10x10<sup>9</sup>/L ( $p = 0,028$ ), visok nivo LDH ( $p = 0.045$ ), visok nivo alkalne fosfataze ( $p = 0,015$ ), hiperkalcemija ( $p = 0,002$ ), hemoglobin <100 g/L ( $p = 0,039$ ), broj metastaza >2 ( $p < 0,0001$ ), prisustvo pleuralnog izliva ( $p = 0,001$ ), prisustvo metastaza u jetri ( $p < 0,0001$ ), prisustvo metastaza u mozgu ( $p < 0,0001$ ) i metastaza u kostima ( $p < 0,0001$ ), broj ciklusa hemioterapije  $\geq$ 4 ( $p < 0,0001$ ). Multivarijantna analiza je pokazala da visok nivo LDH (HR: 1,36, 1,07–1,73,  $p = 0,011$ ), broj metastaza >2 (HR: 1,76, 1,06–2,94,  $p = 0,003$ ), i broj ciklusa hemioterapije  $\geq$ 4 (HR: 0,25, 0,19–0,32,  $p < 0,0001$ ) predstavljaju nezavisne prognostičke faktore povezane sa vremenom do progresije kod uznapredovalog nemikrocelularnog karcinoma bronha.

Povišene vrednosti LDH u serumu su pokazale povezanost sa kraćim preživljavanjem. LDH je povezan sa intratumorskom hipoksijom, povećava makrofagima izazvanu angiogenezu sposobnost invazije. Povišen nivo LDH je povezan sa rezistencijom tumora na hemioterapiju i radioterapiju. Povišen nivo LDH-5 u tumorskom tkivu je povezan sa ekspresijom angiogenih faktora (VEGF, bFGF, bFGFR) i loš je prognostički faktor (117).

Najčešći komorbiditet po *Charlson* indeksu u našem istraživanju je bila hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) (40,1%), zatim dijabetes melitus (DM) (11,2%), a potom infarkt miokarda, prisustvo prethodno lečenog drugog maligniteta i peptička ulkusna bolest (PUD) po 9,2% , cerebrovaskularni inzult i hronična kardiomiopatija po 2,6%, dok su bolesti vezivnog tkiva i oštećenje funkcije jetre manjeg stepena (bez portne hipertenzije) bili zastupljeni kod 0,7% ispitivanih bolesnika. Bolesnici koji su imali respiratorni komorbiditet su imali dvogodišnje preživljavanje od 7,9%, a bolesnici bez respiratornog komorbiditeta 11,2%, ali razlika nije bila statistički značajna ( $p = 0,692$ ). Bolesnici koji su imali kardiovaskularni komorbiditet su imali dvogodišnje preživljavanje od 12,5%, a bolesnici bez kardiovaskularnog komorbiditeta 6,9% i razlika nije bila statistički značajna ( $p = 0,382$ ). Bolesnici koji su imali gastrointestinalni komorbiditet su imali dvogodišnje preživljavanje od

5,6%, a bolesnici bez gastrointestinalnog komorbiditeta 10,4%, ali razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,816$ )

Prosečna vrednost *Charlson* indeksa je bila 0,90. Bez komorbiditeta po *Charlsonu* je bilo 31,6% bolesnika, sa jednim komorbiditetom 49,3%, sa dva 16,4% i sa tri 2,6%.

Komorbiditet može imati značajan uticaj na tretman bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom na više načina. Bolesnici sa komorbiditetom su većeg rizika za razvijanje toksičnih nuspojava tretmana, tretman može dovesti do pogoršanja postojeće bolesti, komorbiditeti mogu uticati da bolesnik primi manji broj ciklusa hemioterapije. Bolesnici sa vrednostima *Charlson* indeksa ( $CCI \geq 2$ ) češće prekidaju antitumorsku terapiju pre vremena, značajni komorbiditeti mogu ograničiti očekivanu dužinu života, naročito kod bolesnika u ranom stadijumu karcinoma, smanjujući potencijalni benefit u preživljavanju od antitumorskog tretmana (125).

U multivarijantnoj analizi *Hsu C* i saradnika koja je uključila procenu komorbiditeta SCS skalom (*simplified comorbidity score*), pušenje (HR: 1.73, 95% CI: 1.36–2.21), starost  $\geq 80$  (HR: 1,30, 95% CI: 1,01–1,67), i PS  $\geq 2$  (HR: 3,07, 95% CI: 2,37–3,98) su povezani sa kraćim preživljavanjem (114).

U dve randomizovane studije kod bolesnika sa uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom bronha koji su primali hemioterapiju i adjuvantnu hemioterapiju u stadijumu I-II nemikrocelularnog karcinoma bronha visok skor za *Charlson* indeks komorbiditeta je bio povezan sa lošijim preživljavanjem (126, 114).

*Maestu* i saradnici su prikazali da komorbiditeti evaluirani *Charlson* i *Kaplan Feinstein* skalom nisu povezani sa preživljavanjem kod bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha koji su stariji od 70 godina (114).

Prisutni komorbiditeti u našem istraživanju su grupisani po sistemima i najviše je bilo ispitanika sa komorbiditetom kardiovaskularnog sistema (52,6%), zatim respiratornog sistema (41,1%) i gastrointestinalnog sistema (13,8%). Na osnovu navedenih sistema za svakog bolesnika je izračunat ukupan broj komorbiditeta i on iznosi 1,28 po bolesniku. Bez komorbiditeta po sistemima je bilo 21,7% bolesnika, sa jednim komorbiditetom 38,2%, sa dva 30,3% i sa tri 9,9%. Bolesnici koji su imali respiratorni komorbiditet su imali dvogodišnje preživljavanje od 7,9%, a bolesnici bez respiratornog komorbiditeta 11,2%, ali razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,692$ ). Bolesnici bez respiratornih komorbiditeta su imali duže preživljavanje, ali nije bilo statistički značajne razlike u kumulativnom preživljavanju ( $p=$

0,078). Bolesnici koji su imali kardiovaskularni komorbiditet su imali dvogodišnje preživljavanje od 12,5%, a bolesnici bez kardiovaskularnog komorbiditeta 6,9% i razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,382$ ). Bolesnici koji su imali gastrointestinalni komorbiditet su imali dvogodišnje preživljavanje od 9,5%, a bolesnici bez gastrointestinalnog komorbiditeta 9,9%, ali razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,657$ ). Bolesnici sa dijabetesom su imali dvogodišnje preživljavanje od 11,8%, a bez 9,6%, ali razlika nije statistički značajna ( $p=0,676$ ). Bolesnici sa prethodno lečenim malignitetom su imali dvogodišnje preživljavanje 7,1%, a bez 10,1%, ali razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,586$ ).

U velikoj populacionoj studiji *Jorgensen TL* i saradnika na 6325 bolesnika starosti 70 godina i više izučavani su uticaj starosti i komorbiditeta na sprovođenje tretmana kod bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha u svim stadijumima. Srednja starost je bila 74 godine (u opsegu 70-79). Srednja vrednost CCI je bila 2 (sa skorom u opsegu 0-13). Kod 19% bolesnika nije bilo komorbiditeta. Najčešći komorbiditet je bila hronična opstruktivna bolest pluća (52%), potom dijabetes (26%), malignitet drugog primarnog porekla (21%) i periferna vaskularna bolest (20%). Karcinom bronha je često uzrokovan pušenjem cigareta što može dovesti i do drugih bolesti (kardiovaskularne bolesti), te je stoga broj komorbiditeta kod bolesnika sa karcinomom bronha visok. Mortalitet uzrokovan karcinomom treba dopuniti sa mortalitetom prisutnih ne-karcinomskih komorbiditeta. Kada posmatramo starost i komorbiditet zajedno, primećujemo da se kod stariji bolesnika bez komorbiditeta specifični antineoplastični tretman primenjuje u manjoj meri nego kod mlađih bolesnika sa većim komorbiditetima (127).

U studiji *Sazdanić-Velikić D.* koja je pratila 100 bolesnika starijih od 65 godina sa dijagnostikovanim nemikrocelularnim karcinomom u uznapredovalom stadijumu bolesti lečenih hemioterapijom potvrdili smo multivarijantnom analizom da Karnofsky indeks ( $p=0,04$ ), gubitak na telesnoj masi više od 5% ( $p=0,015$ ), stadijum bolesti ( $p=0,004$ ) i broj komorbiditeta ( $p=0,05$ ) značajno utiču na preživljavanje ovih bolesnika (128).

Postoji trend u prilog boljem preživljavanju bolesnika sa manje komorbiditeta (129).

Hronična opstruktivna bolest pluća je četvrti vodeći uzrok smrti u Americi. Povezanost hronične opstruktivne bolesti pluća i karcinoma bronha je zapažena u brojnim studijama i nije u zavisnosti od starosti bolesnika i navike pušenja cigareta. Rizik nastanka karcinoma bronha kod obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća je 2-5 puta veći u poređenju sa pušačima koji ne boluju od hronične opstruktivne bolesti pluća. Osnovu patogeneze nastanka karcinoma pluća predstavlja hronična inflamacija udružena sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća.



Inflamacija dovodi do ponovljenih oštećenja epitela disajnih puteva što je udruženo sa brzim ćelijskim deobama i sledstvenim širenjem grešaka na DNK koje dovode do amplifikacije karcinogenog efekta duvanskog dima. Naročito je povećan rizik nastanka skvamoznog karcinoma bronha. U prilog povezanosti karcinoma bronha i hronične opstruktivne bolesti pluća ide i podatak da se na 6q hromozomu i na 12 hromozomu nalaze lokusi koji određuje rizik za karcinom bronha i koji učestvuje u redukciji plućne funkcije (130).

U našoj studiji najviše bolesnika (47,4%) je bilo normalno uhranjeno (indeks telesne mase (ITM) u opsegu 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>), sa prekomernom masom (ITM u opsegu 25-29,9kg/m<sup>2</sup>) je bilo 33,6% bolesnika, gojaznih bolesnika (ITM>30kg/m<sup>2</sup>) je bilo 14,5%, a pothranjenih (ITM< 18,5kg/m<sup>2</sup>) 4,6%. Nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju bolesnika na dve godine u odnosu na stepen uhranjenosti (p= 0,515).

Retrospektivnom analizom *Kim J* i saradnika na 144 bolesnika starih 70 godina i više u stadijumu IIIb/IV nemikrocelularnog karcinoma bronha utvrđeno je da indeks telesne mase manje od 18,5 kg/m<sup>2</sup> (p = 0.004) predstavlja povećan rizik smrtnosti (131).

Nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju bolesnika na dve godine u odnosu na gubitak na telesnoj masi manje odnosno više od 5% (p= 0,908) Kaplan-Meier analizom kumulativnog preživljavanja bolesnici koji su imali gubitak telesne mase preko 5% su imali lošije preživljavanje, ali nije bilo statistički značajne razlike u kumulativnom preživljavanju (p= 0,703).

Najčešći simptomi na početku bolesti kod naših bolesnika su bili kašalj (73,3%), bol u grudnom košu (43,2%), otežano disanje (38,8%) i gubitak na telesnoj masi više od 5% (38,2%). Bolesnici koji su imali kašalj, otežano disanje, promuklost, bol u grudnom košu, smetnje u gutanju, povišenu temperaturu, odnosno bolove u kostima imali su kraće preživljavanje na dve godine, ali bez statistički značajnih razlika (p> 0,05).

U otkrivanju nezavisnih prediktora preživljavanja na dve godine binarnom multivarijantnom logističkom regresionom analizom po metodu *Backward Stepwise* (dihotomna varijabla živ/umro) smo kao potencijalne prediktore koristili sledeće varijable (kodirane sa da/ne odnosno ima/nema): starost ispod 75 godina, pušačka navika, patohistološki tip karcinoma, stadijum bolesti IV, T4 status tumora, M1b status, prisustvo respiratornog komorbiditeta, otežano disanje, bol u grudima. Kao nezavisni prediktori smrtnog ishoda na 2 godine dobijeni su: T4 status (p= 0,029) i M1b status (p= 0,039). Potom je u daljoj analizi svakom bolesniku izračunat skor kao ukupan broj prediktora koji ima svaki bolesnik. Vrednosti skora su bile: 0

(ispitanik nema ni jedan prediktor) do 2 (bolesnik ima oba prediktora). Najviše bolesnika (58,6%) je imalo po jedan prediktor, oba prediktora je imalo 9,2%, a 32,2% bolesnika nije imalo ni jedan prediktor. Procenat preživljavanja bolesnika na 2 godine u celoj grupi je bio 9,9%. U grupi bolesnika sa skorom 0 preživljavanje na 2 godine je bilo 20,4%, sa skorom 1 je bilo 5,6%, a sa skorom 2 ni jedan bolesnik nije doživeo 2 godine. Preživljavanje na 2 godine se statistički značajno razlikuje ( $p=0,009$ ) u odnosu na dobijeni skor. Procenat preživljavanja bolesnika na godinu dana u celoj grupi je bio 37,5%. U grupi bolesnika sa skorom 0 preživljavanje na godinu dana je bilo 51,0%, sa skorom 1 je bilo 36,0%, a sa skorom 2 ni jedan bolesnik nije doživeo godina dana.

Multivarijantnom analizom kumulativnog preživljavanja (Cox regresiona analiza) su dobijeni nezavisni prediktori kumulativnog preživljavanja bolesnika starih 65 i više godina obolelih od nemikrocelularnog karcinoma bronha u uznapredovalom stadijumu, lečenih hemioterapijom na bazi platine. Kao nezavisni prediktori preživljavanja su dobijeni : M1b status bolesti ( $p<0,001$ ), T4 status tumora ( $p=0,001$ ), bol u grudima ( $p=0,031$ ) i otežano disanje ( $p=0,032$ ). Bolesnici sa M1b statusom bolesti imaju 2,613 puta kraće preživljavanje od bolesnika sa statusom M0 ili M1a. Bolesnici sa T4 statusom tumora imaju 1,910 puta kraće preživljavanje od bolesnika sa T statusom manjim od T4. Bolesnici sa bolom u grudima imaju 1,491 puta kraće preživljavanje od bolesnika bez bola u grudima. Bolesnici sa otežanim disanjem imaju 1,574 puta kraće preživljavanje od bolesnika bez otežanog disanja. Potom je svakom bolesniku izračunat Cox skor kao ukupan broj nezavisnih prediktora kumulativnog preživljavanja koji ima svaki bolesnik. Vrednosti Cox skora su se kretale od vrednosti 0 (bolesnik nema ni jedan prediktor) do 4 (bolesnik ima sva četiri prediktora). Najviše bolesnika (36,8%) je imalo jedan prediktor, po dva prediktora je imalo 34,2%, tri i više prediktora je imalo 17,8% bolesnika, a bez prediktora je bilo 11,2% bolesnika. Dobijeni Cox skor statistički značajno ( $p<0,001$ , Mantel-Cox) grupiše bolesnike prema kumulativnom preživljavanju.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Bolesnici sa tumorom veličine 6 cm i više imaju kraće preživljavanje u odnosu na bolesnike sa tumorom manjim od 6 cm.
2. Bolesnici sa T4 statusom imaju kraće preživljavanje u odnosu na ostale bolesnike.
3. Bolesnici sa M1b statusom imaju kraće preživljavanje u odnosu na ostale bolesnike.
4. Samo tri bolesnika je imalo ECOG performans status 0, a svi ostali su imali ECOG PS 1, tako da nije bilo moguće ispitati povezanost preživljavanja i performans statusa bolesnika.
5. Prisustvo više komorbiditeta utiče na kraće preživljavanje.
6. Bolesnici kod kojih je u laboratorijskim parametrima na početku tretmana prisutna anemija i povišene vrednosti LDH imaju kraće preživljavanje, ali statistički nesignifikantno.
7. Bolesnici stariji od 75 godina imaju duže preživljavanje nego bolesnici mlađi od 75 godina.
8. Bolesnici sa gubitkom na telesnoj masi većim od 5% u periodu 6 meseci pre postavljanja dijagnoze bolesti imaju kraće preživljavanje, ali statistički nesignifikantno.
9. Kreirana su dva matematička modela (jedan za preživljavanje na 2 godine i drugi za kumulativno dvogodišnje preživljavanje) za stratifikaciju gerijatrijskih bolesnika sa uznapređovalim stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha lečenih hemioterapijom na bazi platine u odnosu na dvogodišnje preživljavanje.

## 7. PRILOZI

### Prilog 1. TNM klasifikacija karcinoma bronha (sedma revizija):

<b>Primarni tumor-T</b>	
Tx	Primarni tumor se ne može proceniti, tumor potvrđen citološki pregledom sputuma ili bronholavata, ali bez radiološke potvrde i bez endoskopski viđenog tumora.
T0	Bez potvrde primarnog tumora
Tis	Karcinom in situ
T1	Tumor $\leq 3$ cm u najvećem dijametri, okružen plućnim parenhimom ili visceralnom pleurom, bez bronhoskopskog dokaza o invaziji proksimalno od bronha.
T1a	Tumor $\leq 2$ cm u najvećem dijametri.
T1b	Tumor $> 2$ cm i $\leq 3$ cm u najvećem dijametri.
T2	Tumor $> 3$ cm u najvećem dijametri ili tumor koji zahvata glavni bronh, $\geq 2$ cm distalno od karine ili tumor koji zahvata visceralnu pleuru ili tumor koji je udružen sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom koji se proteže u hilarnu regiju, ali koji ne zahvata čitavo plućno krilo.
T2a	Tumor $> 3$ cm i $\leq 5$ cm u najvećem dijametri.
T2b	Tumor $> 5$ cm i $\leq 7$ cm u najvećem dijametri.
T3	Tumor $> 7$ cm u najvećem dijametri ili tumor koji direktno zahvata sledeće strukture: grudni zid (uključujući superior sulcus tumor), dijafragmu, n.frenicus, medijastinalnu pleura, parijetalni perikard, tumor u glavnom bronhu na $< 2$ cm distalno od

	karine ali bez njenog zahvatanja, ili tumor udružen sa atelektazom i opstruktivnim pneumonitisom celog plućnog krila, odvojeni tumorski nodusi u istom režnju.
T4	Tumor bilo koje veličine koji zahvata sledeće strukture: medijastinum, srce, velike krvne sudove, traheju, n.reccurens, ezofagus, tela kičmenih pršljenova, karinu, ili tumor sa odvojenim tumorskim nodusima u drugom režnju ipsilateralnog plućnog krila.
<b>Regionalni limfni čvorovi- N</b>	
Nx	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu proceniti.
N0	Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima.
N1	Metastaze u ipsilateralnim peribronhijalnim i/ili ipsilateralnim hilarnim limfnim čvorovima, i intrapulmonalni nodusi koji su zahvaćeni direktnim širenjem primarnog tumora.
N2	Metastaze u ipsilateralnim medijastinalnim i/ili subkarinalnim limfnim čvorovima.
N3	Metastaze u kontralateralnim medijastinalnim, kontralateralnim hilarnim, ipsilateralnim ili kontralateralnim skalenskim ili supraklavikularnim hilarnim limfnim čvorovima.
<b>Udaljene metastaze -M</b>	
Mx	Udaljene metastaze se ne mogu proceniti.
M0	Bez udaljenih metastaza.

M1	Prisustvo udaljenih metastaza.
M1a	Odvojeni tumorski nodus(i) u kontralateralnom plućnom krilu ili tumor sa pleuralnim nodusima ili maligni pleuralni i/ili perikardni izliv.
M1b	Udaljene metastaze.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small-Cell Lung Cancer. Version 5.2015.

(132)

**Prilog 2.**

Stadijumi nemikrocelularnog karcinoma bronha (NSCLC) prema TNM klasifikaciji:

<b>Stadijum NSCLC</b>	<b>TNM</b>
<b>0</b>	TisN0M0
<b>IA</b>	T1aN0M0 T1bN0M0
<b>IB</b>	T2aN0M0
<b>IIA</b>	T2bN0M0, T1aN1M0 T1bN1M0, T2aN1M0
<b>IIB</b>	T2bN1M0, T3N0M0
<b>IIIA</b>	T1aN2M0, T1bN2M0, T2aN2M0, T2bN2M0, T3N1M0, T3N2M0, T4N0M0, T4N1M0
<b>IIIB</b>	T1aN3M0, T1bN3M0, T2aN3M0, T2bN3M0, T3N3M0, T4N2M0, T4N3M0
<b>IV</b>	Bilo koji T, bilo koji N, M1a Bilo koji T, bilo koji N, M1b

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small-Cell Lung Cancer. Version 5.2015.

(132)

## 8. SKRAĆENICE:

AATS- (American Association of Thoracic Surgery)- Američko udruženje torakalnih hirurga

ACTH- adrenokortikotropni hormon

ADL- (activities of daily living)-aktivnosti dnevnog života

AFI- autofluorescentna videobronhoskopija

AJCC- (American Joint Committee on Cancer)- Američki zajednički komitet za karcinom

ALK- (Anaplastic Lymphoma Kinase) kinaza anaplastičnog limfoma

ALT- alanin-aminotransferaza

ASCO- (American Society of Clinical Oncology)-Američko društvo kliničkih onkologa

AST- aspartat-aminotransferaza

ATS- (American Thoracic Society) Američko torakalno udruženje

BMI - (body mass index) indeks telesne mase

CCI- (Charlson comorbidity index)- Čarlson-ov indeks komorbiditeta

CIRS- (Cumulative Illness Rating Scale-CIRS), kumulativna skala bolesti

CGA- (Comprehensiv Geriatric Assesment)- sveobuhvatna gerijatrijska procena

CRP- reaktivni protein C

DNK- dezoksiribonukleinska kiselina

EBUS-TBNA- endobronhijalnim ultrazvukom navođena transbronhijalna iglena aspiracija

ECOG- (Eastern Cooperative Oncology Group) Istočna kooperativna onkološka grupa

EGFR – (Epidermal Growth factor Receptor) receptor epidermalnog faktora rasta

ERS- (European Respiratory Society) Evropsko respiratorno udruženje

ESMO- (European Society for Medical Oncology) Evropsko udruženje za medicinsku onkologiju

EUS-FNA- transezofagealnim ultrazvukom navođena iglena aspiracija

HER2- (Human epidermal growth factor receptor 2) humani epidermalni faktor rasta 2

HOBP- hronična opstruktivna bolest pluća

IASLC- ( International Association for the Study of Lung Cancer) Internacionalna asocijacija za proučavanje karcinoma pluća)

IADL- (instrumental activities of daily living)- instrumentalne aktivnosti dnevnog života

IGF-1- ( Insulin like growth factor 1) insulinu sličan faktor rasta 1



IL-6- interleukin 6

IMP- (International Mesothelioma Panel) Internacionalni panel za mezoteliom

ITMGI- (International Thymic Malignancy Interest Group) Internacionalna grupa za malignitetete timusa

KRAS- Kirsten RAS (Rat sarcoma)

LDH- laktat-dehidrogenaza

MAI- (Medication Appropriateness index) indeks adekvatne primene leka

MET- (Mesenchymal-epithelial transition factor) mezenhimno-epitelni tranzicioni faktor

MKB- međunarodna klasifikacija bolesti

MR- magnetna rezonanca

mRNK- informaciona ribonukleinska kiselina

mTOR- mammalian target of rapamycin

NBI (Narrow band imaging) videobronhoskopija uskog snopa svetlosti

NCCN- (National Comprehensive Cancer Network) Nacionalna sveobuhvatna mreža karcinoma

NSCLC- (Non-small cell lung cancer) nemikrocelularni karcinom bronha

PACE- (Perioperative assessment of cancer in elderly)-perioperativna procena starijih bolesnika sa karcinomom

PET/CT- pozitron-emisiona tomografija-kompjuterizovana tomografija

RNK- ribonukleinska kiselina

SBRT- (Stereotactic Body Radioterapy) stereotaktična radioterapija

SCS- (Simplified comorbidity score) pojednostavljen skor komorbiditeta

SEER- (Surveillance, Epidemiology and End-Results) preživljavanje, epidemiologija i kranji rezultati

SIOG- (International Society of Geriatric Oncology)- Internacionalno društvo za gerijatrijsku onkologiju

TK- (tyrosine kinase) tirozin kinaza

TNM- tumor, nodus, metastaza

UICC- (Union for International Cancer Control)-Internacionalna unija za kontrolu karcinoma

VATS- videoasistirana torakoskopija

VEGF- (vascular endothelial growth factor)- vaskularni endotelni faktor rasta

WHO- (World Health Organisation) Svetska zdravstvena organizacija

## 9. LITERATURA:

1. Fillit H, Rockwood K, Woodhouse K. Introduction: Aging, Frailty and Geriatric Medicine. In: Fillit H, Rockwood K, Woodhouse K, editors. *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Clinical Gerontology*, Saunders Elsevier Incorporation; 2010:1-2.
2. Petruševski AB. Srpski lekari-književnici 19.veka.Vojnosanitetski Pregled, 2012; 69(8): 730–734
3. João Pedro de Magalhães. What is Aging?, Basic Definitions in Gerontology, Available from:  
[http://www.senescence.info/aging\\_definition.html#Basic\\_Definitions\\_in\\_Gerontology](http://www.senescence.info/aging_definition.html#Basic_Definitions_in_Gerontology). updated 2013.
4. Davidović M, Milošević D. Erceg P. Starost i starenje. In Davidović M, Milošević D, editors *Medicinska gerontologija*, 2007:13-19.
5. Čanak G. Biologija starenja. In: Vukadinov J, editor. *Gerijatrija za studente medicine*. Medicinski fakultet Novi Sad 2008:13-23.
6. World Health Organisation. Definition of an older or elderly person. Available from: [www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en](http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en). 2015.updated.
7. Bernardes de Jesus B, Blasco M. Telomerase at the intersection of cancer and aging. *Trends Genet.* 2013, 29(9):513-520.
8. Are Telomeres The Key To Aging and Cancer? University of Utah Health Sciences, 2016. Available from: <http://learn.genetics.utah.edu/content/chromosomes/telomeres>.
9. Shamas M. Telomeres, lifestyle, cancer and aging. *Current opinion Clin Nutr Metab Care.* 2011; 14(1):28-34.
10. Bernardes de Jesus B, Blasco M. Telomerase at the intersection of cancer and aging. *Trends Genet.* 2013, 29(9):513-520.
11. Sazdanić-Velikić D. Preživljavanje gerijatrijskih bolesnika sa karcinomom bronha u zavisnosti od načina lečenja. Magistarska teza. Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, 2009.

12. Tinoco G, Thein M, Ershler W. Biological Aspects of Aging, In Bellizzi H, Gosney M, editors. *Cancer and Aging Research and Practice*, Wiley Blackwell; 2012:13- 33.
13. Population Division, DESA, United Nations: *World population Ageing: 1950-2050*. Available from: <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/>. Last updated : 2013.
14. Department of Economic and Social Affairs Population Division. *World Population Ageing 2015*. United Nations, New York, 2015.
15. WHO Ageing and health. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs404/en>.
16. United States, Administration on Aging, Administration for Community Living. *Profile of Older Americans (2013)*. [http://www.aoa.gov/Aging\\_Statistics/Profile/2013/docs/2013](http://www.aoa.gov/Aging_Statistics/Profile/2013/docs/2013).
17. Population Division, DESA, United Nations: *World population Ageing: 1950-2050*. Available from: <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050>. Last updated : 2013.
18. World Health Organisation. *World Report on Ageing and Health*. Health in older age, 2015: pg.43-89. Available from: [www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/](http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/).
19. Population Division, DESA, United Nations: *World population Ageing: 1950-2050*. Available from: <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/> Last updated : 2013.
20. Eurostat Statistics and Explained, *Population structure and ageing*. Available from: [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics.explained/index.php/Population\\_structure\\_and\\_ageing](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics.explained/index.php/Population_structure_and_ageing). Last updated, 7.dec.2015.
21. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". *Republika Srbija Odabrani zdravstveni pokazatelji za 2012.godinu*. Beograd 2013.
22. Cruz M, Bruera E. Approach to the older patient with cancer. *BMC Medicine*. 2013; 11:218.
23. Owusu S, Berger N. Comprehensive geriatric assessment in the older cancer patient: coming of age in clinical cancer care. *Clinical Practice*. 2014; 11(6):749-762.

24. Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, et al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2007;25:5570-7.
25. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2011. Registar za rak u centralnoj Srbiji. Izveštaj br.13. Beograd 2013. Available from: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/rakUCentralnojSrbiji2011.pdf>.
26. Cancer Research UK, Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/incidence/age#heading-Zero>. Last updated 09.nov.2015.
27. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.11[Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. accessed on January 2016.
28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Smoking Cessation. Version 2.2015. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/smoking.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/smoking.pdf).
29. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma pluća. Epidemiološka situacija raka pluća. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2011:9.
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small-Cell Lung Cancer. Version 1.2016. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf).
31. Tumours of the lung, WHO classification of tumours of the lung In Travis D, Brambilla E, Burke A, Marx A, Nicholson A.(editors).WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. International Agency for Research on Cancer 2015:10.
32. Bolnički registar karcinoma bronha, Institut zas plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici.
33. Tan W. Non-Small Cell Lung cancer Clinical Presentation. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/279960-clinical>. Last updated 15.dec.2015.
34. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the Diagnosis of Lung Cancer: Diagnosis and management of Lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (3<sup>rd</sup> Edition). *Chest* 2013; pg.42-165.

35. Evison M, Crosbie P, Martin J, Bishop P, et al. EBUS-TBNA in Elderly Patients with Lung Cancer: Safety and Performance outcomes. *Journal of Thoracic Oncology*, 2014; 9(3):370-376.
36. Pallis A, Gridelli C, Wedding U, Faivre-Finn C, Jaklitsche M, Luciani A, O'Brien M. Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Annals of oncology* 2014; 00:1-13
37. Perin B. Nemikrocelularni karcinom bronha. Novi Sad: Medicinski fakultet, 1999:49-101.
38. Cooper W, Lam D, O'Tule S, Minna J. Molecular biology of lung cancer. *Journal of Thoracic Diseases*. 2013; 5(55):479-490.
39. Pendharkar D, Ausekar B, Gupta S. Molecular Biology of Lung Cancer. *Indian Journal of Surgical Oncology*. 2013; 4(2):120-124.
40. Eberhard DA, Giaccone G, Johnson BE. Biomarkers of response to epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small cell lung cancer working group:standardization for use in the clinical setting. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26:983-994.
41. Montagut C, Settleman J. Targeting the RAF-MEK/ERK pathway in cancer therapy. *Cancer Lett* 2009; 283:125-34.
42. Brose MS, Volpe P, Feldman M, et al. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. *Cancer Res* 2002;62:6997-700
43. 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.
44. Lalić N. Beta estrogen receptor kao prognostički faktor u adenokarcinomu pluća. Doktorska disertacija; Medicinski Fakultet, Novi Sad 2014:49-50.
45. Cappuzzo F, Marchetti A, Skokan M, et al. Increased MET gene copy number negatively affects survival of surgically resected non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol* 2009; 27:1667-74.
46. Carnero A, Blanco-Aparicio C, Renner O, et al. The PTEN/PI3K/AKT signalling pathway in cancer, therapeutic implications. *Curr Cancer Drug Targets* 2008;8:187-98.
47. Alessi DR, Sakamoto K, Bayascas JR. LKB1-dependent signaling pathways. *Annu Rev Biochem* 2006;75:137-63.
48. Matsumoto S, Iwakawa R, Takahashi K, et al. Prevalence and specificity of LKB1 genetic alterations in lung cancers. *Oncogene* 2007;26:5911-8.

49. Ji H, Ramsey MR, Hayes DN. et al. LKB1 modulates lung cancer differentiation and metastasis. *Nature* 2007; 448:807-10.
50. 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.
51. 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.
52. Glubb DM, Cerri E, Giese A, Zhang W, Mirza O, Thompson EE. Novel Functional Germline Variants in the VEGF Receptor 2 Gene and Their Effect on Gene Expression and Microvessel Density in Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(16):5257-67.
53. Alevizakos M, Kaltsas S, Syrigos K. The VEGF pathway in lung cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2013;72:1169-1181.
54. Nana-Sinkam S, Powell C. *Molecular Biology of Lung Cancer*. *Chest*. 2013;143(5):30-39.
55. Landi D, Barale R, Gemignani F, Landi S. Prediction of the biological effect of polymorphisms within microRNA binding sites. *Methods Molec Biology*. 2011; 676:197-210.
56. Saito M, Schetter AJ, Mollerup S et al. The association of microRNA expression with prognosis and progression in early-stage, non-small cell lung adenocarcinoma: a retrospective analysis of three cohorts. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(7):1875-1882.
57. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung cancer. *Chest* 1997; 111:1710-17.  
  
Goldstraw P. The 7<sup>th</sup> edition of TNM in lung cancer: what now? *J Thorac Oncol*.2009; 4(6):671-3.
58. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:990-1003.
59. Eberhardt W, Mitchell AM, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:1515-22.
60. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt E, Nicholson A, Groome P, Mitchell A, Bolejack V. The IASLC Lung Cancer Staging

- Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 2016; 11(1): 39-51.
61. Goldstraw P. IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology. IASLC. Denver. Colorado. 2009.
62. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Older Adult oncology v.2.2015. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/senior.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/senior.pdf).
63. Kendis S, Wildiers H. SIOG Practice Guideline. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) in oncological patients. Available online: [http://siog.org/files/public/cga\\_practice\\_guideline\\_wildier](http://siog.org/files/public/cga_practice_guideline_wildier). . updated Jul 2011.
64. Wieland D, Hirth W. Comprehensive Geriatric Assessment. Available from : [http://www.medscape.com/viewarticle/465308\\_3](http://www.medscape.com/viewarticle/465308_3).
65. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Collocao G, Rostoft S, Overacash J, Wildiers H, Steer C, Kimmick G, Kanessvaran R, Luciani A, Terret C, Hurria A, Kenis C, Audisio R, Extermann M. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Annals of Oncology* 26: 288–300, 2015
66. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Older Adult oncology v.2.2015. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/senior.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/senior.pdf).
67. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status. Available from : <http://www.ecog.org>. 2015.updated.
68. Christensen B. Karnofsky Performance Status Scale. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/2172510-overview>. Last updated 09.dec.2014.
69. Pal SK, Hurria A. Impact of age, sex and comorbidity on cancer therapy and diseases progression. *J Clin Oncol*. 2010; 28:4086-4093.
70. Centers for Disease Control and Prevention: Healthy Aging: Helping People to Live Long and Productive Lives and Enjoy a Good Quality of Life. Available from: <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/6114>. last updated 2011.
71. Hurria A, Levit L, Dale W, et al. Improving the Evidence Base for Treating Older Adults With Cancer: American Society of Clinical Oncology Statement *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33:3826-3833.

72. Yancik R, Ganz PA, Varricchio CG, et al. Perspectives on comorbidity and cancer in older patients: approaches to expand the knowledge base. *J Clin Oncol* 2001;19:1147-51. [[PubMed](#)]
73. Wang s, Wong M, Hamilton N, Ben Davoren J, Jahan T, Walter L. Impact of Age and Comorbidity on Non–Small-Cell Lung Cancer Treatment in Older Veterans. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(13): 1447-1455.
74. Jorgensen TL, Hallas J, Friis S, Herrstedt J. Comorbidity in elderly cancer patients in relation to overall and cancer-specific mortality. *British Journal of Cancer* 2012; 106: 1353 – 1360.
75. Hsu C, Chen J, Chen K, Shih J, Yang C, Yu C, Yang P. Advanced non-small cell lung cancer in the elderly: the impact of age and comorbidities on treatment modalities and patient prognosis. *Journal of Geriatric Oncology*.2015;6:38-45.
76. American Geriatric Society Beer's Criteria Update Expert P.American Geriatric Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 2015; 63:2227-2246.
77. Lichtman S. Polypharmacy: Geriatric Oncology Evaluation Should Become Mainstream. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33 (13): 1422-1423.
78. Prithviraj GK, Koroukian S, Margevicius S, Berger NA, Bagai R, Owusu C. Patient characteristics associated with polypharmacy and inappropriate prescribing of medications among older adults with cancer. *Journal of Geriatric Oncology*. 2012; 3(3): 228–237..
79. Owusu C, Berger N. Comprehensive geriatric assessment in the older cancer patient: coming of age in clinical cancer care. *Clinical Practice*. 2014; 11(6), 749–762.
80. Mitrović M.Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly. In *Acta Clinica Chalanges in treatment of older patients with hematological malignancies*. 2016;16(1):54-58.
81. Sattar S, Alibhai S, Wildiers H, Puts M.How to Implement a Geriatric Assessment in Your Clinical Practice. *The Oncologist* 2014;19:1056–1068
82. Dawe D, Ellis M. The treatment of metastatic non-small cell lung cancer in the elderly:an evidence based approach. *Frontiers in oncology*. 2014; 4:1-7.
83. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S,et.al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an updates of SIOG recommandations dagger.*Ann Oncology* 2015; 26: 288-300.



84. Wildiers H, Kenis C. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) for older oncological patients: Why and how? *Journal of Geriatric Oncology* 2012;3:174–176
85. Exterman M. Evaluation of the Senior Cancer Patient: Comprehensive Geriatric Assessment and Screening Tools for the Elderly. In Schrijvers D, Aapro M, Zakotnik et al. Editors *Handbook of cancer in the senior patient*. European Society for Medical Oncology 2010; 13-21.
86. Meoni G, Cecere F, Lucherini E, Costanzo F. Medical treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: A review of the role of chemotherapy and targeted agents. *Journal of Geriatric Oncology*. 2013, 4:282-290.
87. Cruz M, Bruera E. Approach to the older patient with cancer. *BMC Medicine*. 2013; **11**:218
88. Luciani A, Dottorini L, Battisti N, Bertuzzi C, Caldiera S, Floriani I, Zonato S, Ferrari D, Foa P. Screening elderly cancer patients for disabilities: evaluation of study of osteoporotic fractures (SOF) index and comprehensive geriatric assessment (CGA). *Annals of Oncology* 2013; 24: 469–474.
89. Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby P, Young J. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Annals of Oncology* 2015;26: 1091–1101.
90. Kumar Pal S, Katheria V, Hurria A. Evaluating the Older Patient with Cancer: Understanding Frailty and the Geriatric Assessment *Cancer J Clin* 2010;60:120–132.
91. Korc-Grodzicki B, Downey RJ, Shahrokni A et al. Surgical consideration in older adults with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32:2647-2653.
92. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study*. *Oncologist* (2001) **6**(1):4–7.
93. Quoix E. Advanced non-small cell lung cancer in elderly patients. *Breathe*. 2012; 1(9):26-34.
94. Frasci G, Lorusso V, Panza N, Comella P, Nicoletta G, Bianco A, et al. Gemcitabine plus vinorelbine yields better survival outcome in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) phase III trial. *Lung Cancer*, 2001;34(4):65–9..

95. Davidoff A, Tang M, Seal B, Edelman M. Chemotherapy and Survival Benefit in Elderly Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer, *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28:2191-2197.
96. Quoix E, Zalcman G, Oster J-P, Westeel V, Pichon E, Lavole A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* (2011) **378** (9796):1079–88. doi:10.1016/S0140-6736(11)60780-0
97. Vergnenegre A, Corre R, Lena H, Caer H. Management of elderly patients. *Translational lung cancer Research* 2013; 2(3).
98. Weiss GJ, Langer C, Rosell R, Hanna N, Shepherd F, Einhorn LH, et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* (2006) 24(27):4405–11.
99. Sečen N, Sazdanić-Velikić D, Bursać D, Tepavac A. Chemotherapy treated elderly non-small cell lung cancer patient.. *Journal of Geriatric Oncology*. 2011, 2:
100. Exterman M, Boler I, Reich RR et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age patients (CRASH) score. *Cancer* 2012; 118: 3377-3386.
101. Casas F, Kepka L, Perin B et al. Radiochemotherapy in the elderly with lung cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2009; 9:1405-1411.
102. Smith GL, Smith BD. Radiation treatment in older patients: a framework for clinical decision making. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 2669-2678.
103. Dawe D, Ellis M. The treatment of metastatic non-small cell lung cancer in the elderly: an evidence based approach. *Frontiers in oncology*. 2014; 4:1-7.
104. Gridelli C, Balducci L, Ciardello F, et al. Treatment of Elderly patients With Non-Small Cell Lung Cancer: Results of an International Expert Panel Meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology. *Clinical Lung cancer*. 2015; 16(5):325-333.
105. Blanco R, Maestu I, de la Torre M, Cassinello A, Nunez I. A review of the management of elderly patients with non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2015; 26:451-463.

106. Gajra A. Management of Advanced Lung Cancer in the Elderly: A Reason to Rejoice or a Cause for Concern?. Ther ASCO Post. Available from: <http://www.ascopost.com/issues/february-25-2016/management-of-advanced-lung-cancer-in-the-elderly-a-reason-to-rejoice-or-a-cause-for-concern>. Last updated feb.2016.
107. Vergnenegre A, Corre R, Lena H, Caer H. Management of elderly patients. Translational lung cancer Research 2013; 2(3).
108. Meoni G, Cecere F, Lucherini E, Di Costanzo F Medical treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: A review of the role of chemotherapy and targeted agents. Journal of Geriatric Oncology. 2013;4:282-290.
109. Blanco R, Maestu I, De la Torre M, Cassinelo A, Nunez I. A review of the management of elderly patients with non-small-cell lung cancer. Annals of Oncology. 2015;26:451-463.
110. Quoix E, Westeel V, Zalcmann G, Milleron B. Chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2011;74: 364-368.
111. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.11[Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. accessed on January 2016.
112. Kristjansson K, Wyller TB. Introduction. In Handbook of Cancer in the Senior Patient. Schrijvers D, Aapro M, Zakotnik B, Audsio R, Halteren H, Hurria A. editors 2010. European Society for medical Oncology.
113. Koyi H, Hillerdal G, Andersson O et al. Chemotherapy Treatment of Elderly Patients ( $\geq 70$  Years) with Non-Small Cell Lung Cancer: A Seven Year Retrospective Study of Real Life Clinical Practice at Karolinska University Hospital, Sweden. Lung Cancer International. 2015; 25:1-6.
114. Hsu C, Chen J, Chen K, Shih J, Yang J. Advanced non-small cell lung cancer in the elderly: The impact of age and comorbidities on treatment modalities and patient prognosis. Journal of Geriatric Oncology. 2015; 6: 38-45.
115. Perin B, Potić M, Zarić B, Stojšić V, Čarapić V, Lalić N, Stojanović G, Potić Z. Changing pattern of lung cancer. J Thorac Dis 2012;4(S1).

116. Burns MD, Anderson MC, Gray N. Do changes in cigarette design influence the rise in adenocarcinoma of the lung? *Cancer Causes Control*. 2011; 22:13-22
117. Ulas A, Turkoz FP, Silay K, Tokluoglu S, Avci N, Oksuzoglu B, et al. (2014) A Laboratory Prognostic Index Model for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS ONE* 9(12): e114471. doi:10.1371/journal.pone.0114471
118. Hirsch FR, Spreatico A, Novello S, Wood MD, Simms L, et al. (2008) The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: a literature review. *J Thorac Oncol* 3:1468–81
119. Morgensztern D, Waqar S, Gao F, Trinkaus K, Govindan R, Prognostic Significance of Tumor Size in Patients with Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Survey from 1998 to 2003. *Journal of Thoracic Oncology*. 2012; 7(10): 1479-1484
120. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Cancer and chemotherapy induced anemia. v.2.2016. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/anemia.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anemia.pdf).
121. Kim K, Park T, Lee J, Lee S, Yim J, Yoo C, Kim Y, Koo S, et al Prognostic Significance of Initial Platelet Counts and Fibrinogen Level in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *The Journal of Korean Medical Science*. 2014 Apr;29(4):507-511.
122. Zhang X, Ran Y. Prognostic role of elevated platelet count in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(4):5379-5387.
123. Sandelin M, Holgersson G, Janson C, Ekman S, Bergqvist M. The prognostic value of anemia, thrombocytosis and leukocytosis at time of diagnosis in patients with non-small cell lung cancer. *European respiratory journal*, 2011; 38(55).
124. D. Ferrigno, G. Buccheri. Hematologic counts and clinical correlates in 1201 newly diagnosed lung cancer patients. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2003; 59(3):193-8.
125. Wang s, Wong M, Hamilton N, Davoren B, Jahan T, Walter L. Impact of Age and Comorbidity on Non–Small-Cell Lung Cancer Treatment in Older Veterans *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(13): 1447-1455

126. Asmis TR, Ding K, Seymour L, Shepherd FA, Leighl NB, Winton TL, et al. Age and comorbidity as independent prognostic factors in the treatment of non small-cell lung cancer: a review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials in Group trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(1):54–59 .
127. Jorgensen TL, Hallas J, Herrstedt J. Comorbidity in elderly cancer patients in relation to overall and cancer-specific mortality *British Journal of Cancer* (2012) 106, 1353 – 1360
128. Sazdanić-Velikić D, Sečen N, Bursać D, Tepavac A. Some prognostic factors in elderly non-small cell lung cancer patients. *Journal of Geriatric Oncology.* 2011; 2: 75-76.
129. Maestu I, Munozb J, Aldaravi L, Esquerdod g, Yubero A, Torregrosaf MD, Romero R. Assessment of functional status, symptoms and comorbidity in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with gemcitabine and vinorelbine *Clin Transl Oncol* (2007) 9:99-105.
130. Raviv S, Hawkins K, DeCamp M, Kalhan R. Lung Cancer in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2011; 183( 9): 1138-1146.
131. Kim J, Ryu M, Ryu Y, Lee J, Shim , Kim Y , Chang Y. Outcome of active anti-cancer treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: A single center experience *Thoracic Cancer* 5 (2014) 133–138.
132. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small-Cell Lung Cancer. Version 5.2015.