



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET  
KLINIČKA MEDICINA

**EFIKASNOST LEČENJA BOLESNIKA U IIIA  
STADIJUMU NEMIKROCELULARNOG  
KARCINOMA BRONHA OPERISANIH NAKON  
NEOADJUVANTNE TERAPIJE**

Kandidat: sci med dr Nevena Đukić

Mentor: Prof. dr Stanić Jelena  
Prof. dr Eri Živka

Novi Sad, 2016. godine

**UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Nevena Đukić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. Dr sci. med Živka Eri, redovan profesor Prof. Dr sci. med Jelena Stanić, redovan profesor
Naslov rada: NR	Efikasnost lečenja bolesnika u IIIA stadijumu nemikrocelularnog karcinoma bronha operisanih nakon neoadjuvantne terapije
Jezik publikacije: JP	Srpski/latinica

Jezik izvoda: JI	Srpski / engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2016,
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad.
Fizički opis rada: FO	9 poglavlja, 113 stranica, 35 grafikona, 39 tabela, 2 slike, 104 reference, 1 prilog
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Interna medicina/Patologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	neoadjuvantna terapija; nemikrocelularni karcinom pluća; neoplazme pluća; stadijum neoplazmi; torakalne hirurške metode; prognoza
UDK	616.23-006.6-089.168:615.38
Čuva se: ČU	Biblioteka, Medicinski fakultet Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena:	

VN	
Izvod:  IZ	<p>Karcinom bronha najčešći uzrok smrti među malignim bolestima u Svetu. U XX veku je registrovan značajan porast kako incidence, tako i mortaliteta karcinoma bronha u većini zemalja. Medijana preživljavanja u svim stadijumima bolesti se značajno poboljšala poslednjih godina XX veka, ali nedovoljno u odnosu na očekivano. U najvećem broju slučajeva, bolest se otkriva u uznapredovalom stadijumu, kada je radikalno hirurško lečenje kao optimalan vid lečenja nemoguće. Neoadjuvantna terapija kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim karcinomom pluća i zahvaćenim N2 limfnim čvorovima jedan je od modusa multimodalnog lečenja bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomima pluća (NSCLC) u cilju poboljšanja ishoda njihovog lečenja. Ovakav pristup podrazumeva prevođenje pacijenta iz višeg u niži stadijum bolesti - „downstaging”. Na taj način pacijent postaje potencijalno resektabilan u smislu daljeg hirurškog lečenja koji bi mogao da obezbedi sveukupni onkološki benefit. Osnovni ciljevi ove doktorske disertacije su bili: procena odgovora na neoadjuvantnu terapiju kod bolesnika sa IIIA stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha u odnosu na T faktor i N faktor, procena TNM klasifikacije pre i posle primenjene neoadjuvantne terapije kod bolesnika sa IIIA stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha, određivanje stepena tumorske regresije patohistološkom analizom hirurškog resekata nemikrocelularnog karcinoma bronha operisanih bolesnika nakon primenjene neoadjuvantne terapije, kao prognostički faktor za period bez bolesti i ukupnog preživljavanja i određivanje stepena regresije tumora u maligno izmenjenim limfnim čvorovima nakon</p>

primenjene neoadjuvantne terapije kod bolesnika sa IIIA stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha, kao prognostički faktor za period bez bolesti i ukupnog preživljavanja. Rezultati su pokazali da neoadjuvantna terapija prema RECIST kriterijumima dovodi značajnog smanjenja veličine tumora, T faktora, kao i do značajnog *downstaging*“-a nodalnog statusa, N faktora, u terapiji bolesnika sa IIIA stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha. Neoadjuvantna terapija prema RECIST kriterijumima dovodi značajnog smanjenja kliničkog stadijuma bolesti, u terapiji bolesnika sa IIIA stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha. Nakon primenjene neoadjuvantne terapije nema značajne razlike u T faktoru koji je određen radiološki prema RECIST kriterijumima (ycT) i patohitološki (ypT) na hirurškom materijalu. Nakon primenjene neoadjuvantne terapije prisutna je značajna razlika u N faktoru koji je određen radiološki prema RECIST kriterijumima (ycN) i patohitološki (ypN) na hirurškom materijalu. Nakon primenjene neoadjuvantne terapije prisutna je značajna razlika u kliničkom stadijumu bolesti koji je određen radiološki prema RECIST kriterijumima (yc) i patohitološki (yp) na hirurškom materijalu. Gradusi tumorske regresije su usko povezani sa procentom očuvanog tumorskog tkiva. Step en tumorske regresije u resektu primarnog tumora nije u korelaciji sa ukupnim preživljavanjem i procenom perioda bez bolesti kod pacijenata sa IIIA stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha.

Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	12.02.2015.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	

**University of Novi Sad**  
**Faculty of Medicine**  
**ACIMSI**  
**Key word documentation**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D. Thesis, Medical faculty
Author: AU	Nevena Đukić
Mentor: MN	Prof. Živka Eri, MD. PhD. Prof. Jelena Stanić, MD, PhD.
Title: TI	The effectiveness of treatment for patients in the stage IIIA nonsmall cell lung cancer who were operated after neoadjuvant therapy
Language of text: LT	Serbian (latin)
Language of abstract:	eng. / srp.

LA	
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2016
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Medical Faculty of Novi Sad, 3, Hajduk Veljko St., 21000 Novi Sad.
Physical description: PD	Ph.D Thesis contents: chapters: 9; pages: 113; pictures 22; graphs: 35; tables: 39; references 104
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Internal medicine/Pathology
Subject, Key words SKW	Neoadjuvant Therapy; Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; Lung Neoplasms; Neoplasm Staging; Thoracic Surgical Procedures; Prognosis
UC	616.23-006.6-089.168:615.38
Holding data: HD	The Library of the Medical Faculty of Novi Sad
Note: N	



<p>Abstract:</p> <p>AB</p>	<p>Lung cancer is the most common cause of death among malignant diseases in the world. In the twentieth century was a significant increase in both incidence and mortality of lung cancer in most countries. Median survival in all stages of the disease has improved significantly in recent years of the twentieth century, but not as we expected. In most cases, the disease is detected at an advanced stage, when the radical surgical treatment is considered impossible. Neoadjuvant therapy, in patients with locally advanced carcinoma of the lung, and with affected the lymph nodes N2, is one of the modes of multimodal treatment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in order to improve the outcome of their treatment. This involves translating the patient from a higher to a lower stage of the disease - "downstaging". In this way the patient is considered for further surgical treatment that could provide him overall oncology benefit. Main objectives of this PhD dissertation are: evaluation of response to neoadjuvant therapy in stage IIIA NSCLC patients in relation to T factor and N factor; evaluation of TNM classification before and after use of neoadjuvant therapy in stage IIIA NSCLC patients; determination of degree of tumor regression with pathohistologic analysis of resection specimen of NSCLC obtained from patients after application of neoadjuvant therapy, as a prognostic factor for disease-free period and overall survival rate; and determination of degree of tumor regression in malignant lymph nodes after application of neoadjuvant therapy in stage IIIA NSCLC patients, as a prognostic factor for disease-free period and overall survival rate. Results have shown that neoadjuvant therapy according to RECIST criteria leads to significant reduction of tumor</p>

	<p>size, T factors, as well as significant downstaging of nodal status, N factor, in treatment of stage IIIA NSCLC patients. Furthermore, neoadjuvant therapy according to RECIST criteria leads to significant reduction of clinical stage of the disease in treatment of stage IIIA NSCLC patients. However, after neoadjuvant therapy is applied there is no significant difference in T factor determined radiologically according to RECIST criteria (ycT) and by pathohistologic analysis (ypT) of resected specimen. Neoadjuvant therapy leads to significant difference in N factor which is determined radiologically according to RECIST criteria (ycN) and by pathohistologic analysis (ypN) of resection specimen. After neoadjuvant therapy is applied there is significant difference in clinical stage of the disease determined radiologically according to RECIST criteria (yc) and by pathohistologic analysis (yp) of resection specimen. Tumor regression grading is closely linked to the percentage of preserved tumor tissue. Degree of tumor regression in surgical resection of primary tumor does not correlate to the overall survival rate and estimation of disease-free period in stage IIIA NSCLC patients.</p>
<p>Accepted on Senate on: AS</p>	<p>12.02.2015</p>
<p>Defended: DE</p>	
<p>Thesis Defend Board: DB</p>	<p>president: member: member:</p>

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.0.Karcinom bronha.....	1
1.1. Epidemiologija karcinoma bronha .....	1
1.2. Etiologija karcinoma bronha .....	5
1.3. Celularna i molekularna biologija karcinoma bronha.....	12
1.4. Histološka klasifikacija karcinoma bronha.....	17
1.5. Klinička slika karcinoma bronha .....	20
1.6. Dijagnostičke metode za određivanje stadijuma karcinoma bronha.....	26
1.7. TNM klasifikacija.....	31
1.8. Terapija karcinoma bronha .....	38
1.9 Terapija IIIA nemikrocelularnog karcinoma bronha u IIIA stadijumu.....	39
1.9.1 Patohistološka slika regresije karcinoma bronha.....	46
<b>2. CILJ I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA</b> .....	48
<b>3. MATERIJAL I METODE</b> .....	49
3.2 Osnovne statističke metode obrade podataka .....	51
<b>4.REZULTATI</b> .....	52
4.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika .....	52
4.2.Prikaz ispitanika prema kliničkom stadijumu bolesti c/ycTNM.....	55
4.3.Prikaz bolesnika prema kliničkom stadijumu bolesti ycTNM nakon neoadjuvantne terapije i patološkom stadijumu bolesti ypTNM u hirurškom materijalu.....	61
4.4 Prikaz ispitanika prema kliničkom stadijumu cTNM pre neoadjuvantne terapije i patološkog stadijuma nakon neoadjuvantne terapije.....	65
4.5 Prikaz rezultata dobijenih patohistološkom analizom plućnog resekata nakon operativnog lečenja.....	67
<b>5. DISKUSIJA</b> .....	88
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	99
<b>7. PRILOZI</b> . .....	100
<b>8. LITERATURA</b> .....	102
<b>9. SKRAĆENICE</b> .....	112

## 1. UVOD

### Karcinom bronha

#### 1.1 Epidemiologija karcinoma bronha

Tumor, neoplazma ili novotvorina označava skup promjenjenih ćelija koje pokazuju nepravilan, progresivan i invazivan rast. Tumorske bolesti imaju ozbiljnu prognozu, a neke su opasne po život te su danas aktualna tema zbog traženja novih načina izlječenja. Reč "tumor" na latinskom jeziku označava oteklinu koja je nastala povećanjem tkiva ili organa zbog bujanja ćelija ili otoka (edema) tkiva zbog zadržavanja tečnosti ili krvarenja unutar tkiva. Danas se taj pojam najviše koristi kao oznaka za neoplaziju.

Karcinom u ovom trenutku je na prvom mestu po mortalitetu, uzrokujući više smrtnih slučajeva od svih koronarnih bolesti i moždanih udara zajedno, prema Svetskoj Zdravstvenoj Organizaciji (SZO). On je na prvom mestu po mortalitetu u dobro razvijenim zemljama i drugi po mortalitetu u zemljama u razvoju. Uprkos, kontinuiranim globalnim demografskim i epidemiološkim tranzicijama, svesni smo naglog porasta obolelih od karcinoma u poslednjih nekoliko decenija, praktično u loše i srednje razvijenim državama godišnje se očekuje preko 20 miliona novobolelih. Ukoliko pogledamo najnovije podatke *GLOBOCAN 2012*, ukupno na svetskom nivou je registrovano 14,1 miliona novoobolelih od karcinoma i 8,2 smrtnih slučajeva u 2012. godini.

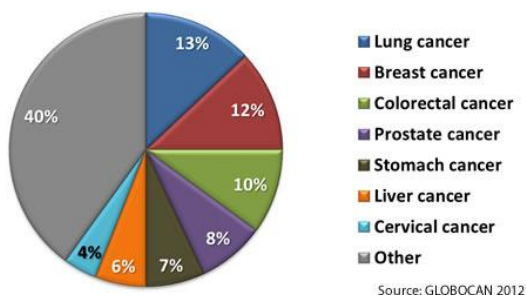
Najčešće dijagnostikovani su karcinom bronha (1,82 miliona), dojke (1,67 miliona), kolorektalni karcinom (1,36 miliona); najčešći uzrok smrti je karcinom bronha (1,6 miliona), potom sledi karcinom jetre (745.000) i na trećem mestu je karcinom želudca (723.000) (1).

Karcinom bronha je više decenija među najčešćim u svetu: sa 660.000 novo otkrivenih, a davne 1980. godine izjednačio se po broju sa novoobolelim od karcinoma želuca. U 2012. godini registrovano je 1,8 miliona novoobolelih od karcinoma bronha, od toga 58% su otkriveni u loše razvijenim zemljama. Smatra se najčešći karcinom kod muškaraca u svetu (1,2 miliona, 16,7% od ukupnog broja), sa najvećim brojem obolelih u centralnoj i istočnoj Evropi (53,5 na 100.000 stanovnika) i u Istočnoj Aziji (50,4 na 100.000 stanovnika). Najniža stopa obolelih je u srednjoj i zapadnoj Africi (2,0 i 1,7 na 100.000 stanovnika) (tabela 1.). Kod žena, incidenca obolelih je opšte gledano manja, ali najviše obolelih ima u područjima gde je

konzumacija cigareta veća. Najveća incidenca je u severnoj Americi (33,8) i severnoj Evropi (23,7) u poređenju sa veoma niskom incidencom u zapadnoj i srednjoj Africi (1,1 i 0,8 retrospektivno). Mesto interesovanja je svakako istočna Azija, jer je pušenje cigareta veoma retko u ovoj populaciji. Karcinom bronha je najčešći uzrok smrti u svetu odgovoran za smrt svakog petog obolelog od karcinoma (1,59 miliona, 19,4% ukupno).

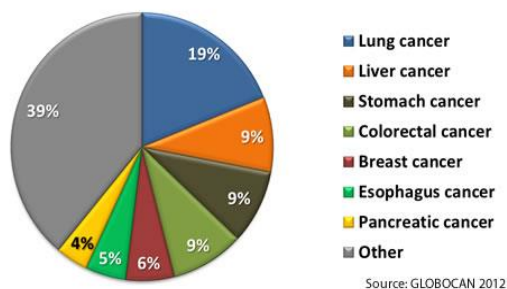
A)

**Most Common Cancers Worldwide in 2012**



B)

**Most Common Causes of Cancer Death Worldwide in 2012**



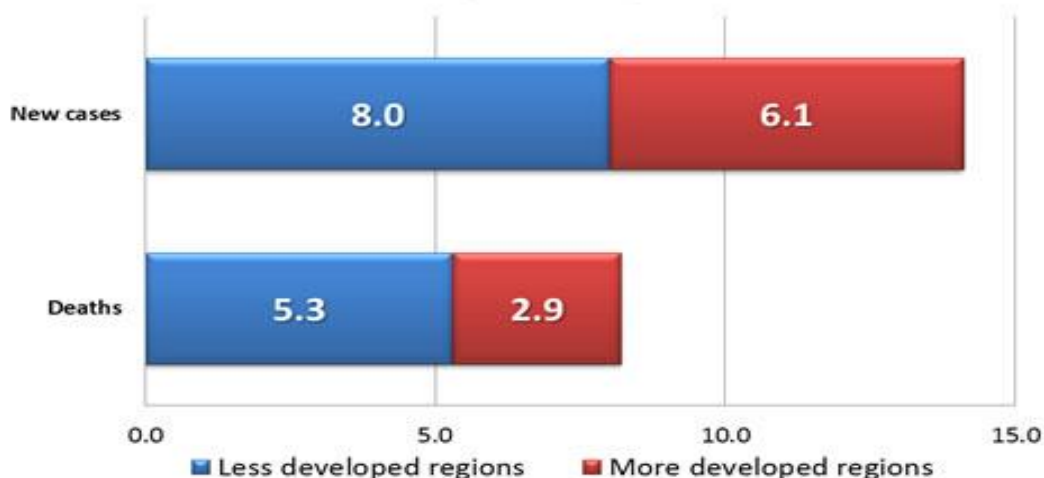
Grafikon 1.

A) Incidenca i moratlitet karcinoma u Svetu. B) Morbiditet obolelih od karcinoma u svetu.

U 2012. godini najčešća maligna bolest je karcinom pluća (13% svih dijagnostikovanih, 1,8 miliona obolelih), na drugom mestu karcinom dojke (12% od svih dijagnostikovanih, 1,7 miliona obolelih), kolorektalni karcinom je na trećem mestu (1,4 miliona obolelih), na četvrtom mestu je karcinom prostate (1,1milion obolelih), na petom karcinom želuca (952.000 obolelih), na šestom mestu je karcinom jetre (782.000 obolelih) i na sedmom mestu je karcinom grlića materice sa 4% od svih dijagnostikovanih karcinoma ili 528.000 obolelih (Grafikon 1B)(1). Do 2025. godine očekuje se 19,3 miliona novootkrivenih slučajeva karcinoma bronha po godini. Prema izveštajima Globocan 2012, 8 miliona novih slučajeva se dijagnostikuje na godišnjem nivou, od toga 5,3 miliona ljudi umre od ove bolesti, dok se za 15,6 miliona ljudi predviđa petogodišnje preživljavanje.

## Number of Cancer Cases and Deaths Worldwide in 2012

(in millions)



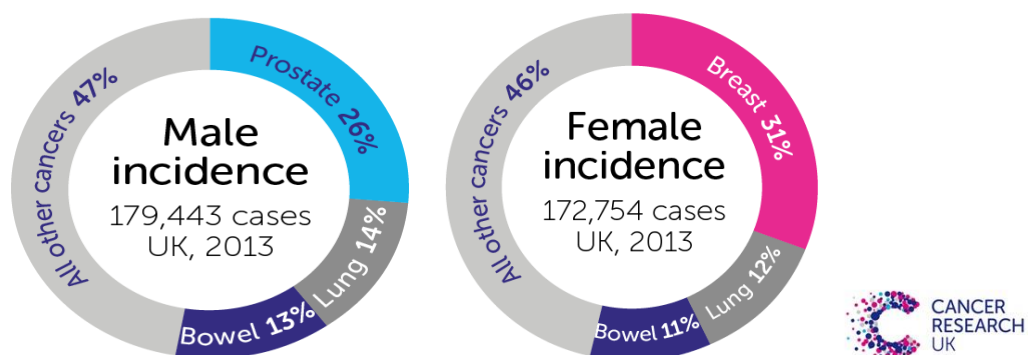
Source: GLOBOCAN 2012

Grafikon 2. Ukupan broj umrlih i novoobolelih od malignih bolesti u svetu u 2012. godini.

Prema podacima zdravstveno-statističkog godišnjaka Republike Srbije, muškarci su u odnosu na maligne bolesti najčešće obolevali od karcinoma bronha, a potom debelog creva i prostate, dok je kod žena najučestalija maligna bolest bila karcinom dojke, potom karcinom debelog creva, a na trećem mestu karcinom bronha, što se uklapa sa svetskim podacima. Standardizovana stopa incidence karcinoma bronha na 100.000 stanovnika u 2014.g. je u centralnoj Srbiji za muškarce iznosila 61,4 a za žene 18,8.

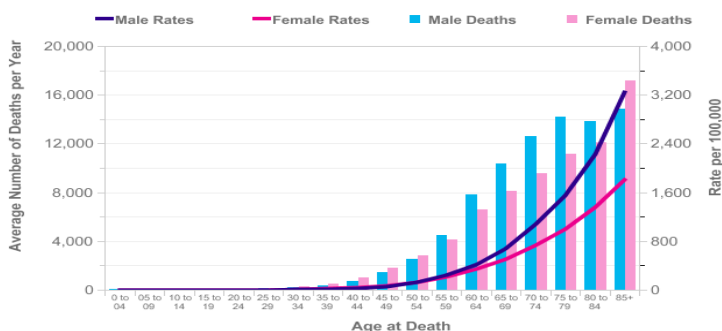
Prema istraživanjima u 2013. godini karcinom prostate je najčešći malignitet kod muškog pola u Ujedinjenom Kraljevstvu (UK), (26%). Drugi po redu je karcinom bronha sa oko 14% obolelih od malignih bolesti, na trećem mestu je kolorektalni karcinom sa oko 13% obolelih. Karcinom prostate, bronha i debelog creva zajedno čine više od polovine 53% obolelih od malignih bolesti u UK.

Karcinom dojki je najčešća maligna bolest kod žena u UK, sa oko jednom trećinom obolelih (31%), na drugom mestu je karcinom bronha sa oko 12% i na trećem karcinom debelog creva sa oko 11%. Karcinom dojki, bronha i debelog creva predstavljaju oko 54% svih novootkrivenih karcinoma u žena u UK. Treba napomenuti da se karcinom pankreasa nalazi među prvih deset karcinoma među ženskim polom dok to nije slučaj kod muškog pola Grafikon 4. (5).



Grafikon 3. Najčešći tipovi malignih bolesti prema polu u Velikoj Britaniji. 2013.godina.

Karcinom bronha je tesno povezan sa starosnim uzrastom, sa najvišim stopama incidence u starijih muškaraca i žena. U Velikoj Britaniji je od 2010. do 2012.godine u proseku trećina svih novootkrivenih slučajeva dijagnostikovana u osoba sa 65 godina ili više. Uzrasno-specifična stopa incidence karcinoma bronha strmo raste od 40-e godine života, sa najvišim vrednostima u starosnoj dobi od 80 do 84 godine. Stope incidence su slične i kod muškaraca i kod žena u njihovim 40-im godinama, ali posle toga, stope u muškaraca postaju više u odnosu na stope u žena i sa porastom starosne dobi, ova razlika se povećava. Uzrasno-specifična stopa incidence karcinoma bronha strmo raste od starosnog doba od oko 50 do 54 godine i u muškaraca i u žena, najviše vrednosti kod muškaraca u dobi preko 85 godina, a kod žena u dobi od 80 do 84 godine. Odnos između muškaraca i žena raste sa godinama, od 11:10 u starosnoj dobi od 50 do 54 godine do 22:10 u starosnoj dobi preko 85 godina Grafikon 5 (5).



Grafikon 4. Prosečan broj smrtnih ishoda uzrokovanih karcinomom bronha godišnje i starosnospecifična stopa mortaliteta u Velikoj Britaniji, 2010.-2012.godine

Opšte posmatrano globalno opterećenje obolelih od karcinoma bronha je u stalnom porastu zbog starenja i rasta svetske populacije, ali i porasta usvojenih navika i ponašanja koje direktno dovode do pojave karcinoma bronha, kao što je pušenje u zemljama u razvoju.

## 1.2. Etiologija karcinoma bronha

Wiliam Osler je davne 1912. godine, u knjizi koja je predstavljala sam početak naučnog istraživanja karcinoma bronha, naveo da su primarni karcinomi pluća izuzetno retki, ali nažalost danas je karcinom bronha najčešći uzrok smrti u svetu.

U poslednjih 100 godina, patogeneza karcinoma pluća je brojnim naučnim istraživanjima unapredila naša saznanja. Otkriveni su brojni novi karcinogeni iz okoline i indentifikovani su određeni lokusi gena. Otkrivanje genetskih promena na molekularnom i celularnom nivou doprinele u boljem razumevanju same patogeneze karcinoma bronha u poslednjih 25 godina, ali još uvek sam proces progresije normalnog epitela bronha u neoplastični nije razjašnjen, ograničavajući nas u ranoj detekciji karcinoma bronha i promeni terapije.

Pre nekoliko vekova, prvi uzrok nastanka karcinoma bronha je otkriven. Nemački lekari Harting i Hesse su 1879. godine opisali vezu između obolelih od karcinoma bronha i rudara koji su radili u rudniku Schneeberg, Nemačka (2). Posle izvesnog vremena, početkom dvadesetok veka, su otkrivene velike količine gasa radona u rudnicima i potvrđena je veza između izloženosti radioaktivnom gasu radonu i karcinogeneze pluća. Duvan je bio u upotrebi mnogo duže, pre nego što se pojavila epidemija karcinoma bronha. Tome je doprinela i sama industrijalizacija i popularizacija duvana među stanovništvom. Prvi put je duvan osumnjičen kao jedan od uzroka nastanka karcinoma bronha 1920. godine kada su lekari registrovali sve veći broj obolelih od ove tada retke bolesti, i zaključili da su svi bili pušači. Muller je, među prvima, 1940. godine objavio kontrolnu studiju, u kojoj je implicirao da pušenje duvana uzrokuje karcinom pluća. Na žalost ova studija je prošla neopažena, jer su lekarska društva bila rastrojena zbog strašnih događanja vezana za II Svetski rat (3). Nakon II Svetskog rata objavljeno je nekoliko studija koje su utvrdile direktnu povezanost između karcinom pluća i korišćenja duvana. Nedavna prospektivna studija *Lung Health Study*, opisala je i utvrdila u kojoj meri konzumiranje duvana može doprineti nastanku karcinoma bronha (4).



1943. godine Nemački konzilijum lekara zvanično je prihvatio činjenicu da izloženost azbestu doprinosi nastanku karcinoma bronha. Potom Doll 1955. godine objavljuje manuskript u kojem demonstrira visoku povezanost izloženosti azbestu i nastanku karcinoma bronha. Slično kao i sa korišćenjem duvana, prošlo je nekoliko decenija da bi se postavili standardi u korišćenju azbesta u cilju zaštite opšte populacije. Opisani još mnogi teški metali i hemijske supstance koje doprinose nastanu karcinoma bronha.

Takođe utvrđeno kod ovaca da poseban oblik retrovirusa može doprineti nastanku, tada klasifikovanog kao bronhioloalveolarni karcinomom bronha, međutim ova veza nije pronađena među ljudima. Postoje nedavna saznanja da kod nepušača humani papiloma virus može doprineti nastanku karcinoma bronha.

Brojna istraživanja pokazuju porast karcinoma bronha kod žena nepušača Azijtkinja. Trenutno se vrše ispitivanja u utvrđivanju etiološkog činioca koji je doprineo ovom porastu, kako na standardnom tako i na molekularnom nivou.

### *Pušenje*

Povezanost pušenja i nastanka karcinoma bronha je utvrđena još pre više od 60 godina. Pušenje, kao nezavisni etiološki faktor daleko je najčešći uzrok karcinoma bronha, pri čemu se smatra da je oko 80 do 90% smrtnih ishoda uzrokovanih karcinomom bronha u SAD-u i drugim zemljama gde je pušenje uobičajno, upravo uzrokovano pušenjem. Duvanski dim sadrži veliki broj poznatih karcinogena uključujući benzopirene, policiklične aromatične ugljovodonike i cigareta-specifične nitrozamine. Većina ovih materija ispoljava svoje genotoksične efekte formirajući komplekse sa DNK (dezoksiribonukleinskom kiselinom) i reaktivne kiseonične radikale koji dovode do mutacije u genima kao što su K-ras i p53. Isto tako, cigareta-specifični nitrozamini mogu aktivirati nikotinske receptore acetil-holina, a u određenoj meri i betaadrenergične receptore, te na taj način podstaći ćelijsku proliferaciju. Dokazano je i da nikotin može indukovati progresiju ćelijskog ciklusa i angiogenezu kod karcinoma bronha (6,7,8).

Procenjeno je da je u Velikoj Britaniji u 2010.g. 86% karcinoma bronha (oko 346.00 slučajeva) uzrokovano pušenjem. Aktivno pušenje se smatra uzročnikom karcinoma bronha u oko 83% (oko 33.600) od ovih slučajeva, dok je pasivno pušenje uzrokovalo u oko 3% (oko 1000) slučajeva karcinoma bronha. Ukupni Populaciono svojstven rizik (population attributable risk – PAR) za pušenje je viši u muškaraca (87%) nego u žena (84%), što se ogleda u većoj prevalenci pušenja među muškarcima u prošlosti (9). Procenjuje se da u svetu

danas ima više od bilion pušača što predstavlja jednu četvrtinu svih odraslih osoba. Prevalenca pušenja je viša u muškaraca nego u žena u većini zemalja. U mnogim zemljama u razvoju, konzumacija cigareta se značajno povećala u oba pola i to kako zbog samog porasta populacije, tako i zbog pojačanog marketinga cigareta posebno u populaciji mladih. U većini evropskih zemalja beleži se porast prevalence pušenja među muškarcima, ali i među ženama. Pušači imaju oko 15 puta veći rizik da umru od karcinoma bronha u odnosu na osobe koje nikada nisu pušile. Takođe je utvrđeno da pušači sa dužim pušačkim stažom i većom količinom popušenih cigareta imaju povećan rizik da obole od karcinoma bronha, s tim da ovaj rizik više zavisi od dužine pušačkog staža. Smatra se da je pušenje 20 cigareta dnevno tokom 40 godina opasnije nego pušenje 40 cigareta dnevno tokom 20 godina. Ustanovljena je jaka povezanost cigareta u odnosu na određene histološke tipove karcinoma bronha sa jakom povezanošću između mikrocelularnog karcinoma i skvamoznog karcinoma bronha u odnosu na ostale tipove (10-12).

Prestanak pušenja ima značajno povoljan efekat na zdravlje uključujući i očekivanu dužinu života, čak i kod osoba koje su dugogodišnji pušači ili kod osoba koje su prestale da puše u starijoj životnoj dobi. Prestanak pušenja u srednjoj životnoj dobi smanjuje rizik od nastanka karcinoma bronha. U literaturi se navode podaci da čak i prestanak pušenja nakon što je postavljena dijagnoza karcinoma bronha može biti od koristi (11-15).

Pasivno pušenje takođe uzrokuje karcinom bronha. Utvrđeno je da je 2010.g. u Velikoj Britaniji pasivno pušenje, kod kuće ili na poslu, uzrokovalo oko 15% karcinoma bronha u nepušača. Meta analize su pokazale da izlaganje pasivnom pušenju kod nepušača povećava rizik za oboljevanje od karcinoma bronha za oko jednu četvrtinu. Osobe sa veoma intenzivnim izlaganjem pasivnom pušenju na radnom mestu su udvostručile rizik za nastanak karcinoma bronha (17). Za sada se i dalje ispituje da li je izlaganje pasivnom pušenju u detinjstvu povezano sa povećanim rizikom za nastanak karcinoma bronha u adultnoj dobi. Studija EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) je utvrdila da postoji 4 puta veći rizik od nastanka karcinoma bronha u adultnoj dobi kod osoba koje su u detinjstvu bile intenzivno izložene pasivnom pušenju. Studije koje su usledile nakon EPIC istraživanja potvrdile su da ekspozicija pasivnom pušenju u detinjstvu povećava rizik od karcinoma bronha za 47-125% (8,9).

### *Radon*

Radon je prirodni radioaktivni gas za koji je utvrđeno da je humani karcinogen i koji se svrstava u grupu uzročnika karcinoma bronha. Povezanost između radona i karcinoma bronha je po prvi put zapažena u rudnicima uranijuma u kojima je utvrđen visok nivo ekspozicije radonu. Radon se takođe može nakupljati u visokim količinama i u stambenim zgradama, mada u značajno manjoj koncentraciji u odnosu na rudnike uranijuma. Procenjuje se da je oko 1400 karcinoma bronha u Velikoj Britaniji u 2010.g. uzrokovano radonom u kućnim uslovima. Međutim, većina ovih slučajeva (oko 87%) je uzrokovana kombinacijom izlaganja radonu i pušenja. Utvrđeno je da je izlaganje radonu u koncentraciji od 100 Bq/m<sup>3</sup> povezano sa povećanjem rizika za nastanak karcinoma bronha za 16%. Ima se utisak da izlaganje radonu nema uticaj na rizik od nastanka karcinoma bronha u odnosu na pušače i nepušače. Međutim, s obzirom da je rizik kod pušača od nastanka karcinoma bronha već povišen, smatra se da pušači izloženi radonu imaju veći rizik za nastanak karcinoma bronha u odnosu na nepušače izložene radonu (18,19).

### *Industrijski i profesionalni karcinogeni*

Među najznačajnije industrijske karcinogene se ubrajaju azbest, kvarc i isparavanja dizela. Azbestna prašina je jedan od najopasnijih kancerogenih materija. Uočeno je da građevinski radnici, kao i radnici na brodogradilištima imaju povećavan rizik za nastanak mezotelioma i karcinom pluća. Ekološkim studijama utvrđeno je da pojava mezotelioma direktno zavisi od upotrebe azbesta u opštoj populaciji. Utvrđeno je da izlaganje azbestu povećava rizik smrtnog ishoda od karcinoma bronha za 77%. Podaci ukazuju da je izlaganje azbestu dovelo do bar 8% smrtnih ishoda uzrokovanih karcinomom bronha u Velikoj Britaniji. Kako pušač ima oko 15 puta veći rizik od smrtnog ishoda uzrokovanog karcinomom bronha u odnosu na nepušača, tako pušač koji je izložen i dejstvu azbesta ima između 19 i 26 puta veći rizik od smrtnog ishoda uzrokovanog karcinomom bronha u odnosu na nepušača koji je izložen azbestu (18). U Poljskoj, kao i u mnogim drugim zemljama, azbest je klasifikovan kao karcinogeni agens. Posledica ove činjenice je da je 1997. godine uveden zakon koji zabranjuje uvoz, proizvodnju i prodaju azbesta, kao i bilo kojih materijala koji sadrže azbest. Azbest dovodi do teških oboljenja koja utiču i na radnu sposobnost, jer su promene do kojih dovode u organizmu nepovratne. Patološke promene do kojih dovodi azbest

u organizmu nazivaju se azbestoza. Potrebno je da prođe oko 10-20 godina od izlaganja azbestu da bi se ispoljili prvi simptomi bolesti, dok je za mezoteliom pleure minimalna dužina perioda do ispoljavanja prvih simptoma 10 godina, obično kreće se od 20 do 40 godina. Ovi podaci upućuju na činjenicu da pušenje i izlaganje azbestu imaju sinergističko delovanje na razvoj karcinoma bronha. I dalje ostaje pitanje da li azbest deluje kao direktni kancerogen ili preko indirektnih mehanizama kao što su hronična inflamacija koja pokreće razvoj karcinoma (19). Kvarc se najviše koristi u industriji pravljenja stakla. Smatra se da kvarc (silicijumska prašina) uzrokujući silikozu, može indirektno dovesti do razvoja karcinoma bronha. Osobe sa silikozom imaju dvostruko veći rizik za nastanak karcinoma bronha, ali se izlaganje silicijumskoj prašini u odsustvu silikoze ne dovodi u vezu sa rizikom za nastanak karcinoma bronha (20). Povezanost isparavanja dizela i karcinoma bronha je ustanovljena kod radnika koji su u velikoj meri izloženi ovom karcinogenu, kao što su rudari koji imaju oko 3 puta veći rizik da obole od karcinoma bronha. Meta analize su utvrdile da profesionalni vozači sa radnim stažom od bar 10 godina imaju povećan rizik za nastanak karcinoma bronha za 19% (21).

### *Aerozagadenje*

Aerozagadenje kojem smo izloženi u spoljašnjoj sredini može povećati rizik za nastanak karcinoma bronha. Oksidi azota u izduvnim gasovima nakon sagorevanja fosilnih goriva, policiklični aromatični ugljovodonici i metali kao što su arsen, nikel i hrom su najčešće spominjani u literaturi kao karcinogeni. Takođe je utvrđeno da i zagađenje unutar domova može povećati rizik od nastanka karcinoma bronha. Meta analize su utvrdile da upotreba uglja za kuvanje ili grejanje udvostručuje rizik za nastanak karcinoma bronha (22). U razvijenim zemljama, identifikovana su dva zagađivača iz unutrašnje okoline koja značajno povećavaju rizik od nastanka karcinoma bronha kod nepušača, a to su pasivno pušenje i radon. Sprovedena je kohortna studija u Norveškoj koja je obuhvatila 114 378 ispitanika u periodu od 1985-1997 godine, ispitanici su bili izloženi aerozagadenju i to crnom dimu, azot dioksidu, sulfurd dioksidu i česticama  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  (PM<sub>2.5</sub>). Utvrđeno je da nepušači koji su izloženi crnom dimu i izduvnim gasovima imaju povećan rizik za karcinom bronha (23).

### *Porodična predispozicija*

Smatra se da karcinom bronha nije genetska bolest, iako su brojne studije zasnovane na molekularnom-genetskom ispitivanju utvrdile prisustvo brojnih genetskih promena. Meta analize su utvrdile da je pozitivna porodična istorija u smislu postojanja karcinoma bronha kod rođaka prvog kolena povezana sa dvostruko većim rizikom za nastanak karcinoma bronha, nezavisno od pušenja i drugih relevantnih faktora. Meta analiza koja je obuhvatila 41 objavljenu kontrolisanu studiju je utvrdila da je pozitivna porodična istorija karcinoma bronha povezana sa 1,7 puta većim rizikom za oboljevanje. Utvrđena je pozitivna porodična anamneza kod nepušača obolelih od nemikrocelularnog karcinoma bronha, a čini se da postoji određena veza u porodicama u kojima je pozitivan EGFR-mutirani tumor. Potrebna su dalja istraživanja porodica sa EGFR-mutiranim nemikrocelularnim karcinomom bronha, radi uvida u patogenezu ove vrste tumora (24).

#### *Ishrana i fizička aktivnost*

Najviše ispitani faktori ishrane su oni za koje se upravo i smatra da imaju određenu ulogu u prevenciji, a to su: voće, povrće i određeni antioksidantni mikronutritijenti koji se često nalaze u voću i povrću. Postoje dokazi da povećana konzumacija povrća ima obrnut proporcionalni odnos u poređenju sa rizikom od karcinoma bronha. Slični dokazi, ali ne tako ubedljivi, postoje i za voće. Voće i povrće u velikoj meri sadrže antioksidativne mikronutritijente kao što su karotenoidi. Upravo studije sprovedene u cilju određivanja uloge karotenoida u riziku nastanka karcinoma bronha su dovele do kontroverznih rezultata. Dok su neke studije pokazale pozitivan efekat karotenoida na rizik od karcinoma bronha, druge randomizovane kontrolisane studije su pokazale da je konzumacija visokih doza beta-karotena povezana sa povećanim rizikom od nastanka karcinoma bronha u pušača. Jedna od meta analiza je ukazala na činjenicu da konzumacija alkohola kod nepušača i bivših pušača nije povezana sa rizikom za nastanak karcinoma bronha. Međutim, rezultati nekih drugih meta analiza su sugerisali da je povećano konzumiranje alkohola povezano sa povećanim rizikom od karcinoma bronha, s tim da ovaj rezultat u studiji koja je analizirala konzumaciju alkohola u nepušača nije potvrđen. Za sada nema čvrstih dokaza da način ishrane utiče na rizik za nastanak karcinoma bronha.

U većini sprovedenih studija veći stepen fizičke aktivnosti je povezan sa 20 do 40% redukcijom rizika za nastanak karcinoma bronha. Međutim, ovi efekti su više izraženi u pušača nego u nepušača. Ukoliko postoji povezanost između fizičke aktivnosti i karcinoma bronha, izgleda da je u cilju održavanja benefita neophodno intenzivno fizičko vežbanje u

odnosu na uobičajnu dnevnu aktivnost. U nekim meta analizama je utvrđeno i da je umeren ili visok nivo rekreativne fizičke aktivnosti povezan sa nižim rizikom za razvoj karcinoma bronha (25,26).

#### *Socioekonomski status*

Ljudi sa lošijim socioekonomskim statusom (SES), opšte gledano češće oboljevaju, imaju više komorbiditeta i veću smrtnost nego bolesnici koji imaju bolji SES (27,28). Ukoliko posmatramo različite riziko-faktore za karcinom pluća, u različitim SES grupama, uočavamo da je prevalenca pušača postala viša u u grupi sa nižim SES, što je rezultovalo povećanjem broja obolelih. Kod obolelih od karcinoma pluća, u odabiru terapijskog pristupa veliku ulogu imaju i komorbiditeti bolesnika, kao što su HOBP, kardiovaskularna oboljenja, i drugo koji čija je prevalenca takođe viša kod obolelih sa nižim SES. Preživljavanje ovih bolesnika je shodno tome kraće. Iži socioekonomski status se takođe dovodi u vezu sa kasnijim dijagnostikovanjem karcinoma bronha odnosno sa postavljenjem dijagnoze u višem stadijumu bolesti. Socioekonomski status je povezan sa više riziko faktora za nastanak karcinoma bronha kao što su pušenje, ishrana i izlaganje karcinogenima na radnom mestu i uopšte u okruženju (28,31).

#### *Drugi faktori rizika*

Meta analize su pokazale da osobe sa pridruženom bolešću pluća, kao što su hronična opstruktivna bolest pluća, pneumokonioze, silokoze i azbestoze može povećati podložnost za nastanak karcinoma pluća. Postoji povezanost između obolelih od HOBP i deficijencije alfa 1-antitripsina. Nosači za deficijenciju alfa 1-antitripsina veća je u obolelih od karcinoma bronha u odnosu na opštu populaciju, a takođe je veća u obolelih od karcinoma bronha koji nikada nisu pušili. Zapaženo je da osobe sa HIV-om ili AIDS-om imaju skoro 3 puta veći rizik da obole od karcinoma bronha. Ovaj efekat se čini da je nezavisan od pušenja s obzirom da su neke studije koje su prilagodile pušenje kao stil ponašanja utvrdile povišen rizik za HIV i AIDS obolele. Čini se da je efekat nešto jači za obolele od AIDS-a u odnosu na HIV obolele i da je nešto jači za žene u odnosu na muškarce. Sprovedene meta analize i kohortne studije su registrovale da je rizik od nastanka karcinoma traheobronhijalnog stabla skoro udvostručen u osoba koje su imale transplancijaciju organa. Povećan rizik od nastanka karcinoma bronha je uočen i kod obolelih od autoimunih bolesti, kao što je sistemski lupus eritematosusa, reumotoidni artritis.

### 1.3. Celularna i molekularna biologija karcinoma bronha

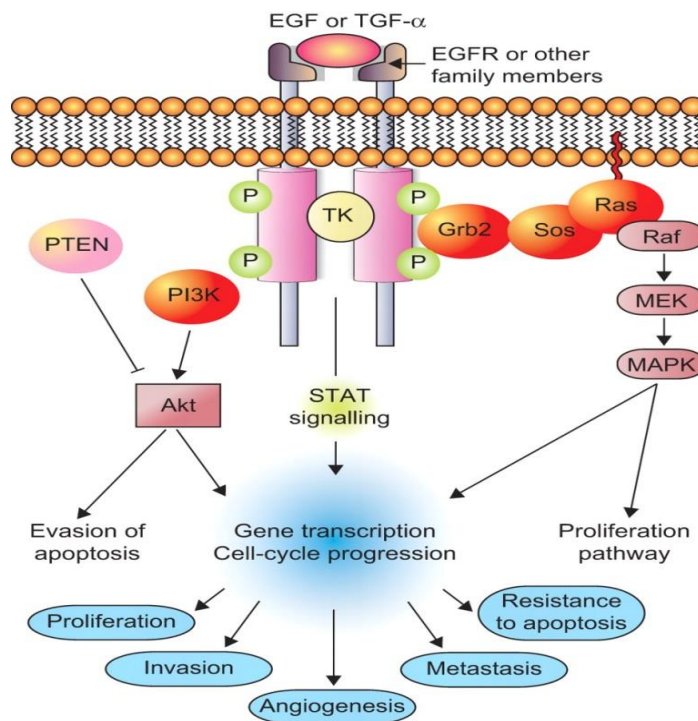
Proces karcinogeneze se odvija u više faza, od momenta izlaganja karcinogenu preko premaligne lezije, maligne neizvazivne lezije nakon koje nastaje invazivni karcinom. Karcinom bronha nastaje usled alteracija u molekulu DNK, što dovodi do nekontrolisane ćelijske proliferacije. Najveći broj tih oštećenja podrazumeva promene u aktuelnim sekvencama DNK molekula (tj. mutacije). One mogu da budu posledica slučajnih gršaka tokom replikacije, izloženosti karcinogenima (npr. pušenje) ili neefikasnih mehanizama popravke DNK. U toku karcinogeneze dolazi do nastanka i akumulacije brojnih genetskih alteracija koje imaju značajan uticaj na procese deobe, rasta i diferencijacije ćelija. Većina genetskih alteracija se događa u vidu hromozomskih translokacija, delecija, inverzija, amplifikacija ili mutacija. Odnosno, bronhoepitelijalna ćelija prolazi kroz brojne odvojene faze koje rezultiraju ispoljavanjem fenotipa karakterističnog za malignu ćeliju. Svaka od ovih faza se sastoji ili od aktivacije protoonkogenata u dominantni onkogen ili od inaktivacije recesivnog antionkogenata, tj. tumor supresor gena (TSG – Tumor Supresor Genes)(32,33,34). Njihovo razumevanje je važno ne samo za objašnjenje patogeneze karcinoma bronha, već upućuje i na sprovođenje odgovarajuće terapije kao i na prognozu bolesti.

Uticajem na molekule koje učestvuju u patogenezi karcinoma moguće je uticati i na sam razvoj tumora, te na taj način usporiti i onemogućiti tumorski rast. Najnoviji dokazi su pokazali da većina ćelija karcinoma nastaje iz samo jedne promene onkogenata i taj fenomen se zove onkogenata zavisnost. Ova činjenica objašnjava zašto molekularno ciljani lekovi mogu da deluju izuzetno efikasno čak i u poodmaklom stadijumu bolesti. Dokazano je da postoji povezanost između patohistološkog nalaza, molekularnih promena, etiologije i prognoze karcinoma bronha. Dokazano je da su kod karcinoma bronha najčešće alteracije u sledećim genima: TP53 (tumor protein 53), CDKN2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A), RB1 (retinoblastoma 1), STK11 (serine/threonine kinase 11), MYC (v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog), KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), PTEN (phosphatase and tensin homolog), PIK3CA (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate3-kinase catalytic subunit alpha), EGFR (epidermal growth factor receptor), NRAS (neuroblastoma RAS viral oncogene homolog), MET (met proto-oncogene), BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B) i HER2 (glutamyl-tRNA amidotransferase subunit). Mutacije EGFR, HER2, BRAF, KRAS i NRAS u najvećem broju slučajeva postoje kod

adenokarcinoma bronha (35,36). Ključni signalni putevi uključeni u patogenezu karcinoma bronha su RAS/RAF/MEK, fosfoinozimid3-kinaza (PI3K)/AKT//mTOR, MET kinaza i IGF-1R. U sadašnjem kliničkom radu utvrđuju se tri najučestalije mutacije: EGFR, KRAS i EML4-ALK (anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase), ali stalna molekularna ispitivanja utiču na neophodnost povećanja broja ispitivanih mutacija (32-34,37,38). Receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR) takođe poznat i kao HER1 i ErbB1 je receptor tirozin kinaze (TK), jedan od ukupno četiri člana ErbB familije transmembranskih tirozin kinaza, uz HER2, HER3 i HER4. EGFR-om posredovana signalizacija aktivira dva osnovna puta u kancerogenezi solidnih tumora: PI3K/AKT/mTOR signalni put koji je značajan u kontroli apoptoze i RAS/RAF/MEK/MAPK signalni put ili put mitogen-21 aktiviranih kinaza bitan za proliferaciju ćelija (Grafikon 6.). Ova dva puta, kada su zajedno aktivirani kontrolišu proliferaciju malignih ćelija, ćelijski rast, invaziju, metastatski potencijal, apoptozu i tumorsku angiogenezu.

Grafikon 6. Epidermalni faktor rasta receptor ( EGFR ) put prenosa.

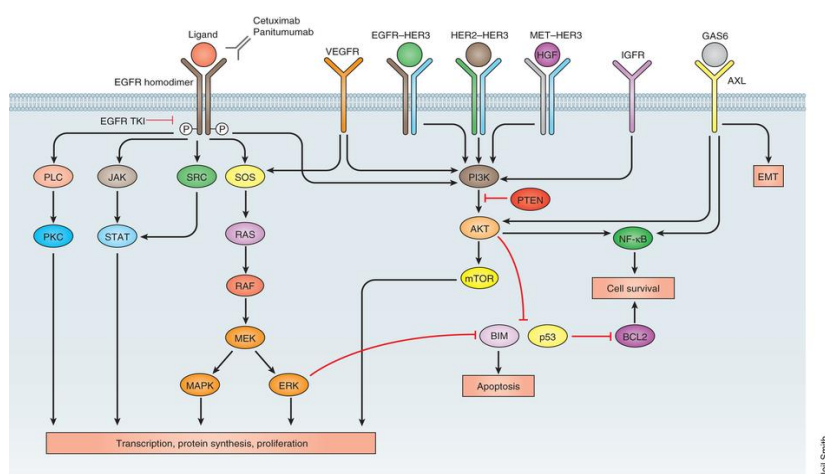
Ligandi, kao što je epidermalni faktor rasta (EGF), transformišući faktor rasta (TGF- $\alpha$ ) ili neki drugi, vezuju homo- i heterodimere kinaze (TK), što dovodi do aktivacije i receptora transfosforilacije. Ovo stvara pristupaću mesta za adapter proteina, Grb2 i SOS, koja regrutuju Ras i fosfatidilinozitol 3- kinaze (PI3K), što je dovelo do formiranja dva velika signalna puta, Ras / MAPK i PI3K / Akt. Ove mreže rezultiraju, između ostalog, proliferacijom, apoptozom i angiogenezom. MAPK : protein mitogen nalik aktivirane kinaze.





Prekomerna ekspresija EGFR je pronađena je u oko 40%-80% bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha. Mutacije u domenu tirozin kinaze EGFR, otkrivene 2004. godine su najčešće kod bolesnika sa adenokarcinomom bronha, nepušača, žena i osoba poreklom iz istočne Azije. Aktivirajuće mutacije EGFR gena identifikovane su na prva 4 egzona (18-21) tirozin kinaznog domena. Više od 80% mutacija čine delecije u okviru egzona 19 i L858R mutacije u egzonu 21 (dokazano je da 44% mutacija čine delecije u egzonu 19, a 41% mutacija u egzonu 21). Postojanje ove dve mutacije je povezano sa visokom osetljivošću tumora na terapiju inhibitorima tirozin kinaze (TKI). Mutacija u egzonu 18 čini 4% aktivirajućih mutacija EGFR i uslovljava nešto slabiji terapijski odgovor na TKI (32-37).

Aktivacija RAS/RAF/MEK/MAPK puta kontroliše rast ćelija, ćelijsku diferencijaciju i apoptozu. RAS (RAt Sarcoma) familija proteina i onkogeno otkrivena je kod životinja preko retrovirusa uzročnika karcinoma koji je kodiran sa tri gena: H-(ili Ha) RAS, K-(ili Ki) RAS i N-RAS. Događaj koji pretvara normalan RAS gen u onkogen je tačkasta mutacija 12., 13. ili 61 kodon. RAS geni kodiraju G proteine nishodnog puta receptora tirozin kinaza, kao što je EGFR. Vezivanjem liganda na EGFR dolazi do niza konformacionih promena i aktivacije RAS. Aktivirani RAS povezuje RAF-Saccharomyces cerevisiae proteine na ćelijsku membranu i fosforiliše ih. Na taj način pokreće se serin-treonin kinazna aktivnost sa posledičnom fosforilacijom MEK1/MEK2 dual specifičnih protein kinaza koje aktiviraju ERK1 i ERK2–mitogen-aktivirajuće protein kinaze (MAPK), što dovodi do translokacije u nukleus. Grafikon 7. EGFR signalni putevi



Nature Medicine 19,1389–1400 (2013) doi:10.1038/nm.3388

Aktivacija EGFR dovodi do nishodnih signalnih puteva koji ultimativno pokreću proliferaciju tumora ili umanjuju apoptozu. Ovi putevi posreduje otpor putem preslušavanja ili neodgovarajuće aktivacije ali takođe pružaju mete za lekove

KRAS mutacija je prisutna u 15%-25% bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha i to kod 20%-30% belaca i 5% azijata sa adenokarcinomom bronha. To su najčešće mutacije na 13 kodonu egzona 2, češće kod pušača u odnosu na nepušače. Ispitivana je uloga KRAS mutacije kao prediktora za odgovor na terapiju inhibitorima tirozin kinaze, a često se povezuje i sa rezistencijom na ove lekove (38,39,40).

PI3K/AKT/mTOR signalni put je zastupljen kod mnogih karcinoma, uključujući nemikrocelularni karcinom bronha. Fosfoinozimid 3-kinaza (PI3K)/AKT/mTOR (mammalian target of rapamycin) predstavlja nishodni signalni put EGFR inhibicije, koji se aktivira rano u kancerogenezi 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) i inhibiše 22 aktivnost AKT signalnog puta uz hiperaktivaciju PI3K (fosfatidil-inozitol-3 kinaza) signalizacije. Mutacije i amplifikacije PIK3CA su pronađene kod 2%-17% bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha i povezane su sa povećanom PI3K aktivnošću i AKT ekspresijom (Grafikon 7.) (41).

EML4/ALK (ALK-Anaplastic Lymphoma Kinase) je genska translokacija [t(2;5)(p23;q35)] je član familije insulinskih receptora tirozin kinaze i normalno je prisutna u ćelijama CNS, tankog creva i testisa. Pronađena je u podgrupi anaplastičnih krupnoćelijskih limfoma 1994. godine. Translokacija dva gena na kratkom kraku drugog hromozoma između C-terminalnog kinaznog domena ALK i N-terminalnog dela EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) je ponađena 2007. godine u Japanu kod bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha (35,36). Nalazi se u 3%-6% slučajeva nemikrocelularnog karcinoma bronha, češće kod adenokarcinoma, mlađih bolesnika, muškaraca i nepušača (42). Shaw i saradnici su dokazali da EML4-ALK translokacija isključuje EGFR i KRAS mutaciju i da je udružena sa rezistencijom i lošim odgovorom na terapiju TKI (38).

Mezenhimalno-epitelni tranzicioni faktor receptor MET receptor (Mesenchymal-epithelial transition factor) receptor ili Hepatocitni faktor rasta HGF (Hepatocyte growth factor receptor) pokreću ključne 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). Ćelije NSCLC sa visokim nivoom MET

amplifikacije su veoma osetljive na tretman sa PHA665752 – selektivni inhibitor MET kinaze. Kod 22% NSCLC kod kojih je bila prisutna MET amplifikacija potvrđena je otpornost na EGFR TKI. Takođe je nađeno da ova amplifikacija dovodi do otpornosti na gefitinib, a cMET TKI ponovo uspostavlja osetljivost na gefitinib. Novi lekovi za zaustavljanje MET signalnog puta koji su u fazi ispitivanja su: ficlatuzumab (monoklonalno antitelo na HGF), XL 184 (multipli TKI: MET, VEGFR2, i RET inhibitor) i tivantinib (selektivni cMET inhibitor)

LKB1 genska mutacija (serin treonin kinaza-serine/threonine kinase) je prvi put otkrivena 1997. godine kao mutacija na hromozomu 19p13.3 odgovorna za Peutz-Jeghers-ov sindrom. Bolesnici sa ovom bolešću su podložni različitim vrstama karcinoma, ali najčešće je ispitivan u karcinomima gastrointestinalnog trakta. LKB1 mutacija je ispitivana i kod nemikrocelularnog karcinoma bronha, sa najvećom stopom 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 23 AMP (adenozin monofosfat)-aktivirane protein kinaze i inhibiše mTOR, reguliše ćelijsku polarnost, inhibiše ćelijski ciklus i aktivira p53 (44,45,46).

Insulinu sličan faktor rasta tip 1 (IGF-1) i njegov receptor (IGF-1R) su jedan od novih ciljeva molekularne terapije karcinoma bronha. IGF-1R je eksprimovan kod velikog broja humanih maligniteta uključujući i NSCLC. Aktiviranjem ovog receptora pokreće se nishodna signalna kaskada koja podrazumeva aktiviranje RAS/RAF/MAP kinaznog sistema koji aktivira proliferaciju i PI3K signalnog puta koji inhibira apoptozu. U nekim malignim ćelijama IGF-1R je trajno aktivan uzrokujući na taj način konstantnu aktivnost oba nishodna signalna sistema. Farmakološki pristup inhibicije IGF-1R podrazumeva upotrebu malih IGF-1R tirozin kinaza inhibitora i monoklonalnih antitela usmerenih na IGF-1R. Figitimubab je jedno od prvih razvijenih monoklonalnih antitela specifično usmerenih na IGF-1R. U ranim kliničkim fazama ovo antitelo je pokazalo veoma dobre rezultate u smislu odgovora na terapiju naročito kod bolesnika sa skvamoznim karcinomom bronha (47).

Vaskularni endotelni faktor rasta-VEGF (vascular endothelial growth factor) sintetišu i luče maligne ćelije i on deluje preko odgovarajućeg receptora VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor), učestvujući u neoangiogenezi koja predstavlja integralan deo kancerogeneze. Rast malignih tumora zavisi od kompleksnih interakcija između tumora, imunološkog i hemostaznog sistema. Makrofagi, mast ćelije, fibroblasti, adipociti, trombociti,

neutrofili, limfociti saraduju direktno ili indirektno sa malignim ćelijama produkujući promotore i/ili inhibitore angiogeneze i fibrogeneze. Visoka koncentracija VEGF u serumu bolesnika i uzorcima tumora kod karcinoma bronha predstavlja loš prognostički faktor i ukazuje na loše preživljavanje bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha (34,48).

#### 1.4 Histološka klasifikacija karcinoma bronha

Prva moderna histološka klasifikacija karcinoma bronha i pleure je publikovana davne 1952. godine, a nastavak rada na klasifikaciji je rezultirao izdavanjem monografije 1961. godine, koja je poslužila kao osnov za Prvu klasifikaciju tumora pluća koju je izdala WHO 1967. godine. Nakon 25 godina izdata je druga izmenjena histološka klasifikacija tumora pluća i pleure 1981. godine. *Pathology Panel of International Association for the study of Lung Cancer (IASLC)* je 1985. godine predložio reviziju klasifikacije i novi podgrupu mikrocelularnog karcinoma. Smatrali su da je potrebno svrstati unificirajuće karcinome (oat) ćelija i intermedijarnih ćelija u jednu kategoriju mikrocelularnog karcinoma, budući da histološka diferencijacija između ovih grupa nije u potpunosti jasna. Usledila je nova histološka klasifikacija tumora pluća i pleure 2004. godine u Lionu, Francuska (33). Nakon toga usledio je Kongres pod pokroviteljstvom IASLC koji je održan u Nju Jorku, SAD, na kojem su iznete sve prednosti i mane nove klasifikacije. Ovom podelom bronhioloalveolarni karcinom (BAC) se izdvojio kao poseban tip adenokarcinoma sa podtipovima : mucinozni, ne mucinozni i mešoviti. BAC je po tadašnjoj klasifikaciji predstavljao čist tapacirajući, lepidični (*lepidic*) rast bez invazije strome, krvnih sudova i pleure. Uveden je termin ili tip adenokarcinoma, adenokarcinom sa mešanim podtipovima koji označavaju tumore koji sadrže i invazivnu (acinarni, solidni, papilarni tip rasta) i neinvazivnu komponentu (BAC). Nakon ove klasifikacije jasno da je ovaj podtip postao najčešći među svim podtipovima adenokarcinoma. Ova klasifikacija uvela je još jedan termin koji predstavlja preinvazivnu leziju adenokarcinoma pluća, atipična adenomatozna hiperplazija-AAH. Ona se sastoji od lokalizovane, milimetarske proliferacije blage do umerene atipije pneumocita koji podsećaju, ali nisu ispinjavali kriterijum za BAC (49). Najnovije, poslednje izdanje patohistološke klasifikacije tumora pluća, pleure, timusa i srca od strane Svetske Zdravstvene Organizacije je iz 2015. godine. Najznačajnije promene u ovom izdanju u odnosu na idanje iz 2004. godine uključuju:

(1) upotrebu imunohistohemijskih bojenja, radi preciznije klasifikacije i na plućnim resekatima,

(2) novi akcenat na genetičkim studijama, posebno integraciji molekularnih testiranja da bi se omogućila personalizacija strategije lečenja za obolele od raka pluća,

(3) nova klasifikacija za male biopsije i citologije kao što je predloženo 2011. godine od strane IASLC / ATS /ERS, tj. ova klasifikacija ima drugačiji pristup od klasifikacije za velike resekte, uzurke pluća,

(4) potpuno drugačiji pristup u klasifikaciji adenokarcinoma kao što je predloženo od 2011. godine od strane IASLC / ATS /ERS;

5) ograničavanje dijagnoze *Giant cell* karcinoma, ili karcinoma džinovskih ćelija samo za resekte, nikako za sitne biopsije,

(6) reklasifikacijom karcinoma skvamoznih ćelija: sa orožavanjem, bez orožavanja i bazaloidni podtip, s tim da skvamozni karcinomi bez orožavanja zahtevaju imunohistohemijsku potvrdu,

(7) grupisanje neuroendokrinih tumora zajedno u jednu kategoriju,

(8) dodavanja nuklearnig proteina u testis (NUT) karcinom u kategoriji ostali i neklasifikovani tumori,

(9) promena izraza sklerozirajući hemangiom u sklerozacija pneumocita

(10) promena naziva hamartrom na " hamartom pluća",

(11) stvaranje grupu PEC tumora koji uključuju (a) limfangioleiomiomatozu (LAM), (b) PEComa, benigni (sa jasnim tumora kao varijanta), i (c) PEComa, maligni,

(12) uvođenje novog entiteta mikoid sarkom sa EVSR1-CREB1 translokacijom,

(13) dodavanja entiteta mioepitelioma i mioepitelnog karcinoma koji ima preraspodelu na EVSR1 genu,

(14) prepoznavanje korisnosti od VVTR1-CAMTA1 fuzije u dijagnostici epitelioidnog hemangioendotelioma

(15) dodavanje Erdheim-Chester bolesti sa limfoproliferativnim tumorima, i

(16) nova grupa od tumora vanmateričnog porekla koja je osmišljena da obuhvati tumore intrapulmonalnog timoma, melanoma i meningioma (13).

Tako je nastala nova IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*) /ATS (*American Thoracic Society*) /ERS (*European Respiratory Society*) klasifikacija adenokarcinoma bronha. U njenom multidisciplinarnom stvaranju su učestvovali svetski eksperti iz oblasti patologije, pulmologije, onkologije, radiologije, molekularne biologije i grudne hirurgije. Novi zadatak patologa nije samo postaviti adekvatnu dijagnozu nego i očuvati tkivo za izvođenje molekularnih i imunohistohemijskih analiza radi dobijanja što

većeg broja prognostičkih i prediktivnih informacija koje će doprineti u napređenju lečenja(34).

Tabela 1. Histološka klasifikacija karcinoma bronha:

Poslednja histološka klasifikacija tumora pluća i pleure 2015. godine:

1. Mikrocelularni karcinom pluća (sitnoćelijski sa neuroendokrinom diferencijacijom)- kombinovan sa krupno-ćelijskim karcinomom (najčešće slabo diferentovani sa skvamoznim karcinomom)
2. Skvamozni karcinom pluća -sitnoćelijski, svetloćelijski, papilarni i bazaloidni
3. Adenokarcinom pluća:
  - Adenokarcinom in situ (prethodno bronhioloalveolarni karcinom-BAK):  $\leq 3$  cm čvor, lepidični, mucinozni, nemucinozni i kombinovani mucinozni i nemucinozni tip.
  - Adenokarcinom sa minimalnom invazijom sa dominantnim lepidičnim rastom: čvor veličine  $\leq 3$  cm sa  $\leq 5$  mm invazije, lepidični, mucinozni, nemucinozni i kombinovani tip mucinozni i nemucinozni.
  - Invazivni adenokarcinom: dominantno lepidični tip sa  $> 5$  mm invazije, prethodno nemucinozni BAK, acinarni, papilarni, mikropapilarni tip i solidni sa mucinom.
  - Varijante invazivnog adenokarcinoma: invazivni mucinozni adenokarcinom, koloidni, fetalni i enterični tip.
4. Krupnoćelijski karcinom pluća:
  - neuroendokrini tip, kombinovan sa drugim krupnoćelijskim karcinomima, bazaloidni, limfoepiteliomu sličan, svetloćelijski tip, sa rabdoidnim fenotipom
5. Adenoskvamozni karcinom
6. Sarkomatoidni karcinom:
  - pleomorfni, vretenastoćelijski, gigantocelularni, karcinosarkom, plućni blastom.
7. Karcinoidni tumor:
  - tipični i atipični
8. Karcinomi pljuvačnih žlezda:
  - muko-epidermoidni, adenoid-cistični i epitelijalno-mioepitelijalni.
9. Premaligne lezije:
  - displazija epitela i intraepitelijalni karcinom (" in situ"), atipična adenomatozna hiperplazija, difuzna idiopatska plućna neuroendokrini hiperplazija (34).

## 1.5. Klinička slika karcinoma bronha

Klinički poremećaji udruženi sa karcinomom bronha veoma su različiti i simptomi bolesti su često neodređeni i nespecifični. Samo kod malog broja bolesnika, u odsustvu bilo kakvih simptoma bolesti, na radiografiji pluća učinjenoj iz drugih razloga uočavaju se promene sugestivne na tumorske. Asimptomnu bolest ima 7–10% bolesnika, manje od 5% bolesnika sa bronhogenim mikrocelularnim karcinomom. Kada postoje simptomi bolesti (Tabela 2), radi se o već odmakloj bolesti.

Tabela 2. Simptomi i znaci bolesti kod karcinoma bronha

Simptomi i znaci bolesti kod karcinoma bolesti mogu biti:

1. opšti (slabost, anoreksija, gubitak na telesnoj masi),
2. zbog primarnog tumora (kašalj, dispneja, bol u grudima, hemoptizije),
3. intratorakalnog širenja (promuklost, disfagija, stridor, sindrom kompresije gornje šuplje vene, Pancoast tumor, Hornerov sindrom),
4. zbog udaljenog širenja (uvećanje perifernih limfnih žlezda, neurološki poremećaji, bol u kostima, abdominalni bol),
5. paraneoplazijski sindrom (nemetastatskom bolešću prouzrokovane sistemske manifestacije).

### *Lokalni simptomi i intratorakalno širenje*

Najšešći simptom bolesti kod obolelih od karcinoma bronha je kašalj, prisutan je kod 61% bolesnika. Predstavlja posledicu zapaljenja respiratorne sluznice bronha u vidu edema ili hiperemije. Bolesnici imaju perzistentni kašalj ili promene u karakteristikama kašlja, ređe u napadima ili zacenjajući. Ukoliko je kašalj suv i nadražajan smatra se da je zahvaćena sluznica bifurkacije traheje, često je prisutan i produktivan kašalj. U velikom broju slučajeva karcinom pluća je centralno lokalizovan i može dovesti do postopstruktivne pneumonije. Neuspešno lečenje akutnog pogoršanja hronične opstruktivne bolesti tokom nekoliko nedelja treba da pobudi sumnju na neoplazmu.

Hemoptizije se često javljaju udružene sa kašljem, one su u uglavnom minimalne osim u slučaju zahvatanja većeg krvnog suda, tada su hemoptizije masivnije. Dispneja se razvija u

ranom stadijumu bolesti. Obično je udružena sa pojačanjem kašlja i iskašljavanja. Osećaj teskobe, nelagodnosti u grudima je čest i postoji u oko 60% slučajeva. Retrosternalni bol može biti zbog uvećanih torakalnih limfnih žlezda. Kada bol postane intenzivan, lokalizovan i perzistentan, obično upućuje na direktnu invaziju pleure i zida grudnog koša, metastaze u rebrima ili je došlo do zahvatanja perivaskularnih i peribronhijalnih nerava.

Maligni pleuralni izliv se javlja u 16–20% bolesnika i zavisno od veličine može dodatno da pogorša postojeću dispneju. Invazija u rebro ili kičmeni pršljen izaziva kontinuirani lokalizovani bol. Bol pod lopaticom koji se širi duž gornjeg ekstremiteta može biti uzrokovan tumorom plućnog vrha ili gornjeg sulkusa, Pancoast tumor. Hornerov sindrom, Klod Bernar-Hornerov sindrom, okulospatička paraliza je poremećaj koji nastaje kao posledica unilateralnog (jednostranog) prekida simpatičke inervacije oka, i karakteriše se klasičnom tetradom simptoma; mioza (suženje zanica), enoftalmus („udubljeno oko“ ili uvučena očna jabučica), delimična (parcijalna) ptoza (spuštenost) očnog kapka, i smanjeni ili potpuni prestanak lučenja znoja (anhidroza), praćena crvenilom na odgovarajućoj strani lica. Do njega dovode tumori kao što je Pankostov sindrom ili tumor u blizini vrha pluća koji zahvata splet ruke i koji se pored Hornerovog sindroma karakteriše i bolom u ruci i sušenjem mišića ruke.

Stridorozno disanje je posledica kompresije na dušnik usled rasta tumora i/ili metastatski uvećanih medijastinalnih limfnih žlezda. Nekada endoluminalni rast tumora dovodi do kritične centralne opstrukcije i stridoroznog disanja. Sindrom gornje šuplje vene (SVC) nastaje bilo zbog kompresije i/ili infiltracije zidova vene malignim procesom, ili tromboze unutar krvnog suda usled oštećenja endoluminalne površine. Klinička slika je karakteristična i odlikuje se otokom i pletorom lica i vrata, edemom konjunktiva i proširenjem vena i venula na vratu i zidu grudnog koša. Bolesnici se žale na glavobolju, poremećaj vida i svesti. SVC je u 2/3 slučajeva prouzrokovan karcinomom pluća. Povremeno postoji maligni perikardni izliv, zbog tumorskog rasta ili metastatske bolesti i može biti uzrok klasičnih simptoma tamponade perikarda (50, 51, 52).

#### *Paraneoplazijski sindrom*

Paraneoplazijski sindrom je grupa kliničkih poremećaja udruženih sa malignom bolešću, koji nisu posledica direktnih fizičkih efekata primarnog tumora ili metastatske bolesti. Postoji kod 10–20% bolesnika, pre svega kod sitnoćelijskog karcinoma, i kliničke manifestacije mogu biti veoma različite (Tabela 3).



Tabela 3. Kliničke manifestacije paraneoplastičnog sindroma kod obolelih od karcinoma bronha.

<b>Endokrini</b>	<b>Kutani</b>
Cushing-ov sindrom	Stečena hypertrichosis lanuginosa
Nemetastatska hiperkalcemija	Pruritus, urtikaria
Sindrom neadekvatnog antidiuretskog hormona (ADH)	Paranaoplastična akrokeratoza
Ginekomastija	Eritrodermia
Hiperkalcitoninemija	Eksfoliativni dermatitis
Povišen nivo FSH, LH	Acanthosis nigricans*
Hipoglikemija	Stečena palmoplantarna keratodermia
Hipertireoidizam	<b>Hematološki</b>
Karcinoidni sindrom	Leukocitoza, eozinofilija
<b>Neurološki</b>	Leukemoidne reakcije*
Suakutna senzorna neuropatija	Trombocitoza
Mononeuritis multiplex	Trombocitopenijska purpura
Intestinalna pseudoopstrukcija*	Koagulopatije
Lambert Eaton sindrom*	Diseminovana intravaskularna koagulacija
Encephalomyelitis*	Tromboflebitis
Limbički	<b>Sistemiški</b>
Subakutni kortiko – cereberalni	Febris
Moždano stablo	Anoreksija
Nekrotizirajuća mijelopatija	Kaheksija
<b>Metabolički</b>	Hipertenzija*
Laktična acidoza*	<b>Kolageno – vaskularni</b>
Hipourikemija*	Dermatomiozitis
Hiperamilazinemija	Polimiozitis
<b>Skeletni</b>	Sistemiški lupus eritematodes
Maljičasti prsti	Vaskulitis
Hipertrofična pulmonalna osteoartropatija	
<b>Renalni</b>	
Glomerulonefritis; nefrotski sindrom	

*Opšti paraneoplastički simptomi* podrazumevaju povišenu telesnu temperaturu, noćno znojenje, anoreksiju i mršavljenje do kaheksije. Ove promene mogu biti posledica oslobađanja limfokina upletenih u imuni odgovor ili medijatora vezanih o ugibanje tumorskih ćelija, poput TNF- $\alpha$ , a doprinose im promene u jetrenim funkcijama i steroidogenezi.

*Kutani paraneoplastički sindromi* najčešći je svrab (npr. uz leukemiju ili limfom), koji zna biti posledica hipereozinofilije. Javlja se i crvenilo, verovatno zbog oslobađanja vazoaktivnih materija (npr. prostaglandina). Nalaze se razne pigmentirane eflorescencije ili

keratoze, poput *acanthosis nigricans* (maligniteti probavnog trakta), generalizirana melanoza (limfom, melanom, hepatocelularni karcinom), Bowenova bolest (rak pluća, probavnog ili genitourinarnog sustava) ili velikih, multiplih seboroičnih keratoza, tj. Leser–Trélatov znak (limfom, gastrointestinalni malignitet). Izlučivanje prekursora melanina potiče nastanak tih promjena. Dolazi i do ihtioze ili deskvamiranja ekstenzornih strana udova.

Hipertrichoza se prepoznaje iznenadnom pojavom grubih dlaka po licu i ušima, koje se povlače nakon resekcije ili suzbijanja odgovornog tumora. S druge strane, uz neke neoplazme se javlja alopecija. Mehanizam ovih promjena nije jasan. Nekrotizirajući, migratorni eritem zna pratiti glukagonome, a nodularna nekroza potkožnog tkiva bude posledica oslobađanja proteolitičkih enzima iz više novotvorina pankreasa. Herpes zoster nastaje reaktiviranjem latentnog virusa u sklopu depresije ili disfunkcije imunog sustava.

U sklopu *endokrinog paraneoplastičnog sindroma* česta je pojava Cushingov sindrom (suvišak kortizola s hiperglikemijom, hipokalijemijom, hipertenzijom, centralnom pretilošću i “licem poput mjeseca”) koji nastaje zbog ektopičnog stvaranja ACTH ili molekula sličnih tom hormonu, većinom u malostaničnom raku pluća. Poremećaji u ravnoteži vode i elektrolita, poput hiponatrijemije i promene u vrednostima Ca nastaju zbog lučenja ADH i parathormonu sličnih hormona (mikro– i nemikrocelularni karcinomi pluća). Hipoglikemiju zna izazvati lučenje inzulina ili inzulinu sličnog faktora rasta iz više tumora. Hipertenziju može izazvati abnormalno lučenje adrenalina i noradrenalina (feokromocitomi) ili suvišak kortizola (tumori koji luče ACTH). U druge, ektopično stvorene hormone spadaju još paratireoidni hormon (skvamozni karcinom pluća, tumori glave i vrata, mokraćne bešike), kalcitonin (tumori dojke, mikrocelularni karcinom pluća i medularni karcinom štitaste žlezde) i TSH (gestacijski koriokarcinom).

Kod *gastrointestinalni paraneoplastički sindromi* tumorsko lučenje prostaglandina ili VIP-a izaziva vodene proljeve s dehidracijom ili poremećajima elektrolita. Odgovornim se smatraju rak debelog crijeva, neki karcinomi štitaste žlezde, melanomi, mijelomi te tumori jajnika i CNS-a. Upalne promene tumorske mase, osobito limfoma, mogu izazvati enteropatiju s gubljenjem belančevina.

*Hematološki paraneoplastički sindromi* uz zloćudne tumore se javljaju čista aplazija crvene loze, anemija hronične bolesti, leukocitoza (leukemoidna reakcija), trombocitoza, eozinofilija, bazofilija i DIK. Osim toga, ITP i Coombs– pozitivna hemolitička anemija znaju komplikovati tok zloćudnih bolesti limfnog tkiva. Eritrocitoza se opaža uz više malignih bolesti zbog ektopičnog stvaranja EPO ili sličnih materija, a ponekad se javi i monoklonske

gamapatije. U dokazane posrednike hematoloških otklona idu tumorski proizvodi koji oponašaju ili koče normalne endokrine poruke za rast krvnih loza te stvaranje antitela koja kružno reaguju s određenim receptorima ili ćelijskim linijama.

Kod *neurološkiog paraneoplastičkog sindroma* najčešći neurološki ispad ove vrste je periferna neuropatija. Obično je reč o distalnoj senzomotornoj polineuropatiji s blagom motornom slabošću, gubitkom oseta i gašenjem distalnih refleksa. Stanje se ne može razlikovati od onoga koje prati brojne hronične bolesti. Neuropatija bi mogla biti posledica malnutricije, ali ne odgovara na nutritivnu terapiju. Subakutna senzorna neuropatija je specifičnija ali retka. Dolazi do degeneracije ganglija stražnih korenova i do progresivnog gubitka osećaja s ataksijom uz neznatnu motornu slabost, što bolesnike zna potpuno onesposobiti.

U serumu nekih bolesnika s rakom pluća nađeno je potencijalno odgovorno anti-Hu autoprotivtelo. Terapija ne postoji. Eaton-Lambertov sindrom je sličan mijasteniji, a šteti očne i bulbarne mišiće. Oštećenje je presinaptičko, posredovano IgG antitelima, sa smanjenim oslobađanjem acetilholina iz nevrnih završetaka. Stanje može prethoditi, pratiti ili se razviti nakon dijagnoze raka. Većinom se javlja u muškaraca s novotvorinama u grudnom košu (70% ima mikrocelularni rak pluća). Bolesnici navode umor, malaksalost, bolove u proksimalnim mišićima udova, periferne parestezije, suva usta, smetnje erekcije i ptozu. Duboki tetivni refleksi su oslabljeni ili ugašeni. Dijagnoza se potvrđuje rastućim odgovorom na ponavljano podraživanje nerava: amplitude akcionih potencijala složene mišićne aktivnosti povećavaju se >200% pri stimulaciji >10 Hz. Lečenje je u prvom redu usmereno na osnovnu bolest, čime se ponekad postižu dobre remisije. Guanidin ( na početku 125 mg PO 4x/dan, što se postupno povećava do najviše 35 mg/kg) olakšava oslobađanje acetilholina i smanjuje simptome, ali oštećuje koštanu srž i jetru. Nekim bolesnicima pomažu kortikosteroidi i plazmafereza.

Subakutna cerebelarna degeneracija uzrokuje progresivnu obostranu ataksiju ruku i nogu, dizatriju, a ponekad vrtoglavicu i dvoslike. U kliničku sliku ide i demencija, sa ili bez znakova od strane moždanog stabla, oftalmoplegija, nistagmus i ekstenzorni plantarni znaci. Stanje obično napreduje nedeljama ili mesecima i uzrokuje tešku invalidnost, a pojava raka zna prethoditi nedeljama pa i godinama. MR ili CT pokazuju cerebelarnu atrofiju, pogotovo pri uznapređaloj bolesti. U karakteristične patohistološke promene ide difuzni gubitak Purkinjeovih vlakana s limfocitnim oblaganjem dubokih krvnih sudova. U likvoru se može naći blaga limfocitna pleocitoza. Lečenje je nespecifično, a značajno poboljšanje se uočava nakon uspešnog lečenja zloćudnog tumora.

Subakutna motorna neuropatija je redak poremećaj s bezbolnom slabošću donjeg motornog neurona gornjih i donjih udova, obično uz Hodgkinov ili neki drugi limfom. Posledica je degeneracije ćelija prednjih rogova, no česta su spontana poboljšanja. Subakutna nekrotična mijelopatija je retka. Javlja se brz, ascendentni gubitak osećaja i motorike u sivoj i bijeloj masi kičmene moždine, koji vodi u paraplegiju. Pomoću MR se isključuje epiduralna kompresija metastazom, što je daleko češći uzrok brzo progresivne disfunkcije medule kod zloćudnih tumora. MR može prikazati nekrotične promene u kičmenoj moždini. Spominje se i encefalitis ili cerebritis, ali njegovo postojanje, odnosno pitanje takvog paraneoplastičnog sindroma je kontroverzno.

Globalnim encefalitisom se pokušalo objasniti encefalopatija koja se uglavnom javlja uz mikrocelularni karcinom pluća. Međutim, encefalopatija može biti i posledica moždanih metastaza, opsežne polihemioterapije, a ponekad i radioterapije. Drugi mogući oblik ovog stanja je limbički encefalitis, obeležen teskobom i depresijom, s gubitkom memorije, nemirom, zbunjenošću, halucinacijama i promenama ponašanja. Nekim je bolesnicima u likvoru nađen anti-Hu.

*Bubrežni paraneoplastički sindrom:* Kao posledica cirkulišućih imunih kompleksa kod bolesnika s rakom debelog creva, ovarijuma ili s limfomom može se razviti membranski glomerulonefritis.

*Reumatološki paraneoplastički sindromi:* Hipertrofična osteoartropatija ide uz neke karcinome pluća, a prokazuje se bolnim otokom zglobova (koljena, gležnjevi, laktovi, metakarpofalangealni zglobovi) s izlivima, a ponekad i s pojavom batičastih prstiju. Bolesnicama s ginekološkim i plućnim rakom zna se razviti sklerodermija ili SLE. Dermatomiozitis, nešto manje polimiozitis), češći su u bolesnika s rakom, naročito kod bolesnika starijih od 50 god. Tipično se javlja progresivna slabost proksimalnih mišića s histološkim znacima upale i nekroze. Razvija se zagasit, eritematozan, heliotropni osip u obliku leptira s periorbitalnim edemom. Korisna je primjena kortikosteroida (53).

Procena opšteg stanja je pokušaj da se odredi ukupna životna aktivnost i kvalitet života obolelog od maligne bolesti. Učinjena kvantifikacija je od pomoći pri donošenju odluke o lečenju, pri potrebi za podešavanjem doze leka ili odluci o palijaciji i simptomatskom lečenju. Najčešći skor sistemi za ocenu opšteg stanja bolesnika obolelog od maligne bolesti su Karnofsky sistem i ECOG/WHO/Zubrod skor (54). Prikazani su uporedno u Tabeli 4.

Tabela 4. Procena opšteg stanja bolesnika (54)

Status	Karonofsky	Stepen	ECOG
Normalan, bez tegoba, bez znakova bolesti nije potrebna nega	100	0	Asimptomatičan, potpuno aktivan
Sposoban da obavlja normalne aktivnosti, prisutni minimalni simptomi i znaci bolesti	90	1	Ima simptome, ali je kompletno aktivan, povremeno ograničen u teškoj fizičkoj aktivnosti, sposoban za izvršenje lakog posla, npr. lak posao u kući, kancelarijski posao
Normalna aktivnost, uz napor, prisutni neki simptomi i znaci bolesti	80		
Brine se za sebe, ne može obavljati normalne aktivnosti ili raditi aktivan posao	70	2	Vežan za krevet manje od 50% sati dnevno, sposoban da se brine o sebi, nesposoban za posao
Povremeno zahteva pomoć, ali zadovoljava većinu svojih potreba	60		
Zahteva stalnu pomoć i čestu medicinsku brigu	50	3	Vežan za krevet više od 50% sati dnevno, ograničeno sposoban da se brine o sebi
Zahteva posebnu negu i pomoć	40		
Opšte stanje izrazito poremećeno, indikovano bolničko lečenje	30	4	Potpuno vežan za krevet i potpuno nesposoban da se brine o sebi
Teško bolestan, neophodna hospitalizacija i suportivna terapija	20		
Moribundan, brza progresija prema fatalnom ishodu	10		
Smrtni ishod	0	5	Smrtni ishod

## 1.6. Dijagnostičke metode za određivanje stadijuma karcinoma bronha

Dijagnostičke metode koje se koriste u cilju otkrivanja karcinoma bronha mogu biti invazivne i neinvazivne. Inicijalna evaluacija bolesnika započinje se sa uzimanjem relevantne istorije bolesti, odnosno anamnestičkih podataka, a potom fizikalnog pregleda. Sledeći korak u neinvazivnim procedurama jeste radiografija grudnog koša (posteroanteriorni odnosno PA radiogram grudnog koša i lateralni odnosno profilni radiogram grudnog koša). Radiogram grudnog koša u razvijenim zemljama je potisnut kompjuterizovanom tomografijom (CT) grudnog koša (55). Kod velikog broja asimptomatskih bolesnika, prva sumnja na postojanje karcinoma bronha se zasniva upravo na PA snimku grudnog koša.

U cilju preciznije evaluacije otkrivene promene u grudnom košu, u nastavku dijagnostičkog postupka se koristi CT grudnog koša, koji je po prvi put upotrebljen krajem 1970-ih godina i do sada predstavlja najčešće korišćenu neinvazivnu dijagnostičku metodu za evaluaciju medijastinuma kod karcinoma bronha. CT grudnog koša, u odnosu na standardnu

radiografiju, daje bolji uvid u kontakt tumora sa medijastinalnim strukturama, posebno velikim krvnim sudovima, trahejom, jednjakom, kičmenim pršljenovima, zidom grudnog koša kao i preciznije utvrđivanje postojanja hilarne i/ili medijastinalne limfadenomegalije. Pri samom CT snimanju često se aplikuje intravenski kontrast, a sve u cilju jasnije demarkacije tumora i/ili uvećanih limfnih čvorova od vaskularnih struktura medijastinuma. Najšire prihvaćeni kriterijum za procenu zahvaćenosti medijastinalnih limfnih čvorova tumorskim procesom jeste dijametar kraće ose limfnog čvora koji treba da je preko 10 mm na poprečnim CT skenovima. Međutim, u sprovedenim studijama se pokazalo da je CT pregled senzitivna, ali relativno nespecifična metoda za određivanje zahvaćenosti limfnih čvorova sa senzitivnošću od 51-64% i specifičnošću od 74-86%. Bazirano na navedenim podacima, smatra se da je CT insuficijentan za donošenje kliničkih odluka i u mnogim slučajevima nepouzdan da bi se samo na njemu zasnavao N stadijum karcinoma bronha. Razlozi su u činjenici da uvećani limfni čvorovi ne moraju biti maligno izmenjeni kao i da normalne dimenzije limfnih čvorova ne isključuju njihovu metastatsku zahvaćenost. Ustanovljeno je da je otprilike 10% limfnih čvorova čija je veličina 10mm i manja na CT-u, zahvaćeno tumorom, dok 30% limfnih čvorova većih od 20mm nije metastatski izmenjeno. Mada ne postoji idealna strategija prihvaćeno je da limfni čvorovi manji od 10 mm imaju malu verovatnoću da su zahvaćeni tumorom, od 10-15mm da imaju umerenu verovatnoću, a preko 15mm da imaju veliku verovatnoću da su zahvaćeni tumorom. Često je teško pravilno proceniti CT-om infiltraciju medijastinuma naležućim centralnim tumorom. Vidljiva granica između tumora i medijastinalnih struktura nije siguran znak da medijastinum nije zahvaćen i obrnuto. Rutinsko korišćenje CT-a u otkrivanju ekstratorakalnih metastaza u jetri, slezini, nadbubrežima, mozgu i kostima je nepotrebno i nije uobičajeno u bolesnika sa karcinomom bronha. Ipak, CT pregled je značajan u identifikaciji suspektno zahvaćenih limfnih čvorova u smislu odabira najbolje invazivne ili minimalno invazivne procedure u cilju adekvatnog uzorkovanja materijala (55, 56).

U poslednje vreme se sve više u cilju neinvazivne dijagnostike kao i u određivanju stadijuma karcinoma bronha koristi pozitron-emisiona tomografija (PET) koja se zasniva na biološkoj aktivnosti neoplastičnih ćelija. Utvrđeno je da ćelije karcinoma, u odnosu na normalne ćelije, u većoj meri preuzimaju glukozu i dovode do ubrzane glikolize, što se može zabeležiti PET kamerama. Iz tog razloga se u izvođenju PET-a koristi  $^{18}\text{F}$  fluoro-2 dezoksi-D glukoza (FDG) kao radioaktivni izotop, marker ili obeleživač. Nakon što tumorske ćelije u većoj meri preuzmu FDG koji se u njima akumulira, ovo povećano korišćenje FDG od strane

tumorskih ćelija se beleži pomoću PET kamere. PET se u cilju utvrđivanja stadijuma bolesti koristi kod postojanja nodularnih promena u plućima nepoznate etiologije, koje su dijametra preko 10 mm, kod sumnje na postojanje ekstratorakalnih metastaza kao i kod sumnje na postojanje medijastinalne limfadenomegalije. PET kao neinvazivna dijagnostička metoda za adekvatno određivanje stadijuma bolesti smanjuje broj invazivnih dijagnostičkih procedura. Međutim, inflamirano, granulomatozno i inficirano tkivo takođe imaju visok stepen glikolize što dovodi do lažno pozitivnih rezultata. S toga, kod lezija koje su suspektne da su maligno izmenjene, u bolesnika kod kojih se razmatra hirurško lečenje, neophodna je potvrda biospijom. Implantacijom PET-a u dijagnostički algoritam za određivanje stadijuma bolesti smanjuje se broj invazivnih dijagnostičkih procedura (58).

Smatra se da je tačnost u evaluaciji medijastinuma kod bolesnika sa NSCLC uz pomoć magnetne rezonance grudnog koša (MR) ograničena. MR može biti superiornija u odnosu na CT u slučaju utvrđivanja direktne tumorske invazije medijastinuma, zida grudnog koša, dijafragme i kičmenih pršljenova (59). Koristi se i za evaluaciju ekstratorakalnih metastaza karcinoma bronha, na prvom mestu metastaza nadbubrega i jetre, kod sumnje na zahvaćenost endokranijuma malignim procesom. Kod kliničke sumnje na zahvaćenost kostiju, indicovana je scintigrafija skeleta. Ona ne izvodi rutinski nego samo kod bolesnika gde postoje klinički ili biohemijski znaci širenja maligne bolesti u kosti. Prisutno je oko 20% lažno pozitivnih rezultata.

Dijagnoza malignog procesa u plućima se mora potvrditi citopatološkom ili patohistološkom analizom. U neinvazivne dijagnostičke metode ubraja se i citološki pregled sputuma. Smatra se da je za postavljanje dijagnoze neophodno obezbediti bar tri uzorka sputuma.

Invazivna dijagnostička procedura koja se najčešće koristi je bronhoskopija kojom se sem obezbeđivanja materijala za citološke i/ili histološke analize vrši i direktna endoskopska eksploracija jednog dela traheobronhijalnog stabla. Ovim tehnikama uzorkovanja tkiva dobija se citološka ili histološka dijagnoza. Danas je u sve široj upotrebi fleksibilna ili fiber bronhoskopija u odnosu na rigidnu bronhoskopiju, posebno iz razloga što u odnosu na rigidnu, fleksibilna ima mogućnost sprovođenja u ambulantnim uslovima i to zahvaljujući primeni lokalne analgesije. Međutim, u određenim slučajevima rigidna bronhoskopija ima prednost u odnosu na fiber, te se ove dve metode dopunjuju u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Rezultat bronhoskopije primarno zavisi od lokalizacije tumora. Bronhoskopija ima visoku senzitivnost za dijagnostikovanje centralnih tumora u poređenju sa perifernim lezijama

i ona predstavlja dijagnostičku proceduru izbora u slučaju postojanja centralnog tumora pluća. Njena primopena je značajna za uzimanje biopsija sa limfnih čvorova medijastinuma. Citopatološki nalaz transbronhijalne punkcije limfnog čvora može biti sa i bez tumorskih ćelija, što nam tačno i sa sigurnošću određuje N status bolesti. Tokom bronhoskopije može se uraditi još i biopsija, četkanje (brush), ispiranje (wash) i bronhoalveolarna lavaža (BAL). Savremene bronhološke dijagnostičke tehnike kao što su autofluorescentna videobronhoskopija (AFI), videobronhoskopija uskog snopa svetlosti (NBI) i endobronhijalni ultrazvuk (EBUS), dostupne su samo u ograničenom broju centara ali omogućuju daleko precizniju i manje invazivnu dijagnostiku karcinoma bronha (slika 1) (60,61).

Slika 1. a) Videobronhoskop klasa BF-1T180 (Olympus Medical Systems Corp, Tokio, Japan),

b) Ultrazvučni videobronhoskop BF-UC180F (Olympus Medical Systems Corp, Tokio, Japan)

a)



b)



Transtorakalna iglena punkcija (TTP) ili transtorakalna iglena aspiracija (TTNA) predstavlja proceduru koja se izvodi specijalnom iglom u cilju postavljanja dijagnoze karcinoma

bronha citološkom analizom kod punkcije odnosno aspiracije. Po nekim literaturnim podacima TTNA koja se vrši pod kontrolom CT-a se može koristiti i kod bolesnika sa uvećanim tzv bulky medijastinalnim limfnim čvorovima. Gotovo svi medijastinalni limfni čvorovi se mogu uzorkovati ovom tehnikom i to pozicije 1, 2, 4, 5 i 6 korišćenjem anteriornog parasternalnog pristupa, a pozicije 4, 7, 8 i 9 korišćenjem posteriornog paraspinalnog pristupa (62).



Transbronhijalna iglena aspiracija (TBNA) odnosno transbronhijalna iglena punkcija (TBP) je bronhoskopska tehnika koja omogućuje da se na minimalno invazivni način utvrdi zahvatanje medijastinalnih ili hilarnih limfnih čvorova tumorom. TBNA je najpogodnija za ispitivanje subkarinalnih i paratrahealnih limfnih čvorova. Upotrebom endobronhijalnog ultrazvuka (EBUS) i ezofagealnog ultrazvuka (EUS), senzitivnost TBNA je znatno poboljšana.

Endobronhijalnim ultrazvukom navođena transbronhijalna iglena aspiracija (EBUSTBNA) je minimalno invazivna tehnika za dijagnostikovanje karcinoma bronha i određivanje stadijuma bolesti. Procedura se može obaviti u ambulantnim uslovima, u analgosedaciji ili u opštoj anesteziji. Najpre se uzorkuju limfni čvorovi N3 (kontralateralni medijastinalni ili hilarni), potom N2 limfni čvorovi i na kraju ipsilateralni hilarni limfni čvorovi, a sve u cilju sprečavanja kontaminacije koja može povećati lažno pozitivne nalaze. EBUSTBNA tehnikom se mogu uzorkovati gornji i donji paratrahealni limfni čvorovi (pozicija 2 i 4), subkarinalni limfni čvorovi (pozicija 7) i hilarni limfni čvorovi (pozicija 10). Uobičajno se dobijeni uzorak daje na citološki pregled, ređe na histološki. Veći broj sprovedenih studija je pokazao da je EBUS-TBNA bezbedna i efikasna procedura za detekciju medijastinalnih metastaza (60).

Ezofagelanim ultrazvukom navođena iglena aspiracija (EUS-FNA) je procedura koja se u poslednjih 10 godina koristi za medijastinalni stejdžing NSCLC, a koja je najčešće izvođena od strane gastroenterologa. Zbog anatomske lokalizacije jednjaka, EUS-FNA omogućava minimalno invazivni pristup levim paratrahealnim limfnim čvorovima, aortopulmonalnom prozoru, subkarinalnim i paraezofagelnim limfnim čvorovima. Primenom EUS-FNA je takođe moguće detektovati metastatsku bolest u subdijafragmalnom području poput zahvatanja leve nadbubrežne žlezde, celijačnih limfnih čvorova i jetre. EUS-om je moguće evaluirati i prisustvo direktne tumorske invazije medijastinuma (T4).

*Pleralna punkcija* je invazivna metoda koja ima dijagnostički i terapijski značaj. Ako je izliv masivan i ugrožava bolesnika, pleuralna punkcija može istovremeno biti i dijagnostička (ako se citološkim pregledom dijagnostikuje malignitet), stejdžing (ako postoje i drugi znaci karcinoma bronha pozitivan pleuralni izliv svrstava tumor u M1a, odnosno bolest u IV stadijum) i terapijska metoda (evakuaciona punkcija, koja kao palijativna metoda oslobađa bolesnika od simptoma nastalih usled velike količine tečnosti u pleuralnom prostoru). Etiološki nejasan pleuralni izliv je indikacija za *pleuroskopiju* (*torakoskopiju*). Cilj je potvrda ili isključenje dijagnoze maligniteta sa visokim stepenom sigurnosti inspekcijom

parijetalne, visceralne, dijafragmalne i medijastinalne pleure i okružujućih tkiva i organa uz uzimanje biopsija sa vidljivih promena.

*Video asistirana torakoskopija (VATS)* je procedura izbora kako za dijagnozu tako i tretman pleuralnih oboljenja (63). VATS se koristi sve više u preoperativnoj proceni i stejdžingu karcinoma bronha. Može se koristiti u: proceni zahvaćenosti različitih struktura (grudnog zida, dijafragme, medijastinuma i velikih krvnih sudova) što nije moglo sa sigurnošću ustanoviti CT ili MR pregledom. Procena zahvaćenosti više od jednog lobusa kod tumora koji je situiran u blizini fisure sa respiratornom rezervom koja ne dozvoljava resekciju više od jednog lobusa, proceni invazije medijastinalnih struktura (paraefozofagealnih limfnih žlezda, ezofagusa, perikarda itd.) i proceni širenja tumora van bronhijalnog stabla naročito u predelu hilusa.

*Medijastinoskopija* je invazivna metoda za direktno eksplorisanje medijastinalnih struktura. Najčešće se koristi u okviru stejdžinga karcinoma bronha i određivanju N2 odnosno N3 zahvaćenosti limfnih čvorova (64). Medijastinoskopija je zlatni standard za histološki stejdžing kod karcinoma bronha. Međutim, mediastinoskopija je invazivna metoda, zahteva opštu anesteziju, hiruršku salu i hospitalizaciju pacijenta nakon intervencije. Medijastinoskopijom se može pristupiti pretrahealnim limfnim čvorovima (pozicija 1 i 3), obostrano visokim i niskim paratrahealnim limfnim čvorovima (pozicije 2 i 4 levo i desno) i subkarinalnim limfnim čvorovima (pozicija 7). Limfni čvorovi medijastinuma koji se ne mogu uzorkovati ovom metodom su pozicije 5-aortopulmonalni čvorovi, 6-paraaortalni čvorovi, 8-paraefozofagealni čvorovi i 9-limfni čvorovi plućnog ligamenta (65).

## 1.7. TNM klasifikacija

*TNM (Tumor, Nodus, Metastaze)* klasifikacija se za određivanje stadijuma karcinoma pluća. Zasniva se na veličini tumora i njegovom odnosu sa okolnim strukturama (T0-4), zahvaćenosti limfnih čvorova tumorskim ćelijama (N0-3) i udaljenim metastazama (M 0, 1a,b)

Od 1985. godine Američki komitet za karcinom (*American Joint Committee for Cancer-AJCC*) i Internacionalno udruženje protiv karcinoma (*Union Internationale Contre le Cancer-UICC*) su ustanovili TNM (tumor-node-metastasis) sistem za proširenost bolesti, koji je brzo prihvaćen širom sveta (66). Nakon toga sistem je više puta revidiran i adaptiran, zbog napretka u saznanjima u ovoj oblasti. Sedma revizija TNM klasifikacije karcinoma bronha

prihvaćena je u leto 2009. godine, a njena primena je započela 1. januara 2010. godine, Tabela 5 (67), dok je 2015. godine iznesen predlog za osmu reviziju TNM klasifikacije karcinoma bronha (68). Stejdžing (utvrđivanje stadijuma proširenosti) karcinoma bronha je procedura za klasifikaciju bolesnika u grupe sa sličnim terapijskim opcijama i stopama preživljavanja. On obuhvata evaluaciju primarnog tumora, širenje u regionalne limfne čvorove kao i zahvatanje udaljenih organa. Dobar stejdžing može dati informacije na osnovu kojih će se odabrati terapija i omogućiti uvid u prognozu bolesnika.

Tabela 5. TNM klasifikacija

Tis	Karcinom <i>in situ</i>
T1	Tumor $\leq 3$ cm okružen plućima ili visceralnom pleurom, i bez bronhoskopske evidencije o invaziji proksimalno od lobarnog bronha
T1a	tumor $\leq 2,0$ cm u najvećem dijametri
T1b	tumor $> 2$ cm i $\leq 3$ cm u najvećem dijametri
T2	Tumor $> 3,0$ cm u najvećem dijametri li tumor sa bilo kojom od sledećih karakteristika:  zahvata glavni bronh $\geq 2$ cm distalno od karine  zahvata visceralnu pleuru  udružen sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom koji zahvataju hilarnu regiju ali ne zahvata celo pluće
T2a	tumor $> 3$ cm i $\leq 5$ cm
T2b	tumor $> 5$ cm i $\leq 7$ cm
T3	Tumor $> 7,0$ cm u najvećem dijametri ili tumor sa bilo kojom od sledećih karakteristika:  direktno zahvata: grudni zid, dijafragmu, n. frenicus, medijastinalnu pleuru, parijetalni perikard, glavni bronh na manje od 2 cm od karine bez njenog zahvatanja  atelektaza ili opstruktivni pneumonitis celog pluća  odvojeni tumorski noduli u istom režnju
T4	Tumor bilo koje veličine koji zahvata: medijastinum, srce, velike krvne sudove, traheju, n. recurens, ezofagus, kičmene pršljenove, karinu, ili sa odvojenim tumorskim nodulima u drugom ipsilateralnom režnju

## Regionalni limfni čvorovi-N status

<b>N0</b>	Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1	Metastaze bilo u ipsilateralnim peribronhijalnim ili hilarnim limfnim čvorovima, bilo i u jednim i u drugim, uključujući direktno zahvatanje
N2	Metastaze u ipsilateralnim medijastinalnim i/ili subkarinalnom limfnom čvoru
N3	Metastaze u kontralateralnim medijastinalnim, kontralateralnim hilarnim; u ipsilateralnim i/ili kontralateralnim skalenskim ili supraklavikularnim limfnim čvorovima

## Udaljene metastaze – M status

<b>M0</b>	Bez udaljenih metastaza
M1	Udaljene metastaze
M1a	odvojeni tumorski nodul(i) u kontralateralnom režnju; tumor sa pleuralnim nodulima ili maligni pleuralni i/ili perikardni izliv
M1b	udaljene metastaze

*Limfni čvorovi medijastinuma*

Precizan stejdžing zahvaćenih limfnih čvorova u bolesnika sa karcinomom bronha je ključna tačka u donošenju odluke o svrsishodnosti sprovođenja hirurške terapije, radioterapije I hemioterapije, a samim tim i jedan od bitnih faktora prognoze bolesnika sa NSCLC. Bolesnici sa dokazanom zahvaćenošću N2 medijastinalnih limfnih čvorova se svrstavaju u IIIA stadijum NSCLC koji je potencijalno resektabilan, dok se bolesnici sa dokazanom zahvaćenošću N3 medijastinalnih limfnih čvorova svrstavaju u IIIB stadijum NSCLC, koji se smatra nereseptabilnim. Od 1973.g. kada je po prvi put uveden stejdžing sistem karcinoma bronha, zahvaćenost limfnih čvorova se svrstavala u 4 kategorije:

1. N0 – bez zahvaćenih limfnih čvorova
2. N1 – zahvaćenost peribronhijalnih, interlobarnih ili hilarnih limfnih čvorova
3. N2 – zahvaćenost ipsilateralnih medijastinalnih limfnih čvorova
4. N3 – zahvaćenost kontralateralnih medijastinalnih limfnih čvorova ili supraklavikularnih limfnih čvorova

Klasifikacija ovih N deskriptora u stadijume I, II i III NSCLC je korištena radi predviđanja ishoda bolesti i u cilju odabira adekvatne terapijske opcije. U proteklih 20-ak godina, veliki broj studija je evaluirao validnost N deskriptora, te je predloženo da se radi precizije prognostičke stratifikacije, medijastinalni limfni čvorovi podele u odnosu na specifičnu anatomsku lokalizaciju (npr N1 peribronhijalni i N1 hilarni) i u odnosu na broj zahvaćenih medijastinalnih limfnih čvorova (npr N2 sa zahvaćenom jednom pozicijom limfnih čvorova i N2 sa zahvaćenih više pozicija limfnih čvorova). Naruke i saradnici su prvi klasifikovali inicijalni sistem medijastinalnih limfnih čvorova još 70-ih godina prošlog veka. Nakon toga je usledila modifikacija šeme od strane Mointain-a i Dresler-a, koja je prihvaćena od strane Američkog udruženog komiteta za karcinom (AJCC) i od strane Komiteta za prognostičke faktore TNM Internacionalne unije za karcinom na zajedničkom sastanku 1996.g. Od tada je kako u kliničkim studijama tako i u kliničkoj praksi u upotrebi tzv Mountain Dresler mapa limfnih čvorova. Prema ovoj mapi postoji ukupno 14 pozicija medijastinalnih i regionalnih limfnih čvorova:

Pozicija 1 – najviši medijastinalni limfni čvorovi

Pozicija 2 – gornji paratrahealni limfni čvorovi

Pozicija 3 –prevaskularni i retrotrahealni limfni čvorovi (3a i 3p)

Pozicija 4 – donji paratrahealni limfni čvorovi

Pozicija 5 – subaortni limfni čvorovi (aorto-pulmonalni prozor)

Pozicija 6 –paraaortni limfni čvorovi

Pozicija 7 – subkarinalni limfni čvorovi

Pozicija 8 – paraezofagealni limfni čvorovi (ispod karine)

Pozicija 9 – limfni čvorovi u plućnom ligamentu

Pozicija 10 – hilarni limfni čvorovi

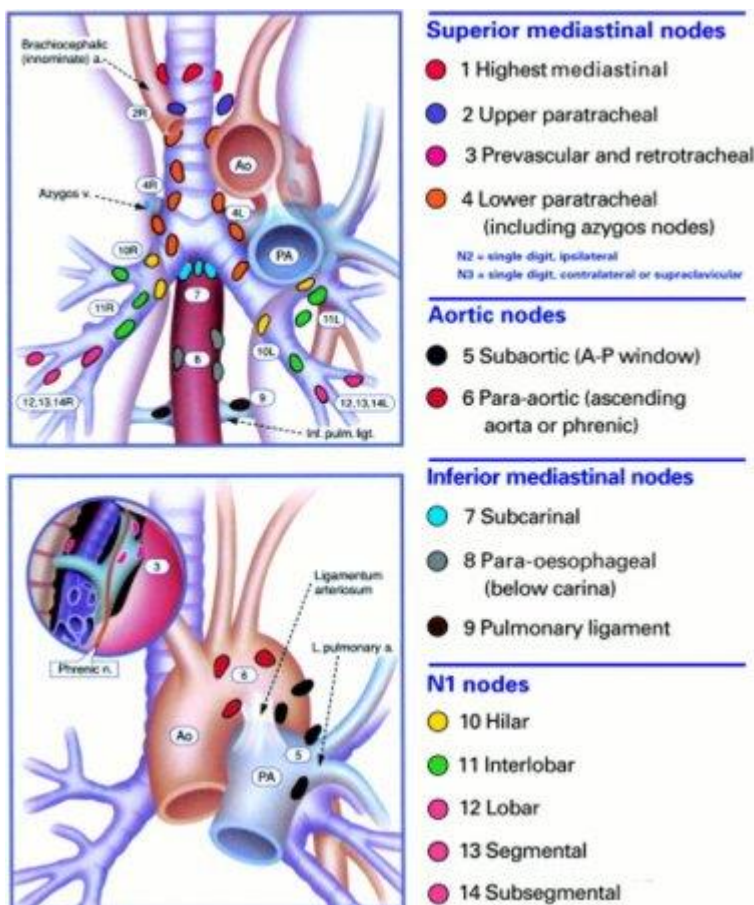
Pozicija 11 – interlobarni limfni čvorovi

Pozicija 12 – lobarni limfni čvorovi

Pozicija 13 – segmentni limfni čvorovi

Pozicija 14 – subsegmenti limfni čvorovi

Slika 2. Medijastinalni limfni čvorovi



U sedmoj reviziji TNM klasifikacije karcinoma bronha iz 2009.g. je predloženo da se navedeni limfni čvorovi grupišu u sledeće zone:

1. gornja zona – pozicija 1, 2, 3 i 4
2. aortopulmonalna (AP) zona – pozicija 5 i 6
3. subkarinalna zona – pozicija 7
4. donja zona – pozicija 8 i 9
5. hilarna zona – pozicija 10 i 11
6. periferna zona – pozicija 12, 13 i 14.

Tabela 6.

Sedma revizija TNM klasifikacije karcinoma bronha. Goldstraw P. IASLC

Staging Manual in Thoracic Oncology. IASLC. Denver, Colorado, USA, 2009.

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

Imamo nekoliko načina TNM klasifikovanja koji su prikazani u Tabeli 7. Podela se zasniva na kliničkom, radiološkom, terapijskom, hirurškom i autopijskom stejdžingu. Ovakav način klasifikovanja pruža nam informaciju na osnovu kojih dijagnostičkih metoda je određen TNM status bolesti.

Tabela 7. Načini TNM klasifikovanja

cTNM	Kliničko-dijagnostički stejdžing - baziran na bilo kom dijagnostičkom postupku sem torakotomije (fizički pregled, rutinski i specijalni rendgenogrami, bronhoskopija, ezofagoskopija, medijastinoskopija, medijastinostomija, torakocenteza, torakoskopija, kao i bilo koji drugi postupak za dokazivanje ekstratorakalnih metastaza). Konačni stejdžing za bolesnike koji nisu torakotomirani.
ycTNM	Tokom i posle inicijalne (neoadjuvantne) terapije
sTNM	Hirurško-evaluativni stejdžing - baziran na informacijama dobijenih za vreme eksplorativne torakotomije, uključujući rezultate biopsija urađenih za to vreme
pTNM	Posthirurški-patološki stejdžing - baziran na nalazima torakotomije i patološkog pregleda resektata
ypTNM	Posthirurški-patološki stejdžing baziran na nalazima torakotomije i patološkog pregleda resektata posle inicijalne (neoadjuvantne terapije)
rTNM	Retretmanski stejdžing - kod bolesnika sa progresivnom bolesti; svi dostupni dijagnostički postupci pre daljeg tretmana
aTNM	Autopsijski stejdžing - postmortalno ispitivanje



## 1.8. Terapija karcinoma bronha

Terapija karcinoma bronha ima za primarni cilj izlečenje, koje nađalost u velikom broju slućajeva nije moguće. Stoga se vodimo drugim ciljem, da zaustavimo dalju progresiju ove hroniće bolesti i poboljšamo kvalitet života bolesnika. U našem okruženju, veliki broj bolesnika se otkriva kada se ispolje simptomi i/ili znaci, odnosno kada je bolest već uznapredovala, i kada su šanse za izlečenje znatno manje, a terapijski pristup složeniji. Terapija karcinoma bronha je kompleksna i deluje ne samo na kurativnom planu, nego i na palijativnom, kako na fizićkom tako i na psiho-socijalnom nivou. Preporuke za lećenje obolelih od NSCLC su sadržane u vodićima definisanim od strane razlićitih udruženja kao što su: Evropsko udruženje medikalnih onkologa (ESMO – European Society of Medical Oncology), Ameriće udruženje klinićkih onkologa (ASCO– American Society of Clinical Oncology), Nacionalna sveobuhvatna mreža za maligne tumore (NCCN - National Comprehensive Cancer Network) i drugi.

Glavni vidovi terapije karcinoma bronha su: hirurgija, radioterapija i hemioterapija. Terapijski pristup zavisi od vrste tumora, stadijuma bolesti, opšteg stanja bolesnika i bolesnikove motivacije da prihvati određeni vid lećenja. Prvi faktor koji se uzima u razmatranje, ukoliko je bolesnik operabilan je stadijum bolesti, odnosno klasifikaciju po TNM sistemu. Trebalo bi razlikovati termine “operabilan” i “resektabilan”. Tumor mođe biti resektabilan, odnosno pogodan za hiruršku resekciju, ali bolesnik mođe i ne mora biti operabilan u zavisnosti od stanja bolesnika, a pre svega kardiorespiratorne rezerve. Detaljno preoperativno ispitivanje opšteg zdravstvenog stanja pacijenta, posebno respiratorne rezerve, je od izuzetne vađnosti za procenu efekata hiruške intervencije. Ispitivanje plućne funkcije pod opterećenjem doprinosi boljoj proceni nivoa oštećenja plućne funkcije podobne za bezbednu resekciju plućnog parenhima. Hirurško-patološka saradnja tokom operativnog zahvata i ex-tempore evaluacija operativnog materijala treba da potvrdi „negativne“ resekcione margine kod oćigledno intraoperativno bliskih struktura u okolini tumora. Na ovaj naćin se postiđe da resekcione margine ne predstavljaju podrućja sa visokim rizikom za recidiv bolesti.

Resekcija limfnih ćvorova N1, N2 neophodna je prilikom svake intervencije prema mapi limfnih ćvorova medijastinuma. Cilj intervencije je uzorkovanje sa najmanje tri N2 mjesta ili kompletna disekcija limfnih ćvorova.

Radikalna hirurška resekcija tumora podrazumeva postizanje negativnih margina, sistematsku disekciju čvorova, bez ekstrakapsularnog nodalnog širenja tumora, uz dokaz o negativnosti "najvišeg" medijastinalnog limfnog čvora. Resekcija se definiše kao nepotpuna ako su margine „pozitivne“, kada postoji ekstrakapsularno nodalno širenje, neodstranjeni pozitivni limfni čvorovi ili pozitivni pleuralni ili perikardni izlivi. Potpuna resekcija se obeležava sa R0 i označava odsustvo tumorskog tkiva na resekcionim površinama, mikroskopski prisutno tumorsko tkivo kao „pozitivna“ resekciona površina se obeležava R1, a makroskopski zaostali tumorski rast kao R2.

Hirurška terapija, tj. resekcija rezervisana je pre svega za rane stadijume NSCLC, I i II, ukoliko su zadovoljeni svi potrebni uslovi, bilo kao jedini vid lečenja bilo kao deo multimodalitetnog pristupa, s adjuvantnom (postoperativnom) terapijom u određenim indikacijama. Kod kompletno reseciranog NSCLC, dokazano je da adjuvantna hemioterapija poboljšava preživljavanje u subpopulaciji pacijenata sa ranim stadijumom bolesti (57). U lokalno uznapredovaloj bolesti hirurgija se ređe primenjuje, posebno kao primarni pristup. Multimodalitetni pristup je osnovni terapijski princip (hemio- i radioterapija, eventualno hirurgija), a odluka o modalitetu lečenja uveliko i najpre zavisi od precizno utvrđenog stadijuma bolesti.

### 1.9. Terapija nemikrocelularnog karcinoma bronha u IIIA stadijumu

Lokalno uznapredovali nemikrocelularni karcinom pluća predstavlja heterogenu grupu bolesnika sa stadijumom IIIA bolesti. Tu spadaju bolesnici sa tumorskim širenjem u ekstrapulmonalne strukture (T3 ili T4), ili sa zahvatanjem medijastinalnih limfnih žlezda (N1,N2) bez udaljenih metastaza (M0). U IIIA stadijum spadaju bolesnici sa tumorom ograničenim na jedno plućno krilo, bez (T3N1) ili sa zahvatanjem okolnih struktura (T4 N0 i T4 N1), ali i bolesnici sa zahvatanjem medijastinalnih limfnih žlezda (T1-3 N2).

Optimalan tretman bolesnika u IIIA stadijumu bolesti nije jasno definisan i mnogi aspekti terapije su kontroverzni. Mada postoje brojne opcije za lečenje, nijedna od njih, pojedinačno ili u kombinaciji, ne dovodi do zadovoljavajućeg efekta, izlečenja. Pristup bolesnicima u IIIA stadijumu je umnogome različit u odnosu na bolesnike u IIIB stadijumu, pošto se ovi potonji generalno smatraju inoperabilnim. Glavne kontroverze u NSCLC odnose se na lečenje IIIA stadijuma NSCLC. Sva tri terapijska modaliteta – hirurgija, hemioterapija i radioterapija – mogu biti korišćeni u tretiranju ovog IIIA stadijuma. Tekuća debata je

usmerena na to koje modalitete koristiti i kojim redosledom. Jedan od najvažnijih faktora koji utiču na lečenje bolesnika u IIIA stadijumu bolesti jeste zahvaćenost medijastinalnih limfnih žlezda (N2). Bolesnici sa N2 žlezdama nalaze se između bolesnika sa resektabilnom bolešću (stadijum I i II), i bolesnika sa neresektabilnom bolešću, i samim tim predstavljaju grupu sa najkompleksnijim lečenjem.

Prema najvećem broju objavljenih rezultata, petogodišnje preživljavanje operisanih u ovom, IIIA stadijumu, bez adjuvantne terapije, ne prelazi 15%. Shodno rezultatima prethodno već navedenih najvažnijih studija, adjuvantna terapija je postala nezaobilazni deo multimodalitetnog pristupa lečenju IIIA stadijuma NSCLC.

### IIIA-N0

Sedma revizija TNM klasifikacije karcinoma bronhija iz 2009. godine je u stadijum IIIA svrstala i bolesnike sa T4 tumorom bez zahvatanja limfnih čvorova, tj. N0. Bolesnici sa T4 tumorom smatraju se primarno neresektabilnim. Retki, pojedinačni slučajevi se naročitim hirurškim zahvatom se mogu resecurati.

### IIIA-N1

U ovu grupu bolesnika spadaju tumori klasifikovani kao T3N1 i T4 N1. Bolesnici sa T3 N1 bolešću su primarno resektabilni bolesnici (i samo retki, pojedinačni slučajevi T4 N1). U okviru ovog stadijuma, najmanji broj operisanih na osnovu pTNM pripada kategoriji T3 N1. Kao što je rečeno pri razmatranju T3 N0 tumora, preživljavanje operisanih zavisi od karakteristika T3 tumora, tj. da li se radi o lokalizovanoj invaziji zida grudnog koša (najpovoljnija varijanta), ili je kategorija T3 određena na osnovu zahvaćenosti medijastinuma ili proksimalne propagacije tumora do nivoa < 2 cm od centralne karine. U pogledu lečenja, ova kategorija operisanih se praktično ne razlikuje od operisanih sa T3 N0 tumorima, što je razmatrano u okviru II stadijuma.

### IIIA-N2 stadijum

Većina bolesnika u IIIA stadijumu ima uvećane limfne žlezde medijastinuma na CT-u (> 10 mm). U tom slučaju mora se potvrditi da li su tako uvećane limfne žlezde zahvaćene malignom bolešću. Tradicionalna transbronhijalna iglena punkcija je u novije vreme zamenjena punkcijom pod ultrazvukom, bilo endobronhijalnim (EBUS) ili endoezofagealnim (EUS). Ukoliko se ove metode ne mogu izvesti, ili i posle njih ostaje sumnja o zahvaćenosti,

medijastinoskopija je metoda koja najčešće dovodi do rešavanja dileme. Potvrda širenja bolesti u medijastinum, odnosno N2 limfne žlezde, postavlja pitanje svrsishodnosti primarne primene hirurškog lečenja kod ovih bolesnika koji su tehnički resektabilni. Iz tih razloga su se vršila i brojna ispitivanja lečenja u kombinaciji sa hemioterapijom i/ili radioterapijom pre i/ili posle hirurškog zahvata (neoadjuvantna i adjuvantna terapija).

#### Adjuvantna terapija

Adjuvantna (postoperativna) hemioterapija.

Ovaj vid lečenja zasniva se na činjenici da je najčešći vid relapsa bolesti u IIIA stadijumu u vidu sistemske diseminacije, tj. udaljenih metastaza. Kako je već ranije rečeno, shodno rezultatima najvažnijih velikih kliničkih studija, adjuvantna hemioterapija je postala nezaobilazni deo multimodalitetnog pristupa lečenju IIIA stadijuma NSCLC. Kao i kod hirurški lečenog II stadijuma, dublet adjuvantne hemioterapije na bazi platine se najčešće primenjuje i u operisanih stadijuma III NSCLC. Stalno aktuelan problem u vezi sa postoperativnom hemioterapijom ostaje nemogućnost podnošenja pune planirane doze lekova, čak ni posle eliminacije izvesnih lekova (Doxorubicin) i uvođenja lekova sa manjom hematološkom toksičnošću. Mesto novih lekova – ciljanih agenasa, kombinacije citostatika i molekularne terapije u adjuvantnom pristupu, procenjuje se u okviru novih multicentričnih, randomizovanih studija.

Adjuvantna (postoperativna) zračna terapija.

Trajal sproveden od strane LCSG (većina N1, manji broj N2/T3N0), pokazao je da lokalni recidiv kao prvo mesto pojave relapsa bolesti nastaje kod 20% operisanih bez adjuvantne terapije, u odnosu na samo 1% lokalnih recidiva u grupi sa postoperativnom zračnom terapijom. Međutim, ni ova, kao ni još nekoliko randomizovanih studija, nije pokazala korist ovog vida terapije u pogledu dužine preživljavanja. Iako su pojedine studije ukazale na štetan efekat zračne terapije posle operacije, njihove rezultate treba prihvatiti s rezervom. Uzimajući u obzir navedeno, postoperativna zračna terapija u ovom stadijumu je opravdana samo kod operisanih sa metastazama u više grupa medijastinalnih žlezda, ukoliko postoji ekstrakapsularna zahvaćenost žlezda i zahvaćen resekcioni rub, i to samo u cilju smanjenja rizika lokalnog recidiva. Dakle, postoperativna radioterapija primenjuje se u: pN2, kao i kod rezidualne mikroskopske bolesti na resekcionim marginama (u cilju smanjenja lokalnog relapsa) kod pažljivo odabranih pacijenata sa očuvanim PS, bez većeg komorbiditeta nakon

hirurgije, kao i očuvane plućne funkcije i obavezno se mora sprovoditi 3D konformalnom tehnikom u cilju smanjenja toksičnosti tretmana.

### IIIA – N0,1 stadijum – terapijski pristup

Kod pacijenata sa lezijama koje zahvataju zid grudnog koša, T3-4, N0-1 bolest, oni koji su u početku tretirani operativno (poželjni način) trebalo bi potom da budu lečeni hemioterapijom ako je resekcioni rub negativan; kada je, pak, resekcioni rub pozitivan, preporuka je da budu lečeni kombinovanom hemioradioterapijom, plus potom hemioterapijom ili da se uradi re-resekcija (dodatna resekcija), a onda potom primeni adjuvantna hemioterapija. Sličan pristup preporučuje se i za resektabilne tumore proksimalnih disajnih puteva ili medijastinuma (T3-4, N0-1). U slučaju marginalno resektabilnog superior sulkus tumora (T4, N0-1), ako se lezija prevede u resektabilni status nakon inicijalne terapije (tzv. „downstaging“), indikovano je tada hirurški pristup, resekcija i potom adjuvantna hemioterapija. Ako lezija ne konvertuje (ostaje inoperabilna), trebalo bi da sledi kompletna definitivna radioterapija, a nakon toga primena hemioterapije kao adjuvantne terapije.

### IIIA-N2 stadijum – terapijski pristup

Za pacijente u stadijumu IIIA sa (klinički) pozitivnim medijastinumskim limfnim žlezdama (T1-3 N2), terapijske opcije pre svega zavise od nalaza patohistološke analize medijastinumskih limfnih žlezda. Bolesnicima s uvećanim medijastinalnim limfnim žlezdama na CT-u ili metabolički aktivnim na PET-u trebalo bi, kao što je već rečeno, potvrditi ili isključiti njihovu zahvaćenost malignom bolešću citološki, histopatološki, raspoloživim metodama, uključujući medijastinoskopiju, medijastinotomiju, EBUSFNA, EUS-FNA, kao i CT-om vođenu FNA, bronhoskopiju; MRI mozga i testovi plućne funkcije (PFT) su takođe potrebni u ovoj fazi evaluacije. U slučaju da su medijastinalne limfne žlezde zahvaćene, bolest se svrstava u precizan III stadijum i najadekvatniji je multimodalni pristup lečenju. Ukoliko su ove žlezde patološki negativne u smislu maligne zahvaćenosti, dalje razmatranje resektabilnosti zavisi i od procene T faktora (s obzirom na to da su T4 tumori velikom većinom primarno neresektabilni). Pacijenti s negativnim nalazima biopsije medijastinumskih žlezda su kandidati za hirurški pristup uz dodatnu evaluaciju resektabilnosti u vreme hirurgije. Za pacijente sa resektabilnim tumorima, indikovana je tokom operacije disekcija medijastinumskih žlezda ili uzorkovanje („sampling“) limfnih žlezda. Ipak, kod većine operisanih u ovom IIIA stadijumu postoje metastaze u limfnim žlezdama medijastinuma (IIIA N2).

Prema ACCP (American College of Chest Physicians) razlikuju se 3 podgrupe IIIA (N2) stadijuma NSCLC:

-IIIA1 Ovoj podgrupi pripadaju operisani kod kojih na osnovu preoperativne procene (CT, PET, medijastinoskopija) nisu utvrđene N2 lezije, kod kojih je ex tempore nalaz medijastinalnih žlezda bio negativan za vreme torakotomije, a postojanje N2 lezija je utvrđeno tek nekoliko dana posle operacije na osnovu pregleda operativnog materijala.

-IIIA2 Ovoj podgrupi pripadaju operisani kod kojih, kao i u prethodnoj podgrupi, na osnovu preoperativne procene nisu utvrđene N2 lezije, ali je ex tempore nalaz tokom torakotomije potvrdio postojanje N2 lezija.

-IIIA3 Ovoj podgrupi pripadaju operisani kod kojih su pre operacije citološki ili histološki potvrđene N2 lezije. Jasno je da potvrda N2 lezija kod operisanih u IIIA1 i IIIA2 stadijumu ne utiče na planiranu operaciju – kod prvih se N2 lezije utvrde tek posle operacije, a kod drugih, ukoliko je tumor resektabilan, i pored pozitivnog ex tempore nalaza neće se odustati od operacije. Jedino kod pacijenata kategorije IIIA3 hirurško lečenje nije opravdano kao prvi terapijski postupak.

Hirurškim lečenjem bez drugih terapijskih vidova u IIIA (N2) stadijumu postiže se 5-godišnje preživljavanje 14–30%.

#### Terapijski pristup u IIIA1 i IIIA2 stadijumu

Svakako da terapijski pristup ovoj grupi pacijenata uveliko zavisi i od kompletnosti učinjene resekcije. Pacijente sa T1-3 N2 bolešću (otkrivenoj pri samoj hirurškoj eksploraciji i pri disekciji medijastinalnih limfnih čvorova) i sa pozitivnim resekcionim rubom, koji su u dobrom stanju, treba lečiti po mogućstvu konkurentnom hemioradioterapijom i potom hemioterapijom. Pritom, smatra se da radioterapiju treba započeti što ranije jer je lokalni tip relapsa u ovoj grupi najčešći 6 priciples RT. Ukoliko se ne može primeniti konkurentna, opravdano je primeniti sekvencijalnu hemioradioterapiju. Pacijentima sa negativnim resekcionim marginama savetuje se adjuvantna hemioterapija i potom radioterapija, mada redosled terapijskih modaliteta nije sasvim strogo utvrđen. Na osnovu kliničkih istraživanja adjuvantne hemioterapije za NSCLC, razmatrane su različite kombinacije, pa se tako cisplatin u kombinaciji sa vinorelbinom, vinblastinom, ili etopozidom kao adjuvantna hemioterapija nalazi u svim smernicama, vodičima. Ostale opcije uključuju cisplatin u kombinaciji sa

gemcitabinom, pemetreksedom ili docetakselom. Za pacijente sa komorbiditetima ili one koji ne mogu da tolerišu cisplatin, karboplatin u kombinaciji sa pemetreksedom ili paklitakselom može da se korist.

#### Terapijski pristup u IIIA3 stadijumu

Pouzdana je utvrđeno da u slučaju preoperativno histološki potvrđenih N2 lezija, petogodišnje preživljavanje ni uz adjuvantnu zračnu terapiju ne dostiže 10%, dok kod bolesnika sa cN0/1, a pN2 lezijama petogodišnje preživljavanje dostiže 25%. Samo hirurško lečenje u slučaju preoperativno dokazanih N2 lezija ne pruža skoro nikakve izgleda u pogledu dužeg preživljavanja operisanih. Ukoliko metastaze postoje na nekoliko nivoa medijastinalnih žlezda, kompletna resekcija najčešće nije moguća. Jedino ako postoji tzv. „minimalna“ zahvaćenost medijastinalnih žlezda (samo jedna žlezda, bez invazije kapsule), 5-godišnje preživljavanje može dostići 20–25%. Pacijente kod kojih se utvrdi neresektabilna bolest u III stadijumu, treba lečiti u zavisnosti od patološkog stadijuma prema smernicama za tu situaciju. To znači da kod pacijenata sa (T1-2 ili T3) pozitivnom nodalnom bolešću, treba uraditi dodatni MRI mozga ili PET/CT sken (ako prethodno nije rađen) u cilju utvrđivanja postojanja eventualno udaljenih metastaza. Kada ne postoji metastatska udaljena diseminacija procesa, preporuka je da terapijska opcija bude po mogućstvu definitivna konkurentna hemioradioterapija. To svakako važi za pacijente s odličnim opštim stanjem (PS 0-1), bez značajnih komorbiditeta i s minimalnim gubitkom telesne mase u prethodnom periodu. Kada se govori o konkurentnoj hemioradioterapiji, treba imati u vidu i tehničke mogućnosti pojedinih centara. Druga opcija za pacijente sa T1-3, N2 bolešću bi bila indukciona hemioterapija sa ili bez radioterapije. Kod pacijenata sa stadijumom IIIA bolesti i pozitivnim medijastinumskim čvorovima, tj. IIIA N2 stadijum (T1-3 N2), ukoliko nema progresije bolesti nakon inicijalne terapije, već se bolest prevede u operabilni stadijum, indikovano je hirurški pristup sa ili bez postoperativne hemioterapije. Pored toga, postoperativna RT treba da bude primenjena ako se nije koristila preoperativno. Suprotno tome, ako bolest napreduje, pacijenti mogu nadalje biti tretirani bilo: 1) lokalnom terapijom primenom RT (ako nije data ranije) sa ili bez hemioterapije, ili 2) sistemskom terapijom. S obzirom na to da pacijenti sa III stadijumom bolesti imaju i lokalne i udaljene relapse, teoretski, primena hemioterapije može iskoreniti mikrometastatsku bolest očigledno prisutnu, ali koja se ne može detektovati u vreme dijagnoze. Vreme primene ove hemioterapije varira, bez jasne preporuke. Takva hemioterapija može biti data izolovano, sekvencijalno ili istovremeno sa RT.

## Neoadjuvantna (indukciona) hemioterapija

Kako je 5-godišnje preživljavanje operisanih u IIIA stadijumu bez adjuvantne terapije loše (15% IIIA), sredinom devedesetih godina prošlog veka počelo se sa primenom neoadjuvantne, tj. hemio i/ili zračne terapije pre operacije. Cilj ovog vida terapije je poboljšanje preživljavanja putem „prevođenja“ (*downstaging*) u niži stadijum bolesti, i to dejstvom na primarni tumor, medijastinalne limfne zlezde, eventualno prisutne mikrometastaze, kao i na faktore rasta poreklom od strane tumora.

### a) Neoadjuvantna (indukciona) hemioterapija u stadijumu IIIA N0,1

Entuzijazam za primenu neoadjuvantne (indukcione) terapije potiče nakon studija sprovedenih krajem prošlog veka gde su dobijeni pozitivni rezultati u preživljavanju bolesnika u ranim stadijumima, uključujući i IIIA stadijum, koji su pre hirurškog zahvata primili hemioterapiju. Novije studije, kao i metaanalize, pokazale su samo marginalnu korist neoadjuvantne HT, bez statistički značajnog dužeg preživljavanja pri primeni neoadjuvantne terapije. Mada je nekoliko studija pokazalo određenu korist u primeni neoadjuvantne HT, ta korist nije na planu dužeg preživljavanja, te usled toga, za sada se neoadjuvantna terapija kod resektabilnih bolesnika od I do IIIA(N1) stadijuma ne preporučuje.

### b) Neoadjuvantna (indukciona) hemioterapija u stadijumu IIIA N2

Rezultati brojnih studija faze III, kao i meta-analiza ipak nisu konzistentni s očekivanim boljim preživljavanjem pri primeni neoadjuvantne terapije. Međutim, evidentno je da se u 40–60% bolesnika njome bolest prevodi u nižu podgrupu stadijuma bolesti („downstaging“) i da se postiže kompletan odgovor u 5–10% bolesnika. Istovremena primena hemioterapije i radioterapije u neoadjuvantnom smislu poboljšava prevođenje bolesnika u niži stadijum bolesti, ali i povećava morbiditet i mortalitet tretmana. Kada je u pitanju primena hemioterapije kod ovih bolesnika, komplijansa je bolja prilikom primene neoadjuvantne hemioterapije, gde više od 70% bolesnika primi sva tri planirana ciklusa hemioterapije, dok pri primeni adjuvantne hemioterapije svega 45–60% bolesnika primi planiranu hemioterapiju. Sa druge strane, nije još jasno da li hemioterapiju primeniti pre (neoadjuvantno) ili posle (adjuvantno), s obzirom na to da je meta-analizom utvrđeno da ne postoji razlika u preživljavanju. Kako je navedeno, pokazalo se ipak da je u grupi bolesnika koji su inicijalno procenjeni kao inoperabilni, posle neoadjuvantne terapije operacija moguća kod oko 50% bolesnika. Tu se sada sa hirurškog aspekta postavljaju dva važna, osnovna pitanja: 1) pri kojoj



vrsti radiografskog odgovora na terapiju indikovati operaciju; 2) kako proceniti obim resekcije. Što se tiče prvog pitanja, veoma je rasprostranjen stav da je hirurško lečenje opravdano samo pri jasnoj regresiji na nivou primarnog tumora i medijastinuma. Jasan odgovor na terapiju je moguće postići u slučaju 60–75% bolesnika.

Drugo aktuelno pitanje, obim resekcije pluća posle indukciono hemioterapije, svodi se na odluku da li obim resekcije planirati u odnosu na prvobitno (pre terapije) procenjenju lokalnu proširenost, ili u odnosu na proširenost posle terapije. Na osnovu dosadašnjeg iskustva opravdano uraditi najmanji moguć obim resekcije ukoliko ex tempore nalaz operativnog materijala potvrdi zdrave resekzione rubove. Jasno je da je i posle značajnog broja trajala izostao decidan odgovor na pitanje da li je kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim tumorima kategorije T3N2, u pogledu lokalne kontrole i preživljavanja, bolje primeniti indukcionu terapiju, a zatim operaciju, ili samo hemio/zračnu terapiju. Preporuka za lečenje bolesnika sa preoperativno potvrđenim N2 lezijama, hirurško lečenje dolazi u obzir: a) kod bolesnika kod kojih se torakotomijom utvrde neočekivane N2 lezije, ali samo ako je moguća kompletna resekcija; lečenje se mora dopuniti adjuvantnom hemioterapijom, a ako je moguće i zračnom terapijom, b) kod bolesnika kod kojih je indukciona terapija dovela do jasnog odgovora na nivou medijastinuma, i to samo ako je moguća kompletna resekcija, po mogućstvu lobektomija. Kako je remediastinoskopija u ovoj situaciji tehnički znatno teža nego prva medijastinoskopija, inicijalna procena se može izvršiti na osnovu transbronhijalne biopsije pod ultrazvukom, a procena posle hemioterapije pomoću medijastinoskopije. Specifičan je i slučaj duplog primarnog karcinoma pluća. Naime, stav je da solitarne lezije u kontralateralnom delu pluća treba smatrati drugim primarnim tumorom i tretirati sa kurativnim ciljem (i hirurški) ako su oba tumora potencijalno kurabilna.

### 1.9.1 Patohistološka slika regresije karcinoma bronha

Patohistološka slika regresije karcinoma bronha može biti terapijom indukovana ili spontana. Terapijom indukovane morfološke regresivne promene u karcinomima pluća slične su sa promenama u drugim tipovima karcinoma. Za određivanje stepena tumorske regresije najvažnije je odrediti aree rezidualnog tumora (ART) i jasno ralikovati žive od nekrotičnih tumorskih ćelija.

Dejstvom terapije ili ishemijom veoma često se javlja nekroza unutar tumorskog tkiva. Nekroza se obično dešava u centralnim delovima tumora. Oko tumorske nekroze je obično

prisutan uzak rub ćelija penušave citoplazme. Klasteri ćelija penušave citoplazme mogu biti prisutni i bez tumorske nekroze. Idući ka periferiji tumorskog čvora klasteri ćelija penušave citoplazme se nadovezuju na veoma vaskularizovano nespecifično granulaciono tkivo. U tumorskom čvoru se takođe uočavaju i isprani igličasti kristali holesterola, lokalizovani uglavnom u marginalnim područjima tumorske nekroze ili oko ćelija penušave citoplazme. Ponekad su ovi isprani igličasti kristali holesterola okruženi multijedarnim džinovskim ćelijama tipa oko stranog tela. Periferno od nespecifičnog granulacionog tkiva prisutno je zrelo fibrozno vezivno tkivo sa velikim područjima formiranja ožiljaka. Fibroza u nekim slučajevima može da poprimi mutilantni karakter sa velikim područjima destrukcije okolnog zdravog parenhima pluća. Unutar područja fibroze mogu da se uoče i područja kondenzacije elastičnih i kolagenih vlakana, kao i područja hijalinizacije. Na mestu primarnog tumora ali i u okolnom plućnom parenhimu zidovi krvnih sudova mogu da dovedu do kompletne ožiljne obliteracije lumena krvnih sudova, koje su odgovorne za nastanak ishemijske nekroze tumorskog tkiva (69,70).

## 2. CILJ I HIPOTEZE

1. Procena odgovora na neoadjuvantnu terapiju kod bolesnika sa IIIA stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha u odnosu na T faktor i N faktor.
2. Procena TNM klasifikacije pre i posle primenjene neoadjuvantne terapije kod bolesnika sa IIIA stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha..
3. Određivanje stepena tumorske regresije patohistološkom analizom hirurškog resekata nemikrocelularnog karcinoma bronha operisanih bolesnika nakon primenjene neoadjuvantne terapije, kao prognostički faktor za period bez bolesti i ukupnog preživljavanja.
4. Određivanje stepena regresije tumora u maligno izmenjenim limfnim čvorovima nakon primenjene neoadjuvantne terapije kod bolesnika sa IIIA stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha, kao prognostički faktor za period bez bolesti i ukupnog preživljavanja.

### Radne hipoteze:

1. Neoadjuvantna terapija dovodi do značajnog smanjenja T faktora i do značajnog smanjenja N faktora u terapiji kod bolesnika sa IIIA stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha.
2. Neoadjuvantna terapija dovodi do značajnog sniženja TNM stadijuma proširenosti karcinoma bronha kod bolesnika sa IIIA stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha.
3. Neoadjuvantna terapija dovodi do značajne tumorske regresije procenjene na tumorskom resekatu i regionalnim limfnim čvorovima kod bolesnika sa IIIA stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha.
4. Stepenn tumorske regresije u resekatu primarnog tumora je značajan prognostički faktor za procenu perioda bez bolesti i ukupnog preživljavanja kod bolesnika sa IIIA stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha.
5. Stepenn tumorske regresije u limfnim čvorovima je značajan prognostički faktor za period bez bolesti i ukupno preživljavanje kod hirurški lečenih bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha nakon primene neoadjuvantne terapije.

### 3. MATERIJAL I METODE

Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka:

Pre-terapijsko određivanje stadijuma bolesti uključuje: istoriju bolesti i klinički pregled bolesnika, radiografiju i ST grudnog koša, ultrazvuk gornjeg abdomena, bronhoskopiju sa endoskopskom evaluacijom tumora, nodalnog statusa predpostavljene resekcione površine-karane i medijastinoskopiju.

► *Kriterijumi na osnovu kojih se pacijenti uključuju u studiju:*

1. histološki ili citološki postavljena dijagnoza nemikrocelularnog karcinoma bronha stadijuma IIIA,
2. performans status prema ESOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-1,
3. laboratorijske vrednosti kompletne krvne slike, jetrenih enzima AST, ALT, uree, kreatinina, hemoglobina, leukocita, eritrocita moraju biti u granicama referentnih vrednosti pre početka indukciono terapije,
4. nakon indukciono terapije potrebno je proceniti da li je kod pacijenta postignut klinički odgovor, tj. postignuta je regresija "downstaging" ili stabilna bolest
5. saglasnost pacijenta sa terapijskim procedurama.

► *Kriterijumi na osnovu kojih se pacijenti ne mogu uključiti u studiju:*

1. resektabilan lokalni recidiv ranije operisanog plućnog tumora,
2. sinhroni primarni ili sekundarni maligni tumor bilo koje lokalizacije,
3. manifestna infekcija pre početka terapije
4. prisustvo drugog hroničnog oboljenja kod pacijenta koje onemogućava hiruršku resekciju.

Kod ispitanika će se analizirati sledeće kliničko-patološke karakteristike:

- demografske karakteristike (pol, starost),
- histološki tip karcinoma prema smernicama WHO,
- obim resekcije plućnog parenhima,
- klinički stadijum pre primene neoadjuvantne terapije ( cTNM )
- klinički stadijum posle primene neoadjuvantne terapije (ycTNM),
- patološki stadijum (pTNM),
- nodalni status (broj odstranjenih i histološki pregledanih regionalnih limfnih čvorova),
- rezidualna bolest (R0, R1 i R2),

- regresioni gradus („responderi“ i „non-responderi“),
- Disease Free Period (DFP) ili period bez bolesti
- Overall survival (OS) ukupno preživljavanje.

Klinički odgovor je vrednovan po kriterijumima Svetske Zdravstvene Organizacije (WHO):

- kompletni odgovor (Complete response-CR)
- parcijalni odgovor (Partial response-PR)
- stabilna bolest (Stable disease- SD)
- progresija bolesti (Progressive disease-PD)

Hirurški materijal (plućni parenhim sa tumorom i limfnim čvorovima) će se makroskopski i mikroskopski detaljno obraditi standardnim metodama obrade i bojenja tkiva.

Na osnovu tipa i obima očuvanog tumorskog tkiva i tumorske nekroze, reaktivnih promena oko tumorskog tkiva će se određivati stepen tumorske regresije-patološki odgovor:

- Gradus I: bez ili sa samo manjom, više spontanom regresijom tumora
- Gradus II: morfološki prisutni znaci terapijom indukovane tumorske regresije
- Gradus IIA: manje od 10% očuvanog tumorskog tkiva
- Gradus IIB: više od 10% očuvanog tumorskog tkiva
- Gradus III: kompletna regresija tumora, bez prisustva očuvanog tumorskog tkiva.

Na osnovu gradusa tumorske regresije nakon primene indukcione/neoadjuvantne terapije pacijenti će se podeliti u dve grupe:

1. «RESPONDERI» pripadaju gradusu regresije IIB i III,
  - sa dobrim odgovorom primenjenu neoadjuvantnu terapiju,
2. «NON-RESPONDERI» pripadaju gradusu regresije I i IIB;
  - sa slabim odgovorom na primenjenu neoadjuvantnu terapiju

## Statistička analiza

Prilikom statističke obrade podataka, računate su deskriptivne statistike: frekvencije, prosečna vrednost, medijana, standardna devijacija, minimum, maksimum, procenti. Podaci u predstavljeni grafički pomoću stubičastih dijagrama, pita, histograma i boks dijagrama. Vreme preživljavanja je predstavljeno Kaplan Majerovim krivama.

U statističkoj analizi korišćene su parametarske i neparametarske metode, t test, test prporcija, hi kvadrat test, Kao mera povezanosti kod kategorijalnih promenljivih računati su koeficijent  $f_i$  ( $\phi$ ), Kramerov V koeficijent. U analizi preživljavanja korišćen ke log rank test i formirani su Koksovi regresioni modeli

Razlike za koje je p vrednost bila manja od 0,05 uzete su kao statistički značajne.

Za statsitičku obradu podataka korišćeni su Microsoft Excel 2007 i statsitički paket Statistica 13 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA), univerzitetska licenca za Univerzitet u Novom Sadu.

## 4. REZULTATI

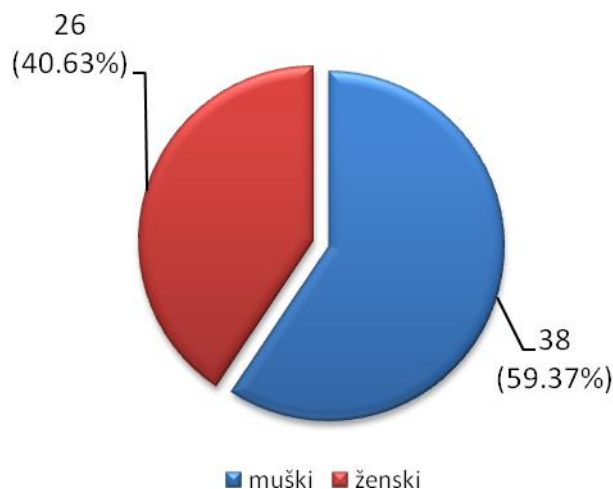
### 4.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

Ukupno je u ispitivanje uključeno 64 ispitanika, i pri tome je većina ispitanika bila muškog pola 38 (59,73%), dok je žena bilo 26 (40,63%). (Tabela 8, Grafikon 8.).

Tabela 8. Prikaz distribucije ispitanika u odnosu na životnu dob

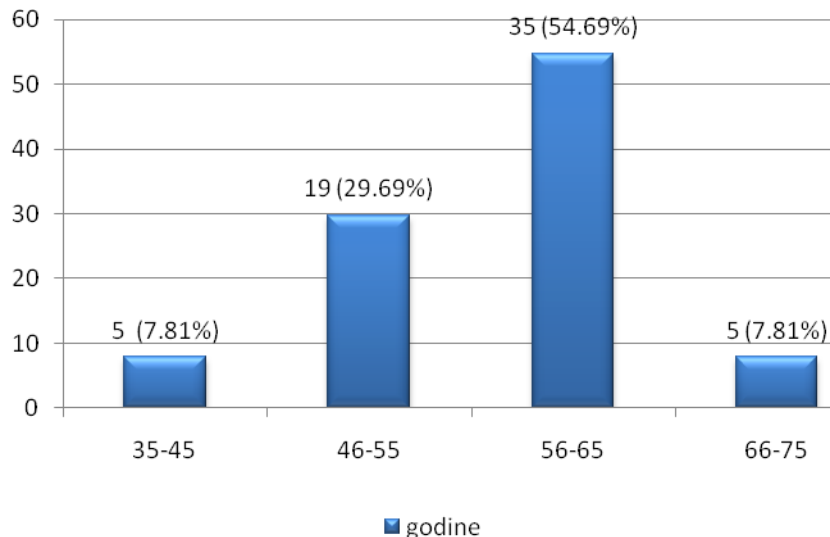
Pol	broj	Procenat %
Muški	38	59.37
Ženski	26	40.63

Grafikon 8. Prikaz distribucije ispitanika u odnosu na životnu dob:



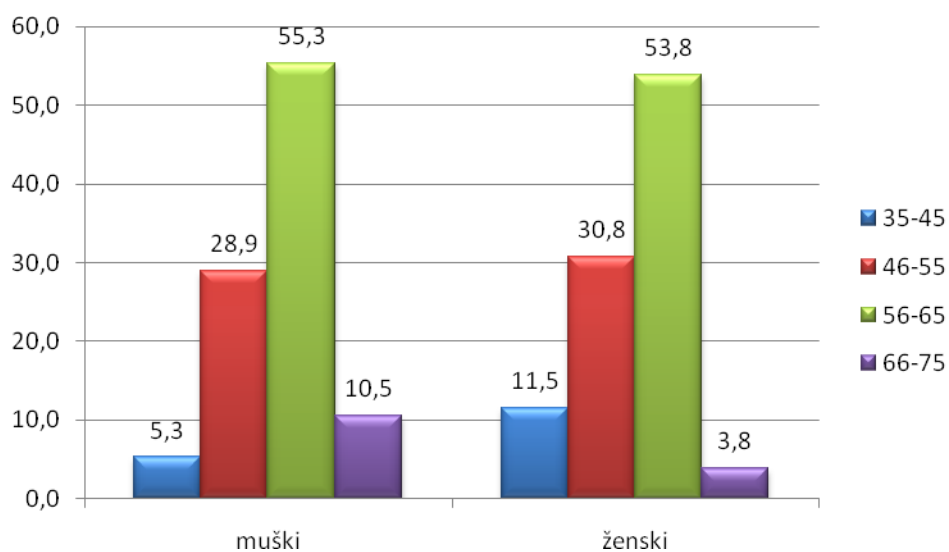
U odnosu na životnu dob, ispitanici su podeljeni u 4 kategorije. Najveći broj ispitanika je bio u dobnoj grupi od 56 do 65 godina, njih 35 (54,7%), nešto manje u grupi od 46 do 55 godina, njih 19 (29,7%), u grupi od 66 do 75 godina je bilo 5 (7,81%) ispitanika, dok je svega 5 (7,8%) ispitanika bilo u dobnoj grupi od 35 do 45 godina. Posečna starost ispitanika je 56,7 godina. Najstariji ispitanik je imao 74 godine, dok je najmlađi ispitanik imao 38 godina (Grafikon 9.).

Grafikon 9. Distribucija ispitanika u odnosu na dobne grupe



Prosečna starost ispitanika muškog pola je bila  $58,4 \pm 9,7$  godine. Najviše ispitanika muškog pola, njih 21 (55,3%), je bilo u dobnoj grupi 55-65 godina. Prosečna starost ispitanika ženskog pola je bila  $57,6 \pm 7,4$  godine. Najviše ispitanika ženskog pola, po 14 (53,8%), je bilo podjednako zastupljeno u dobnoj grupi od 56-65 godina (Grafikon 10).

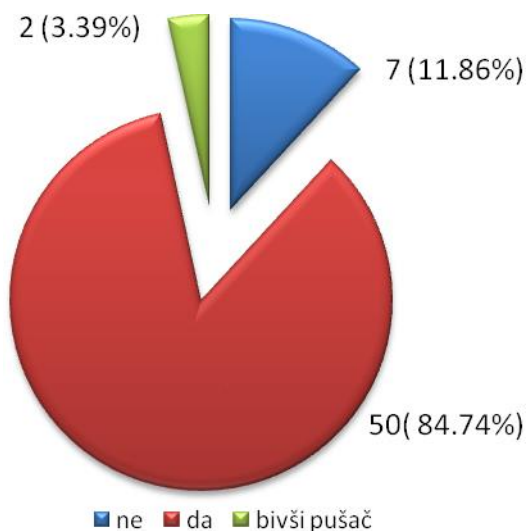
Grafikon 10. Distribucija ispitanika u donosu na životnu dob i pol





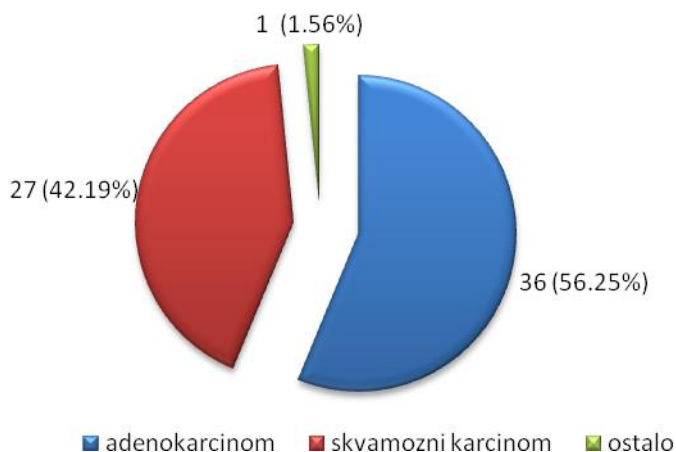
Od ukupnog broja ispitanika njih 50 (84,74%) svakodnevno je pušilo 24 cigarete/dan, minimalno 10 cigareta, dok su pojedini ispitanici pušili čak 60 cigareta/dan. Samo 2 (3,39%) ispitanika su bili nepušači, a njih 7 (11,86%) su bili bivši pušači (Grafikon 11).

Grafikon 11. Distribucija ispitanika u odnosu na pušački status



U odnosu na histološke podtipove NSCLC, u ovoj grupi ispitanika najzastupljeniji je bio adenokarcinom 36 (56,25%). Obolelih od skvamoznog karcinoma je bilo njih 27 (42,19%), dok je samo jedan od ispitanika imao podtip nemikrocelularnog karcinoma označen kao „drugi” (Grafikon 12).

Grafikon 12. Distribucija ispitanika prema histološkim tipovima karcinoma.



Od ukupnog broja ispitanika, kod 33 sa dijagnostikovanim adenokarcinoma. Njih 25 su bili pušači, a 6 nepušači. Kod 25 ispitanika sa skvamoznim karcinomom, 24 su bili pušači, samo jedan je bio nepušač (Tabela 9).

Tabela 9. Distribucija ispitanika u odnosu na naviku pušenja i histološki tip karcinoma.

Histološki tip karcinoma	Navika pušenja			
	Ne	Da	Prestao	Ukupno
<b>Adenokarcinom</b>	6	25	2	33
<b>Skvamozni karcinom</b>	1	24	0	25
<b>Ostalo</b>	0	1	0	1
<b>Ukupno</b>	7	50	2	59

#### 4.2 Prikaz ispitanika prema kliničkom stadijumu bolesti c/ycTNM

Najveći broj ispitanika prema cT statusu je imao cT3 karakteristike tumora, njih 22 (36.7%) i T4 19 (31.7%) ispitanika. Od 60 ispitanika njih 51 (85%) su imali uvećanje limfatika N2 sprata (cN2), dok je bez uvećanja limfatika - cN0 i uvećanje limfatika N1 sprata-cN1 imalo po po 4 (6,7%) ispitanika.

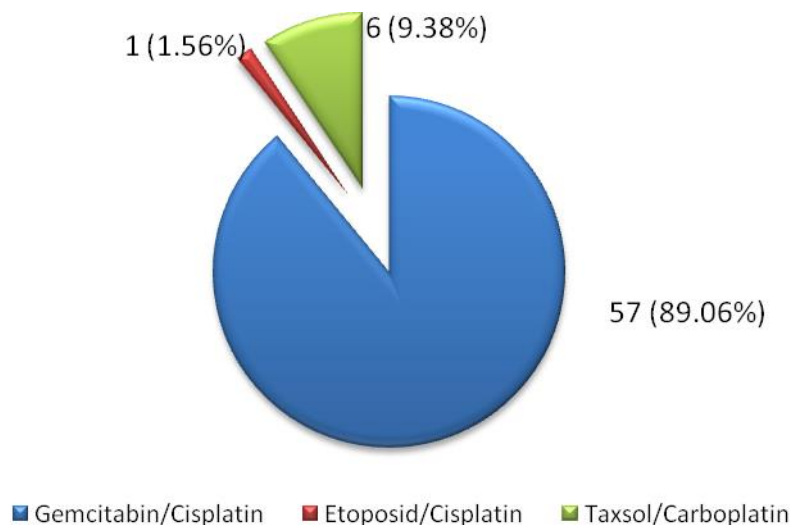
U ispitivanje su uključeni pacijenti kliničkog stadijuma IIIA, IIIB i IV, s tim što je najveći broj 47 (78.3%) bio u stadijumu IIIA, zatim 11 (18,3%) u stadijumu IIIB, a najmanji 2 (3.3%) u stadijumu IV, što je i bio kriterijum za izbor pacijenata ispitivane grupe (Tabela 10).

Tabela 10. Distribucija ispitanika prema kliničkom stadijumu bolesti.

	cT - status		cN - status		Stadijumi bolesti		
	Broj pacijenat	Procenat %		Broj pacijenat	Procenat %	Broj pacijenat	Procenat %
T1a	1	1.7				-	-
T1b	4	6.7	N0	4	6.7	-	-
T2a	7	11.7	N1	4	6.7	-	-
T2b	7	11.7	N2	51	85.0	47	78.3
T3	22	36.7	N3	1	1.7	11	18.3
T4	19	31.7				2	3.3
<b>Ukupno</b>	<b>60</b>	<b>100</b>		<b>60</b>	<b>100</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

Od ukupnog broja ispitanih bolesnika, najveći broj njih 57 (89,06%) je lečen neoadjuvantnom terapijom prema protokolu Gemcitabin/Cisplatin. Samo jedan ispitanika je primio Etoposid/Cisplatin, dok je njih 6 (9,38%) ispitanika lečeno neoadjuvantnom hemioterapijom po protokolu Taxsol/Carboplatin (Grafikon 13).

Grafikon 13. Distribucija ispitanika prema hemioterapijskim protokolima za neoadjuvantnu terapiju NSCLC



U tabeli 11. je prikazano poređenje kliničke procene T statusa (cT) pre i nakon primene neoadjuvantne terapije prema *RECIST* kriterijumima.. Uočava se da je došlo do **downstaging-a** u odnosu na T-status, što je bio jedan od kriterijuma na osnovu kojih je indikovano dalje operativno lečenje. Ukoliko pogledamo tumore manjih dimenzija nije došlo do njihovog značajnijeg smanjenja tako da je samo kod jednog ispitanika sa kliničkom procenom tumora T1a karakteristika, posle terapije tumor ostao nepromenjen, četiri ispitanika kliničkog statusa T1b, nakon terapije njih dvojica su ostala nepromenjena, a 2 su prešla u ycT1a, 7 ispitanika sa kliničkim karakteristikama tumora cT2a, 4(57,1%) su ostala ne promenjenog statusa, a 1(14,3%) je prešao u ycT1b, 2 u ycT1a(28,6%) i od 7 ispitanika kliničkog statusa cT2b, 5(71,4%) tumor je ostao ne promenjen, 1 je prešao u ycT2a(14,3%), a 1(14,3%) u ycT1b.

Ukoliko pogledamo tumore većih dimenzija uočavamo da je veći broj njih prešao u tumore manjih dimenzija tj. statusa nakon primenjene neoadjuvantne terapije. Od 19 ispitanika kliničkog statusa cT4, samo jedan je ostao ycT4(5,3%), 5(26,3%) je prešlo u ycT3, 6(31,6%) u ycT2b, 4(22,7%) u ycT2a, 2(13,6%) u ycT1a i jedan pacijent je ostvario klinički kompletnu regresiju tumora. On je ujedno i jedini u ycT0 stadijumu bolesti. Kliničkim

statusom cT3 obuhvaćeno je 22 ispitanika kod njih 7(31,8%) tumor je ostao ne promenjen, kod 3(13,6%) je prešlo u ycT2b, 5(22,7%) u ycT2a, 4(22,7%) u ycT1b i 3(13,6%) u ycT1a.

Od ukupno 60 ispitanika, kod 28,3% T status se ostao ne promenjen dok je kod 71,7% došlo do prelaska u niže T statuse. Testom poređenja proporcija dobijeno je da postoje statistički značajne razlike,  $p=0.0003269$  u kliničkim procenama veličine tumora- cT i ycT pre i nakon neoadjuvantne terapije (Tabela 11. i 11a)

Tabela 11. Poređenje kliničke procene T statusa pre (cT) i posle primenjene neoadjuvantne terapije (ycT) u apsolutnim vrednostima.

cT	ycT							Ukupno
	ycT0	ycT1a	ycT1b	ycT2a	ycT2b	ycT3	ycT4	
cT1a	0	1	0	0	0	0	0	1
cT1b	0	2	2	0	0	0	0	4
cT2a	0	2	1	4	0	0	0	7
cT2b	0	0	1	1	5	0	0	7
cT3	0	3	4	5	3	7	0	22
cT4	1	2	0	4	6	5	1	19
Ukupno	1	10	8	14	14	12	1	60

Tabela 11a. Poređenje kliničke procene T statusa pre (cT) i posle primenjene neoadjuvantne terapije (ycT) u procentima

cT %	ycT %							Ukupno %
	ycT0	ycT1a	ycT1b	ycT2a	ycT2b	ycT3	ycT4	
cT1a	0	100	0	0	0	0	0	100
cT1b	0	50	50	0	0	0	0	100
cT2a	0	28,6	14,3	57,1	0	0	0	100
cT2b	0	0	14,3	14,3	71,4	0	0	100
cT3	0	13,6	18,2	22,7	13,6	31,8	0	100
cT4	5,3	10,5	0	21	31,6	26,3	5,3	100

U tabeli 12. prikazano je poređenje ispitanika u odnosu na kliničku procenu metastatske zahvaćenost regionalnih limfni čvorovima (N-status) pre i posle neoadjuvantne

terapije na osnovu CT pregleda i izmerenog kraćeg dijametara limfnog čvora. Registrujemo da je došlo do izvesnog smanjenja dijametara limfnih čvorova u kliničkom odgovoru na neoadjuvantnu terapiju. Od ukupno 51 pacijenta sa uvećanim limfaticima N2 sprata- cN2, kod njih 23(45,1%) ostalo je isti status- ycN2 stadijumu, dok je kod ostalih pacijenata procenjena zahvaćenost nižeg sprata limfatika, njih 15(29,4%) je imalo ycN1 status, a 13(25,5%) u ycN0 status. Jedan pacijent je sa cN3 zabeležen ycN1, od četiri pacijenta sa cN1 statusom dva su ostala u istom ycN1 a kod dva pacijenta tisu zabeleženi uvećani limfatici- ycN0. Četiri pacijenta koja su bila klinički procenjena kao cN0 status su posle neoadjuvantne terapije i ostala ycN0 istog statusa. Od ukupno 60 pacijenata 38,3% je ostalo istog N statusa, dok je kod 61,7% došlo do prelaska u niže N stative (Tabela 12). Testom poređenja proporcija dobijeno je da postoje statistički značajne razlike,  $p=0.031511$  u odnosu na kliničku procenu zahvaćenosti medijastinalnih limfatika pre i posle neoadjuvantne terapije.

Tabela 12. Poređene kliničke procene zahvaćenosti medijastinalnih limfatika (N status) pre (cN) i posle primenjene neoadjuvantne terapije (ycN) u apsolutnim vrednostima.

	ycN			Ukupno
	ycN0	ycN1	ycN2	
cN				
cN0	4	0	0	4
cN1	2	2	0	4
cN2	13	15	23	51
cN3	0	1	0	1
Ukupno	19	18	23	60

Tabela 12a. Poređene kliničke procene zahvaćenosti medijastinalnih limfatika (N status) pre (cN) i posle primenjene neoadjuvantne terapije (ycN) u procentima.

	ycN %			Ukupno %
	ycN0	ycN1	ycN2	
cN %				
cN0	100%	0	0	100
cN1	50%	50%	0	100
cN2	25,5%	29,4%	45,1%	100
cN3	0	100%	0	100

Uporedili smo kliničke stadijume bolesti pre i nakon primenjene neoadjuvantne terapije. Uočava se da je došlo do izvesne regresije bolesti (*downstaging*). Od ukupno 60 pacijenata ispitivane grupe 33,3% je ostalo u istom kliničkom stadijumu dok je kod 66,7% došlo do prevođenja u niže stadijume bolesti.

U kliničkom stadijumu cIV bila su 2 pacijenta, jedan je preveden u ycIIIb, drugi u ycIb. 11 pacijenata je bilo kliničkog stadijuma cIIIB, samo jedan je ostao isti stadijum, 3(27,3%) su prevedena u ycIIIA, dok su 2 (18,2) u ycIIB, 3(27,3%) u ycIIA, 1(9,1%) u ycIA. Kod jednog je ostvarena klinički kompletna regresija bolesti (yc0). U kliničkom stadijumu cIIIA od 47 pacijenata, 19(40,4%) je ostalo isti stadijum, 7(14,9%) je prevedeno u ycIIB, 14(29,8%) u ycIIA, 2(4,3%) u ycIB i 5(10,6%) je prevedeno ycIA. Testom poređenja proporcija dobijeno je da postoje statistički značajne razlike,  $p=0.004224$  u poređenju kliničkih procena stadijuma bolesti kod ispitanika pre i nakon neoadjuvantne terapije (Tabela 13. i 13a.)

Tabela 13. Poređenje kliničkih stadijuma –c i yc kod ispitanika pre i posle primene neoadjuvantne terapije u apsolutnim vrednostima.

KS (c)	Klinički stadijumi bolesti posle neoadjuvantne terapije(yc)							Ukupno
	yc0	ycIA	ycIB	ycIIA	ycIIB	ycIIIA	ycIIIB	
cIIIA	0	5	2	14	7	19	0	47
cIIIB	1	1	0	3	2	3	1	11
cIV	0	0	1	0	0	0	1	2
Ukupno	1	6	3	17	9	22	2	60

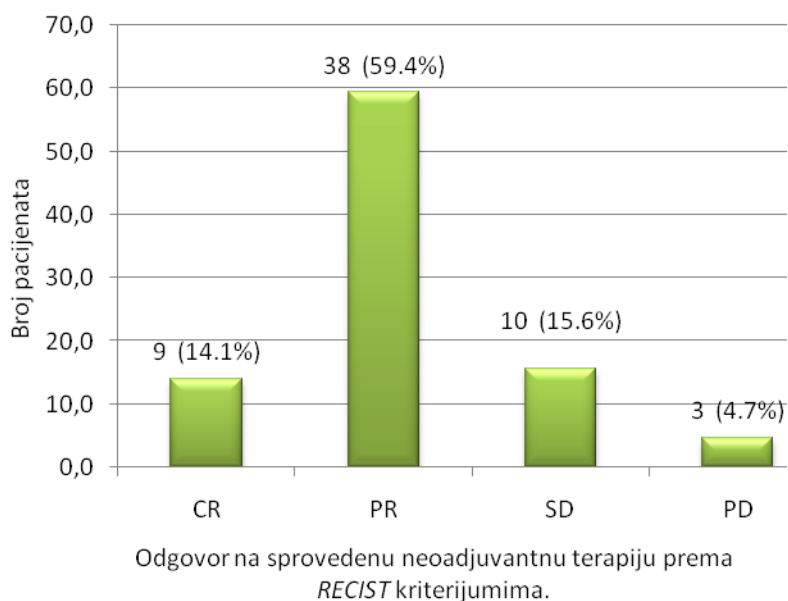
Tabela 13a. Poređenje kliničkih stadijuma –c i yc kod ispitanika pre i posle primene neoadjuvantne terapije u procentima.

KS (c)	Klinički stadijumi bolesti (KS) posle neoadjuvantne terapije(yc) %							Ukupno %
	yc0	ycIA	ycIB	ycIIA	ycIIB	ycIIIA	ycIIIB	
cIIIA	0	10,6	4,3	29,8	14,9	40,4	0	100
cIIIB	9,1	9,1	0	27,3	18,2	27,3	9,1	100
cIV	0	0	50	0	0	0	50	100

Prema RECIST kriterijumima, 9 (14,1%) pacijenata je imalo kompletan odgovor na neoadjuvantnu hemioterapiju terapiju. Najveći broj pacijenata njih 38 (59,4%) imalo je parcijalni odgovor. Kod deset pacijenata 15,6% je ostvarena stabilna bolest, dok je samo 3

(4,7%) imalo progresiju bolesti. (Grafikon 14.)

Grafikon 14. Distribucija pacijenata u odnosu na ostvaren terapijski odgovor nakon neoadjuvantne terapije vrednovan *RECIST* kriterijumima.



- *Complete response-CR*
- *Partial response-PR*
- *Stable disease-SD*
- *Progressive disease-PD*

Od ukupno 53 pacijenta koja su primila neoadjuvantnu terapiju prema protokolu Gemcitabin/Cisplatin, njih 33 (62,3%) je imalo parcijalni odgovor na primenjenu terapiju, 9 (17%) pacijenta je imalo kompletan odgovor. Jedan pacijent je primio Etoposid/Cisplatin protokol nakon kojeg je ustanovljen parcijalni odgovor. Šest pacijenata je primilo protokol Taxsol/Carboplatin njih 4(66,7%) je imao parcijalni odgovor, dok su 2(33,3%) pacijenta imala stabilnu bolest (Tabela 14.).

Tabela 14. Distribucija ispitanika prema neoadjuvantom protokolu i efikasnosti hemioterapije prema *RECIST* kriterijumima.

Neoadjuvantna terapija	Klinički odgovor				Ukupno
	CR	PR	SD	PD	
<b>Gemcitabin/Cisplatin</b>	9	33	8	3	53
%	17%	62,3%	15,1%	5,66%	100%
<b>Etoposid/Cisplatin</b>	0	1	0	0	1
%	0.00%	100%	0.00%	0.00%	100%
<b>Taxsol/Carboplatin</b>	0	4	2	0	6
%	0.00%	66,7%	33,3%	0.00%	100%

### 4.3 Prikaz bolesnika prema kliničkom stadijumu bolesti ycTNM nakon neoadjuvantne terapije i patološkom stadijumu bolesti ypTNM u hirurškom materijalu

U daljem istraživanju uporedili smo klinički stadijum bolesti nakon neoadjuvantne terapije i patološki stadijum bolesti koji je procenjen na dobijenom hirurškom materijalu.

Tabela 15. prikazuje odnos T statusa posle neoadjuvantne terapije (ycT) i patološkog T statusa (pT). Uočavamo da se ova dva statusa značajno razlikuju. *RECIST* kriterijumi su precejivali T status posle neoadjuvantne terapije (ycT), uporedili smo ga sa T statusom utvrđenim od strane patologa na resekcionom materijalu (ypT). Ukupno su 32 pacijenata imala viši ycT-statusa radiološkom procenom u odnosu na patološki yp-T status.

Od 11 pacijenata koji su patološki ostvarili kompletnu regresiju (CR) bolesti ypT0, prema *RECIST* kriterijumima je to kod zabeleženo preoperativno kod samo jednog pacijenta dok su ostali imali višu procenu T-statusa i to: 6(54,5%) u ycT1a, 1(9,09%) u ycT1b, i 3(27,3%) pacijenta u ycT2b. U ypT1a status patološkim pregledom svrstano je 8 pacijenata, *RECIST* kriterijumi su bili usaglašeni sa ovim nalazom kod četiri pacijenta (50%) dok su ostali procenjeni kao viši T-statusi i to: 2(24%) pacijenta ycT1b, 1(12,5%) u ycT2a i 1(12,5%) u ycT3. Od 10 pacijenata koji su imali patološki stadijum ypT1b, klinički je 4 (40%) pacijenta bilo adekvatno procenjeno dok su ostali procenjeni kao viši T-status i to: 4 (40%) ycT2a, 1(10%) ycT2b i 1(10%) ycT3. Od 17 pacijenata koji su patološki imali status ypT2a, klinički je jedan pacijent procenjen kao niži status ycT1b, 6(35,3%) je imalo isti ycT2a dok su ostali precejnjeni kao viši T-status i to: 7(41,2%) ycT2b i 3(17,6%) ycT3. Od 7 pacijenata patološkog stadijuma ypT2b, klinički je 5(71,4%) je adekvatno procenjeno dok su 2(28,6%) bila višeg tj. ycT3statusa. Od 5 pacijenata koji su patološki imali ypT3 svih 5(100%) je i klinički bilo adekvatno procenjeno- ycT3. Od 2 pacijenta koja su patološki bila ypT4, klinički je jedan adekvatno procenjen dok je jedan procenjen kao ycT2b. Testom poređenja proporcija dobijeno je da ne postoje statistički značajne razlike,  $p=0.105649$  u kliničkoj poceni T statusa nakon neoadjuvantne terapije i patološkim karakteristikama tumora u resekcionom materijalu (Tabela 15 i 15a).



Tabela 15. Poređenje procene T statusa *RECIST* kriterijumima nakon neoadjuvantne hemioterapije (ycT) i patološkog T statusa u resekcionom materijalu (ypT) u apsolutnim vrednostima.

ypT	ycT							Ukupno
	ycT0	ycT1a	ycT1b	ycT2a	ycT2b	ycT3	ycT4	
ypT0	1	6	1	3	0	0	0	11
ypT1a	0	4	2	1	0	1	0	8
ypT1b	0	0	4	4	1	1	0	10
ypT2a	0	0	1	6	7	3	0	17
ypT2b	0	0	0	0	5	2	0	7
ypT3	0	0	0	0	0	5	0	5
ypT4	0	0	0	0	1	0	1	2
Ukupno	1	10	8	14	14	12	1	60

Tabela 15a. Poređenje procene T statusa *RECIST* kriterijumima nakon neoadjuvantne hemioterapije (ycT) i patološkog T statusa u resekcionom materijalu (ypT) u procentima.

ypT (%)	ycT (%)							Ukupno%
	ycT0	ycT1a	ycT1b	ycT2a	ycT2b	ycT3	ycT4	
ypT0	9,09	54,5	9,09	27,3	0	0	0	100
ypT1a	0	50	25	12,5	0	12,5	0	100
ypT1b	0	0	40	40	10	10	0	100
ypT2a	0	0	5,9	35,3	41,2	17,6	0	100
ypT2b	0	0	0	0	71,4	28,6	0	100
ypT3	0	0	0	0	0	100	0	100
ypT4	0	0	0	0	50	0	50	100

Od ukupnog broja pacijenta, kod 32 nije potvrđena, patološkim pregledom, metastatska zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova (ypN0), dok je kliničkom procenom prema *RECIST* kriterijumima samo 15(49,6%) pacijenata svrstano u ovu grupu, 11(3,4%) je svrstano u ycN1 i čak 6(18,7%) pacijenata u ycN2 status. Daljom analizom stičemo uvid da je prisustvo metastaza u limfnim čvorovima značajno manje bilo prisutno patološkoj analizi (ypN) istih u odnosu na klinički status (ycN). U patološki potvrđena zahvaćenost ypN1 je bila prisutna kod 13 pacijenata, dok je kliničkom procenom ycN1 status imalo 18

pacijenata. Matastatska zahvaćenost ypN2 sprata limfatika je nađena kod 15 pacijenata, a u kliničkoj proceni ycN2 je imalo 23 pacijenta (tabela 16). Testom poređenja proporcija dobijeno je da postoje statistički značajne razlike,  $p=0.02275$  u odnosu na kliničku procenu i patohistološku potvrdu zahvaćenosti medijastinalnih limfatika (Tabela 16. i 16a.).

Tabela 16. Poređenje patohistološke potvrde (ypN) i kliničke procene (ycN) metastatske zahvaćenosti medijastinalnih limfatika u apsolutnim vrednostima.

ypN	ycN			Ukupno
	ycN0	ycN1	ycN2	
ypN0	15	11	6	32
ypN1	3	5	5	13
ypN2	1	2	12	15
Ukupno	19	18	23	60

Tabela 16a. Poređenje patohistološke potvrde (ypN) i kliničke procene (ycN) metastatske zahvaćenosti medijastinalnih limfatika u procentima.

ypN (%)	ycN(%)			Ukupno %
	ycN0	ycN1	ycN2	
ypN0	46,9	34,4	18,7	100
ypN1	23,1	38,5	38,5	100
ypN2	6,67	13,33	38,5	100

Poređenjem procene stadijuma posle primenjene neoadjuvantne terapije na osnovu *RECIST* kriterijuma i patološkog stadijuma na osnovu patohistološkog pregleda resekcionog materijala, uočavamo kao i u prethodnom da je više pacijenta imalo patološki (yp) niži stadijum bolesti nego što je klinički procenjeno (yc). Od 11 pacijenata patološkim stadijuma yp0, klinički je samo jedan tako bio procenjen dok ostali imaju viši stadijum bolesti i to: 3 (27,3%) ycIA, 1(9,1%) ycIB, 4(36,4%) ycIIA i 2(18,2%) ycIIIA. Od 9 pacijenata patološkog stadijuma ypIA, klinički je jedan pacijent bio istog stadijuma dok ostali imaju viši stadijum bolesti i to: 4 (44,4%) ycIIA, 1(11,1%) ycIIB i 3(33,3%) ycIIIA. Od 9 pacijenata patološkog stadijuma ypIB, klinički je jedan pacijent bio nižeg stadijuma ycIA, 2 (22,2%) je bilo istog stadijuma ycIB dok ostali imaju viši stadijum bolesti i to: 3(33,3%) ycIIA, 2(22,2%) ycIIB i 1(11,1%) ycIIIA. Od 10 pacijenata patološkog stadijuma ypIIA, klinički su 4 (40%)

pacijenta istog stadijuma dok ostali imaju viši stadijum bolesti i to: 2(20%) ycIIB i 4(40%) ycIIIA. Od 4 pacijenta patološkog stadijuma ypIIB, klinički je jedan pacijent nižeg stadijuma, 2(50%) pacijenta istog stadijuma dok je jedan (25%) višeg stadijuma ycIIIA. Od 16 pacijenata patološkog stadijuma ypIIIA, klinički je 11(68,7%) istog stadijuma, 1(6,2%) je stadijuma ycIIA, 2(12,5%) je ycIIB i jedan(6,5%) je ycIIIB. Jedan pacijent patološkog stadijuma IIIB je i kliničkog stadijuma IIIB.

Rezultati su ukazali da je ukupno 32 pacijenta radiografski procenjeno kao viši stadijum prema RECIST kriterijumu nakon neoadjuvantne terapije u odnosu na patološki stadijum (tabela 17). Testom poređenja proporcija je ukazao da postoje statistički značajne razlike,  $p=0.00008841$  u odnosu na kliničku i patološku procenu stadijuma u plućnom resektu nakon neoadjuvantne terapije (Tabela 17. i 17a)

Tabela 17. Poređenje kliničke procene i patološki potvrđenog stadijuma u plućnom resektu operisanih bolesnika nakon neoadjuvantne terapije u apsolutnim vrednostima.

Stadijum bolesti (yp)	(yc) Klinički stadijumi bolesti							Ukupno
	yc0	ycIA	ycIB	ycIIA	ycIIB	ycIIIA	ycIIIB	
yp0	1	3	1	4	0	2	0	11
ypIA	0	1	0	4	1	3	0	9
ypIB	0	1	2	3	2	1	0	9
ypIIA	0	0	0	4	2	4	0	10
ypIIB	0	0	0	1	2	1	0	4
ypIIIA	0	1	0	1	2	11	1	16
ypIIIB	0	0	0	0	0	0	1	1
Ukupno	1	6	3	17	9	22	2	60

Tabela 17a. Poređenje kliničke procene i patološki potvrđenog stadijuma u plućnom resektu operisanih bolesnika nakon neoadjuvantne terapije u procentima.

Stadijum bolesti (yp) (%)	(yc) Klinički stadijumi bolesti (%)							Ukupno %
	yc0	ycIA	ycIB	ycIIA	ycIIB	ycIIIA	ycIIIB	
yp0	9,1	27,3	9,1	36,4	0	18,2	0	100
ypIA	0	11,1	0	44,4	11,1	33,3	0	100
ypIB	0	11,1	22,2	33,3	22,2	11,1	0	100
ypIIA	0	0	0	40	20	40	0	100
ypIIB	0	0	0	25	50	25	0	100
ypIIIA	0	6,2	0	6,2	12,5	68,7	6,2	100
ypIIIB	0	0	0	0	0	0	100	100

#### 4.4 Prikaz ispitanika prema kliničkom stadijumu cTNM pre neoadjuvantne terapije i patološkog stadijuma nakon neoadjuvantne terapije

Samo jednom ispitaniku je utvrđen klinički stadijum bolesti pre neoadjuvantne terapije cT1A, koji je nakon patološke analize ostao isti. U stadijumu cT2B procenjeno je 6 ispitanika njih 3 su imali nižu stadijum bolesti procenjen patološkom analizom. U stadijumu cT2a klinički je procenjeno 7 bolesnika, patološkom analizom 3 ispitanika su imali niži stadijum, a 4 ispitanika ostalo je nepromenjenog statusa, dok nijedan od ispitanika nije imao veći T status. U stadijumu cT2B procenjeno je 8 ispitanika, njih 7 je imalo niži patološki stadijum, 1 je ostao nepromenjen. U stadijumu cT3A procenjeno je 26 ispitanika njih 19 je imalo niži patološki stadijum bolesti, 5 ispitanika nije promenilo stadijum, 2 ispitanika je imalo veći T status -ypT4. U stadijumu cT3B procenjeno je 16 ispitanika svi ispitanici su prešli u niži stadijum bolesti (Tabela 18). Testom poređenja proporcija je ukazao da postoje statistički značajne razlike,  $p=0.00008841$  u odnosu na kliničku i patološku procenu stadijuma u plućnom resektatu nakon neoadjuvantne terapije.

Tabela 18. Poređenje T statusa pre neoadjuvantne terapije i patološkog T statusa.

<b>cT / pT</b>	<b>pT0</b>	<b>pT1a</b>	<b>pT1b</b>	<b>pT2a</b>	<b>pT2b</b>	<b>pT3</b>	<b>pT4</b>	<b>Ukupno</b>
<b>cT1a</b>	0	1	0	0	0	0	0	1
<b>%</b>	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100%
<b>cT1b</b>	2	1	2	1	0	0	0	6
<b>%</b>	33.3	16.6	33.3	16.7	0.0	0.0	0.0	100%
<b>cT2a</b>	1	0	2	4	0	0	0	7
<b>%</b>	14.3	0.0	28.6	57.1	0.0	0.0	0.0	100%
<b>cT2b</b>	0	0	2	5	1	0	0	8
<b>%</b>	0.0	0.0	25.0	62.5	12.5	0.0	0.0	100%
<b>cT3a</b>	5	2	5	6	1	5	2	26
<b>%</b>	19.2	7.7	19.2	23.1	3.8	19.2	7.7	100%
<b>cT3b</b>	1	2	1	7	3	2	0	16
<b>%</b>	6.2	12.5	6.2	43.7	18.7	12.5	0.0	100%
<b>Ukupno</b>	9	6	12	23	5	7	2	64

Poređenjem N statusa pre neoadjuvantne terapije sa patološkim N statusom utvrdili smo da su samo dva ispitanika imala viši patološki N status i to kod pacijena sa cN0 je potvrđena zahvaćenost N1 sprata limfnih čvorova -ypN1. Nijedan ispitanik nije imao ypN3 status. Od preostalih 62 ispitanika 40 je imalo niži patološki N status, 22 su ostali nepromenjenog N statusa. Od 41 ispitanika sa statusom cN2 kod njih 17 nije bilo metastaza u limfnim čvorovima- pN0, a 12 je imalo zahvaćenost N1 sprata -ypN1, dok je 12 ostalo nepromenjenog N statusa. Od 7 ispitanika sa cN3, 4 su ypNo, 2 su ypN1, 1 je ypN2. Testom poređenja proporcija dobijeno je da postoje statistički značajne razlike,  $p=0.02275$  između klinički procenjene zahvaćenosti limfnih čvorova i patohstološkog nalaza u plućnim resekatima (Tabela 19).

Tabela 19. Poređenje N statusa pre neoadjuvantne terapije-cN i patološkog N statusa -ypN.

cN/ypN	ypN0	ypN1	ypN2	Ukupno
<b>cN0</b>	6	2	0	8
<b>%</b>	75%	25%	0 %	100%
<b>cN1</b>	4	4	0	8
<b>%</b>	50%	50%	0%	100%
<b>cN2</b>	17	12	12	41
<b>%</b>	40%	30%	30%	100%
<b>cN3</b>	4	2	1	7
<b>%</b>	57.1%	28.6%	14.3%	100%
<b>Ukupno</b>	25	20	13	64

Od ukupno 64 ispitanika samo 1 ispitanik procenjen klinički kao stadijuma IIIa je imao patološki stadijum IIIB. Nepromenjenog kliničko-patološkog stadijuma je ostalo 16 ispitanika i to 15 ispitanika u IIIA stadijuma i jedan ispitanik iz IIB stadijuma. Ostalih 47 ispitanika su ima niži patološki stadijum bolesti u odnosu na klinički pre početka neoadjuvantne terapije. Testom poređenja proporcija utvrđeno je da postoje statistički značajne razlike,  $p=0.00008841$  u proceni kliničkog stadijuma i patološkog stadijuma u plućnim resekatima.

Tabela 20. Poređenje kliničkog stadijuma bolesti pre primene neoadjuvantne terapije i patološkog stadijuma u plućnim resekatima.

<b>KS(c)</b>	<b>yp0</b>	<b>ypIA</b>	<b>ypIB</b>	<b>ypIIA</b>	<b>ypIIB</b>	<b>ypIIIA</b>	<b>ypIIIB</b>	<b>Ukupno</b>
<b>cIIB</b>	0	0	0	0	1	0	0	1
<b>100%</b>	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100%	0.0%	0.0%	100%
<b>cIIIA</b>	9	8	8	12	2	15	1	55
<b>100%</b>	16.4%	14.5%	14.5%	21.8%	3.6%	27.3%	1.8%	100%
<b>cIIIB</b>	0	1	2	1	2	2	0	8
<b>100%</b>	16.4%	14.5%	14.5%	21.8%	3.6%	27.3%	1.8%	100%
<b>Ukupno</b>	9	9	10	13	5	17	1	64

#### 4.5 Prikaz rezultata dobijenih patohistološkom analizom plućnog resekata nakon operativnog lečenja

Od ukupnog broja pacijenata, kod 33 (55%) je histološki je potvrđen adenokarcinom, kod 26 (15%) pacijenata utvrđen je skvamozni karcinom dok je jedan pacijent imao histološki kvalifikovan kao “drugi” nemikrocelularni karcinom (Grafikon 12). Jedan od parametara patohistološke slike regresije testiran je Hi-kvadrat test za testiranje nezavisnosti. U slučaju tabela 2x2 kao što je to slučaj u ovom segmentu istraživanja, vrednost Hi-kvadrata nadoknađuje tzv. “korekcija neprekidnosti po Jeitsu”. Takođe, za tabele 2x2 koje imaju očekivanu učestalost slučajeva manju od 5 primenjuje se “Fišerov tačan pokazatelj verovatnoće”. Za tabele 2x2, radi određivanja veličine uticaja, koristi se koeficijent fi (phi), koji predstavlja koeficijent korelacije u opsegu 0-1, pri čemu veći broj pokazuje jaču vezu. Za tabele veće od 2x2 koristi se koeficijent Cramer’s V (Pallant, 2009).

Rezultati testa su prikazani u tabeli 21. U ispitivanoj grupi je registrovano prisustvo ćelija penušave citoplazme kod 75% pacijenata. Prisustvo infiltracija sa makrofagima sačaste citoplazme oko tumorske nekroze je bilo prisutno je kod 35% tumorskih uzoraka. Fibroza je bila prisutna kod skoro svih tumora 98,3%. Stromalna hijalinoza bila je prisutna samo u 5 % slučajeva. Prisustvo igličastih pukotina ispranih kristala holesterola je bilo prisutno u 55% uzoraka tumora. Reaktivne gigantske višejedarne ćelije, bile su prisutne u 58.3% pregledanih tumorskih uzoraka. Prisustvo bizarnih jedara uočeno je u više 50 % tumorskih ćelija, kod 5% pregledanih tumora. Sluz je slabo bila zastupljena, samo kod 10% , dok su kalkosferoliti bili

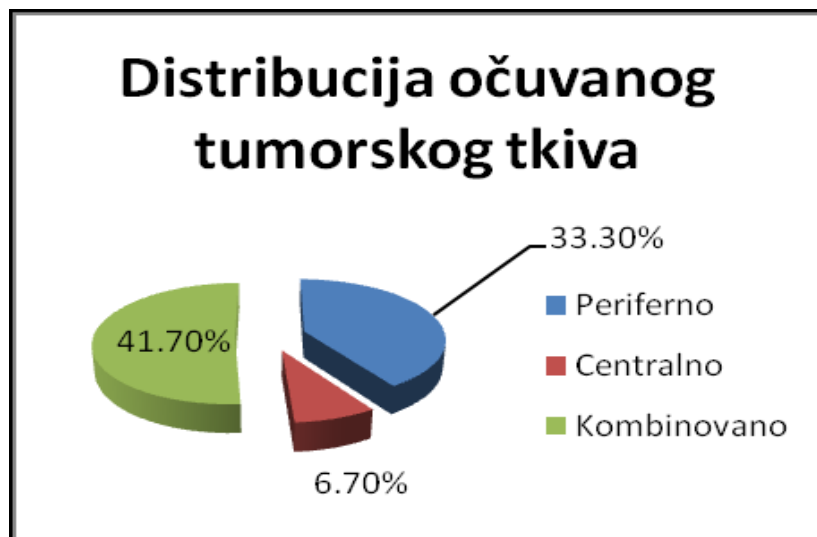
zastupljeni sa 21.7% pregledanih tumorskih uzoraka. Pleuralna invazija, je bila prisutna kod 15% tumora.

Tabela 21. Patohistološka slika regresije

Parametar	Ispitivana grupa		C <sup>2</sup> Korekcija prekidnosti	2-sided Sig.	Fi (phi)
	Učestalos	Procenat			
Prisustvo ćelija penušave citoplazme	DA 45 NE 15	DA 75 NE 25	20.926	.434	.000
Prisustvo infiltracija sa makrofagima	DA 21 NE 39	DA 35 NE 65	12.935	.349	.000
Prisustvo fibroze	DA 59 NE 1	DA 98.3 NE 1.7	9.784	.312	.000
Prisustvo stromalne hijalinoze	DA 49 NE 11	DA 81.7 NE 18.3	68.722	.774	.000
Prisustvo igličastih pukotina ispranih	DA 33 NE 27	DA 55 NE 45	17.542	.400	.000
Prisustvo reaktivnih gigantskih	DA 35 NE 25	DA 58.3 NE 41.7	22.428	.450	.000
Prisustvo bizarnih jedara u više 50 %	DA 3 NE 57	DA 5 NE 95	1.368	.160	.244
Prisustvo sluzi	DA 6 NE 54	DA 10 NE 90	.649	-0.98	.283
Prisustvo kalkosferolita	DA 13 NE 47	DA 21.7 NE 78.3	5.841	.245	0.01
Prisustvo pleuralne invazije	DA 9 NE 51	DA 15 NE 85	1.819	-.144	.177

U ispitivanoj grupi u tumorskim resekatima većina pacijenata, njih 25 (41.7%) je patohistološki utvrđena kombinovana distribuciju očuvanog tumorskog tkiva, periferna kod 20 (33.3%) i centralna u 4 (6.7%) pregledana uzorka (Grafikon 15).

Grafikon 15. Distribucija očuvanog tkiva u tumorskim resekatima.



Utvrđivanjem procenta areje rezidualnog tumora (ART) i distribucija po stepenima tumorske regresije uočava se da su gradusi tumorske regresije usko povezani sa procentom očuvanog tumorskog tkiva. U tumorskim uzorcima svih 11 pacijenta kod kojih je ostvarena kompletna tumorska regresija (gradus III) ART je kvalifikovana sa 0%. Kod 12 tumorskih uzoraka sa stepenom regresije IIB (manje od 10% očuvanog tumorskog tkiva) u 11 uzoraka ART je bila manja od 10%, a u samo jednom uzorku je ona bila viša od 10%. Svih 28 tumorskih uzoraka sa stepenom tumorske regresije gradus IIA (više od 10% očuvanog tumorskog tkiva) je ispoljilo ART u rasponu od 11 do 90%. Od 9 tumorskih uzoraka sa stepenom regresije gradusa I (bez ili sa samo manjom, više spontanom regresijom tumora) 7 je ispoljilo ART u rasponu od 91 do 100%, dok je samo u 2 uzorka ART bila u rasponu od 51 do 90%. Iz ovih podataka se uočava da bi utvrđivanje procenta ART bilo korisno u određivanju stepena tumorske regresije (Tabela 22).

Tabela 22. Odnos stepena tumorske regresije i procenta ART

Stepen tumorske regresije	Procentat ART					Ukupno
	I (0%)	II (1-10%)	III (11-50%)	IV (51-90%)	V (91-100%)	
I	0	0	0	2	7	9
	0.00	0.00	0.00	22.2%	77.8%	100%
IIA	0	0	7	21	0	28
	0.00	0.00	25.0%	75.0%	0.00	100%
IIB	0	11	1	0	0	12
	0.00	91.7%	8.3%	0.00	0.00	100%
III	11	0	0	0	0	11
	100.0%	0.00	0.00	0.00	0.00	100%
Ukupno	11	11	8	23	7	60

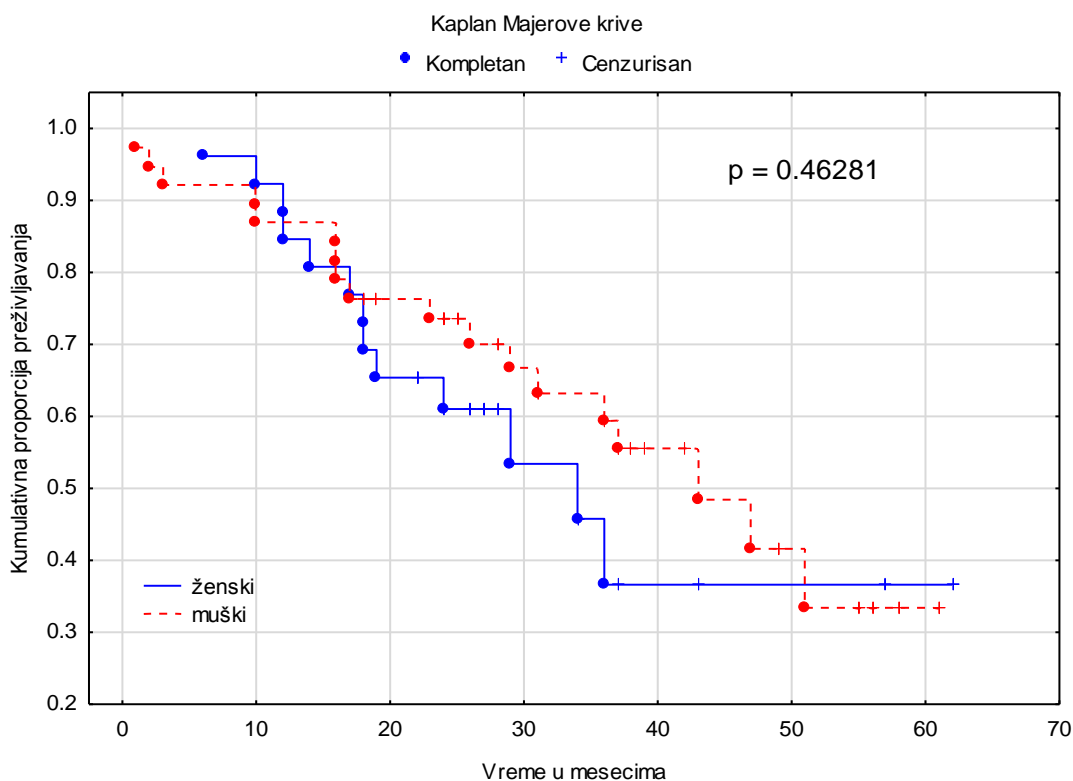


Analizom vremena preživljavanja ispitanika u odnosu na polnu strukturu nisu utvrđene statistički značajne razlike ( $p=0,47$ ). Srednje vreme preživljavanja ispitanika bez obzira na pol je bilo 28,70 m. kod žena 26,30 a kod osoba muškog bola ono je bilo 30,34 m.(Tabela 23 i Grafikon 16).

Tabela 23. Osnovne deskriptivne karakteristike za vreme preživljavanja pacijenata u odnosu na pol.

	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
Svi	64	28.70313	1.000000	62.00000	14.85558
muski	38	30.34211	1.000000	61.00000	15.81528
zenski	26	26.30769	6.000000	62.00000	13.26279

Grafikon 16. Osnovne deskriptivne karakteristike za vreme preživljavanja pacijenata u odnosu na pol.

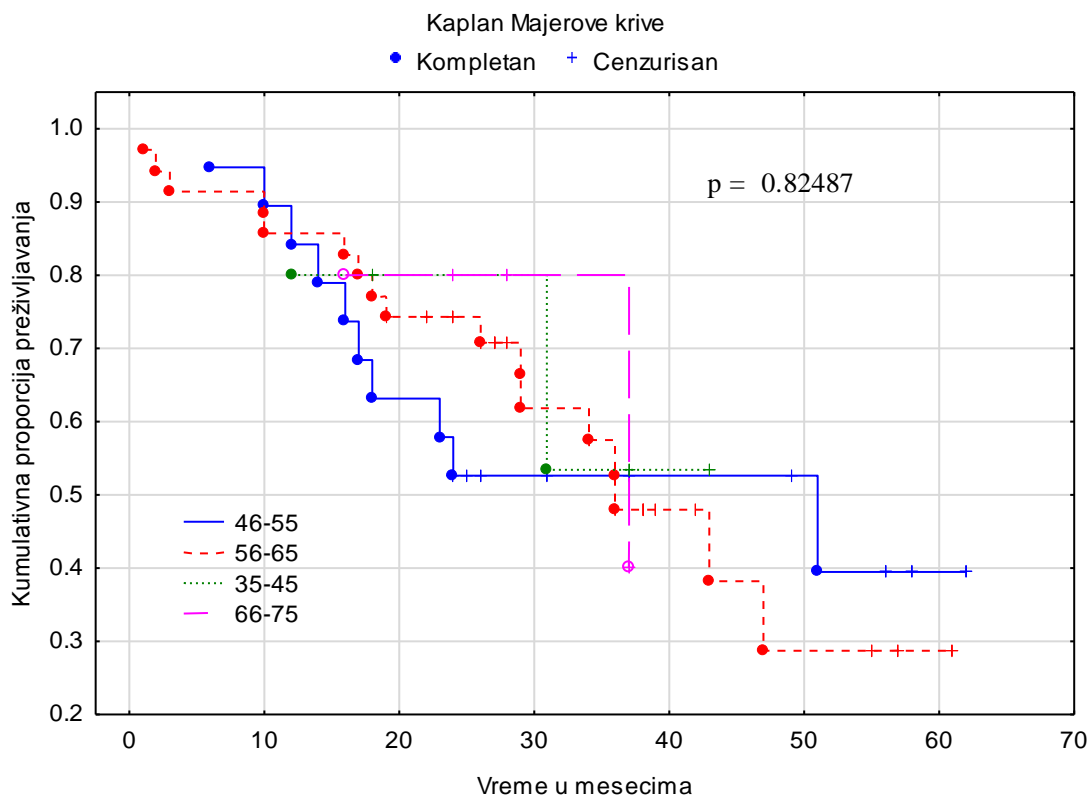


Za analizu vremena preživljavanja u odnosu na dob, ispitanici su grupisani u 4 dobne grupe. Analiza vremena preživljavanja ispitanika u odnosu na dob je pokazala da nema statistički značajnih razlika na vremenu preživljavanja u odnosu na dobne grupe naših ispitanika ( $p=0,82$ ). Srednje vreme preživljavanja je bilo u rasponu od 28.20 m. u dobnoj grupi od 35-45 godina do 28.40 m. u dobnoj grupi od 66-75 godina ( Tabela 24 i Grafikon 17).

Tabela. 24. Osnovne deskriptivne karakteristike preživljavanja ispitanika u odnosu na dobne grupe.

Godine	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
66-75	5	28.40000	16.00000	37.00000	8.961027
46-55	19	29.42105	6.000000	62.00000	17.56991
56-65	35	28.42857	1.000000	61.00000	14.69351
35-45	5	28.20000	12.00000	43.00000	12.94990

Grafikon 17. Preživljavanje ispitanika u odnosu na dobne grupe.

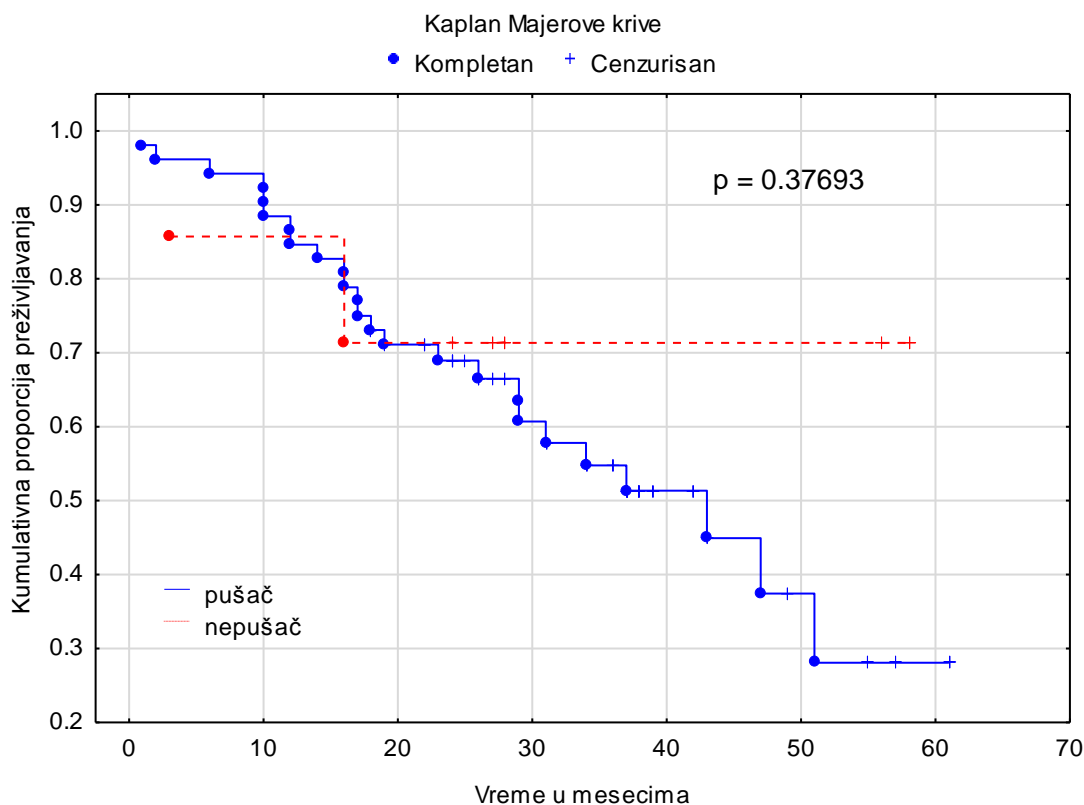


Analiza rezultata preživljavanja u odnosu na pušački status pacijenata je pokazala sa da nepostoje statistički značajnih razlike u odnosu na ovo obeležje ( $p=0,38$ ) mada je srednje vreme preživljavanja kod pušača je bilo kraće 27,86 m. u odnosu na nepušače 30,28 m. (Tabela 25 i Grafikon 18).

Tabela 25. Osnovne deskriptivne karakteristike preživljavanja ispitanika u odnosu na pušački status.

	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
Pušač	52	27.86538	1.000000	61.00000	14.04758
Nepušač	7	30.28571	3.000000	58.00000	20.13880

Grafikon 18. Preživljavanje ispitanika u odnosu na pušački status.

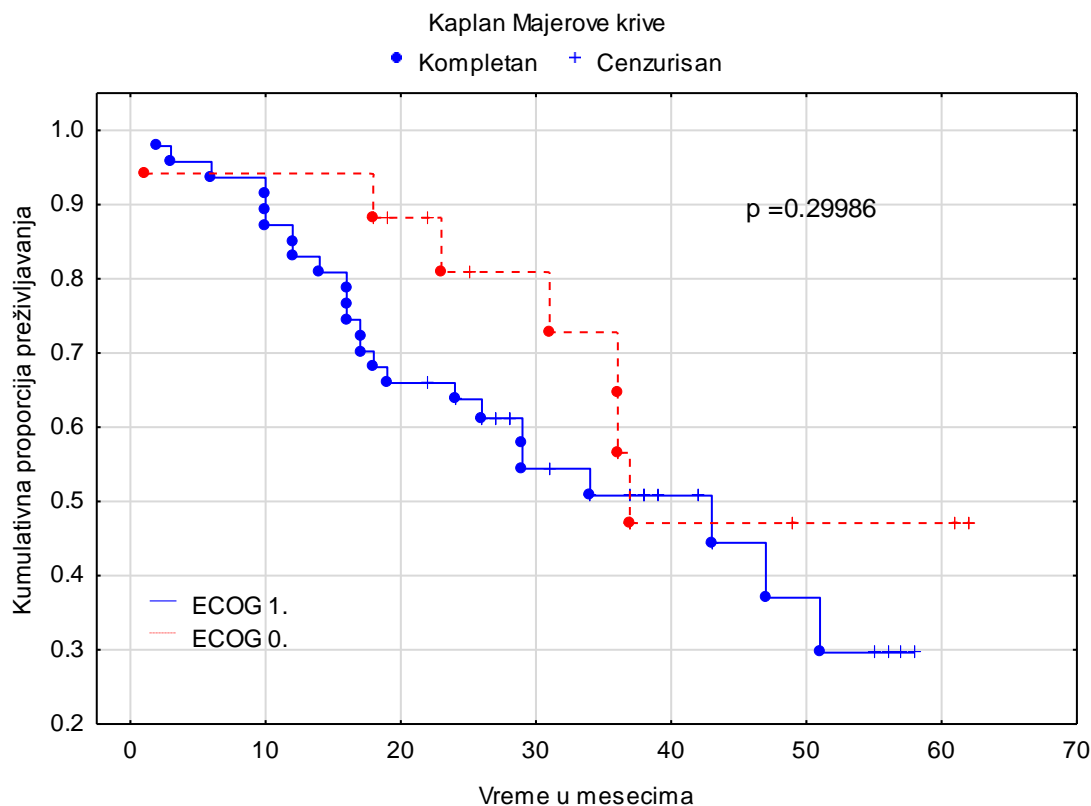


Analiza vremena preživljavanja u odnosu ECOG performans status pacijenata je ukazala da nisu nađene statistički značajne razlike u preživljavanju ( $p=0,38$ ). Analiza je urađena na podacima o ECOG performans statusu procenjen pre neoadjuvantne terapije. Srednje vreme preživljavanja ispitanika sa ECOG performans statusom 1 je bilo 27.45 m. dok je kod bolesnika sa ECOG performans statusom 2 bilo 32,23 m. (Tabela 26 i Grafikon 19).

Tabela 26. Osnovne deskriptivne karakteristike preživljavanja ispitanika u odnosu na ECOG performans status.

	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
ECOG 1	47	27.42553	2.000000	58.00000	14.52845
ECOG 2	17	32.23529	1.000000	62.00000	15.62262

Grafikon 19. Preživljavanje ispitanika u odnosu na ECOG performans status.

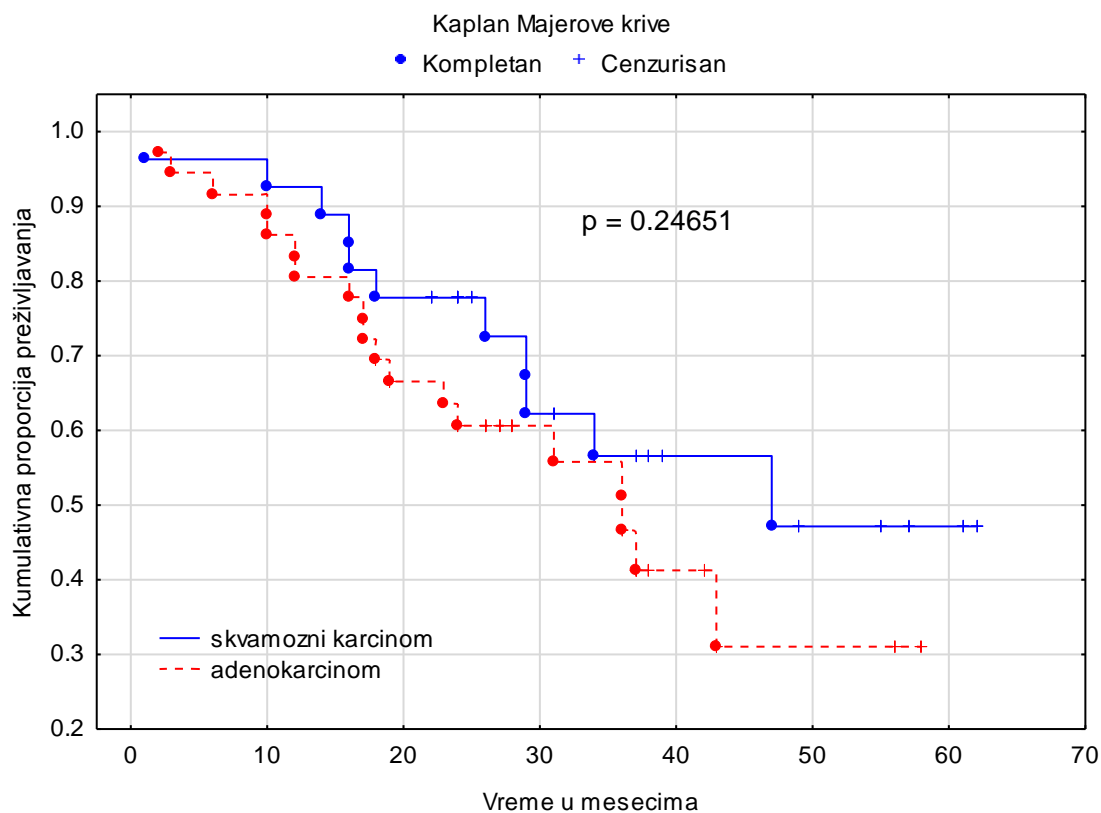


Analiza vremena preživljavanja u odnosu na histološki tip tumora je pokazala da ne postoje statistički značajne razlike u odnosu na ovo obeležje ( $p=0,25$ ). Srednje vreme preživljavanja bolesnika sa skvamoznim karcinomom je bilo nešto duže, 31,25 m. dok je kod bolesnika sa adenokarcinomom ovo vreme iznosilo 26,16 m. (Tabela 27. i Grafikon 20.).

Tabela 27. Osnovne deskriptivne karakteristike preživljavanja ispitanika u odnosu histološki tip karcinoma bronha.

	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
skvamozni karcinom	27	31.25926	1.000000	62.00000	15.79336
adenokarcinom	36	26.16667	2.000000	58.00000	13.64132

Grafikon 20. Preživljavanje ispitanika u odnosu na histološki tip karcinoma bronha.

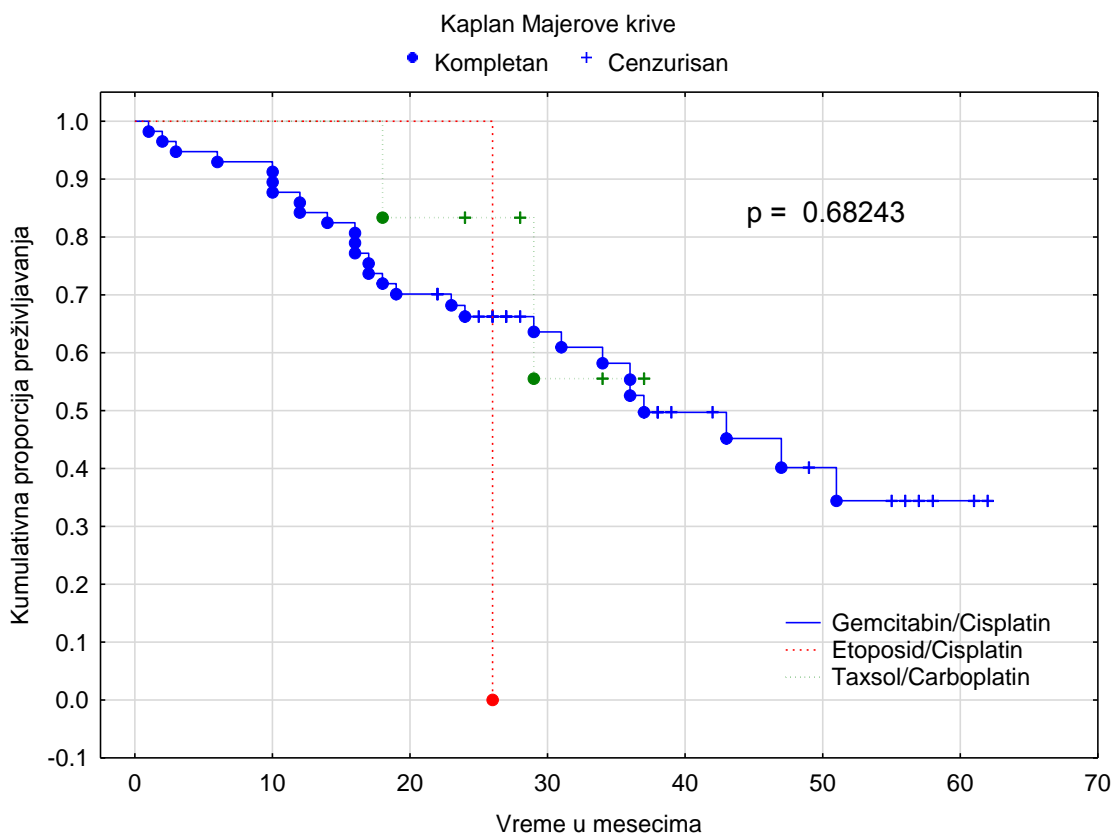


Analizom preživljavanja ispitanika u odnosu na hemioterapijske protokole neoadjuvantne terapije je ukazala da je srednje vreme preživljavanja variralo od 28,78 m. kod pacijenata koji su primili Gemcitabin/Cisplatin protokol do 26,00 m. koji su primali Etoposid/Cisplatin. Nisu utvrđene statistički značajne razlike ( $p=0,68$ ) u odnosu na vrstu protokola primenjene hemioterapije (Tabela 28. i Grafikon 21.).

Tabela 28. Osnovne deskriptivne karakteristike preživljavanja ispitanika u odnosu na prtokole neoadjuvantne hemioterapije.

	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
Gemcitabin/Cisplatin	57	28.78947	1.000000	62.00000	15.61906
Taxsol/Carboplatin	6	28.33333	18.00000	37.00000	6.831301
Etoposid/Cisplatin	1	26.00000	26.00000	26.00000	

Grafikon 21. Preživljavanje ispitanika u odnosu na protokole neoadjuvantne hemioterapije

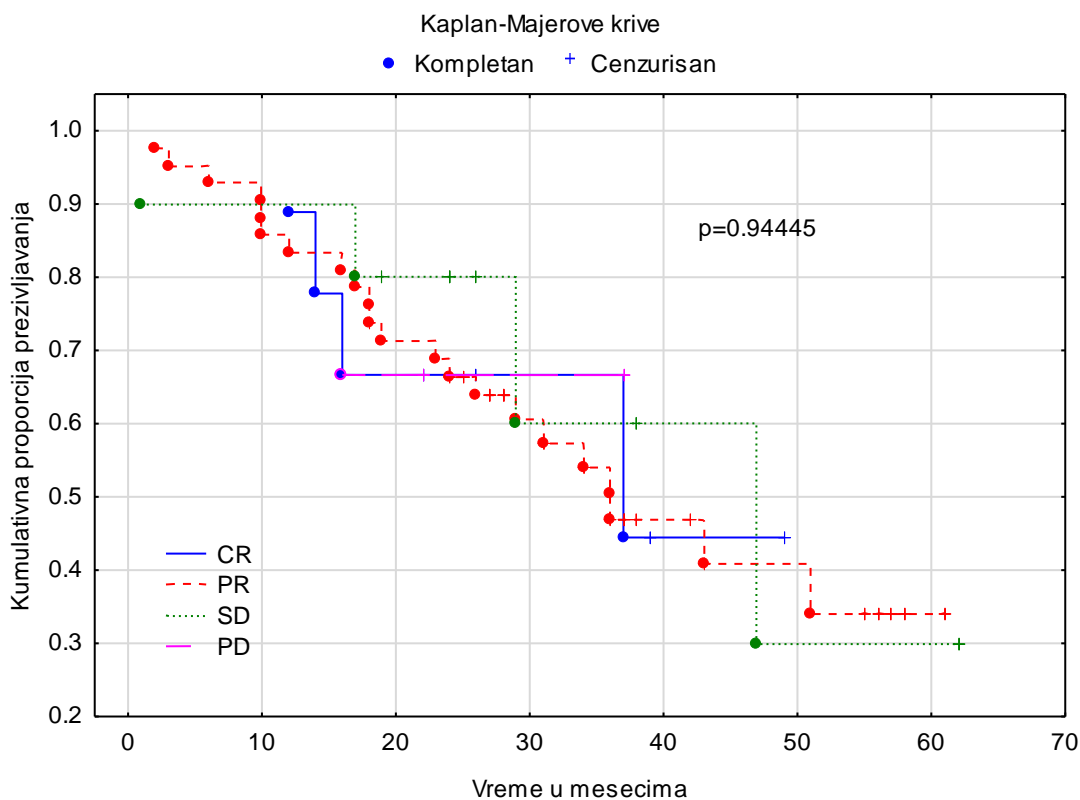


Analiza preživljavanja u odnosu na klinički odgovor nakon neoadjuvantne hemioterapije vrednovan RECIST kriterijumima je pokazala da je srednje vreme preživljavanja bilo u rasponu od 25.00-29,42m bez obzira na ostvaren klinički odgovor i da je najduže srednje vreme preživljavanja 29,42 m. zabeleženo kod pacijenata sa PR, a najkraće kod pacijennata sa PD-25.00 m. Nisu nađene statistički značajne razlike u odnosu na klinički odgovor nakon neoadjuvantne hemioterapije - $p=0,94$  ( Tabela 29 i Grafikon 22).

Tabela 29. Osnovne deskriptivne karakteristike preživljavanja ispitanika u odnosu na klinički odgovor na neoadjuvantnu hemioterapiju vrednovan RECIST kriterijumima

	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
SD	10	28.70000	1.000000	62.00000	16.93156
PR	42	29.42857	2.000000	61.00000	15.38790
CR	9	26.55556	12.00000	49.00000	12.63043
PD	3	25.00000	16.00000	37.00000	10.81665

Grafikon 22. Preživljavanje ispitanika u odnosu na klinički odgovor na neoadjuvantnu hemioterapiju vrednovan RECIST kriterijumima

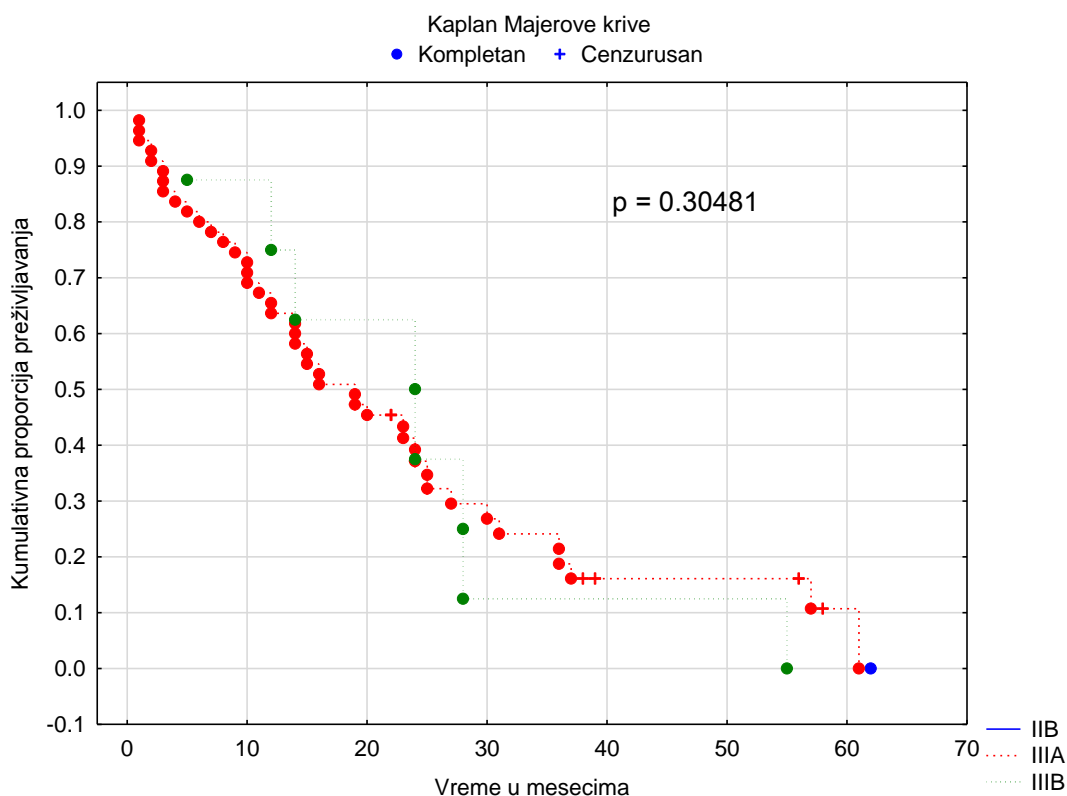


Analiza vremena preživljavanja u odnosu na klinički stadijum bolesti procenjen pre primene neoadjuvantne terapije je pokazala da nisu nađene statistički značajne razlike u odnosu na ovo obeležje ( $p=0,67$ ). Najkraće srednje vreme preživljavanja je zabeleženo kod ispitanika u IIIA stadijumu bolesti 1 mesec, a najduže srednje vreme preživljavanja 62 meseca kod ispitanika u IIB stadijumu bolesti. (Tabela 30. i Grafikon 23.).

Tabela 30. Osnovne deskriptivne karakteristike preživljavanja ispitanika u odnosu na ypT status

	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
IIB	1	62.00000	62.00000	62.00000	
IIIA	55	19.85455	1.000000	61.00000	14.99187
IIIB	8	23.75000	5.000000	55.00000	15.10676

Grafikon 23. Preživljavanje bolesnika u odnosu na klinički stadijum pre primene neoadjuvantne terapije.



Analiza vremena preživljavanja u odnosu na ypT karakteristike u resekcionom materijalu je pokazala da nisu nađene statistički značajne razlike u odnosu na ovo obeležje ( $p=0,67$ ). Najkraće srednje vreme preživljavanja je zabeleženo kod ispitanika sa ypT4 karakteristikama tumora i iznosilo je 17.00 m., a najduže srednje vreme preživljavanja 40,83 m. kod ispitanika sa ypT1a karakteristikama tumora. Podjednako srednje vreme

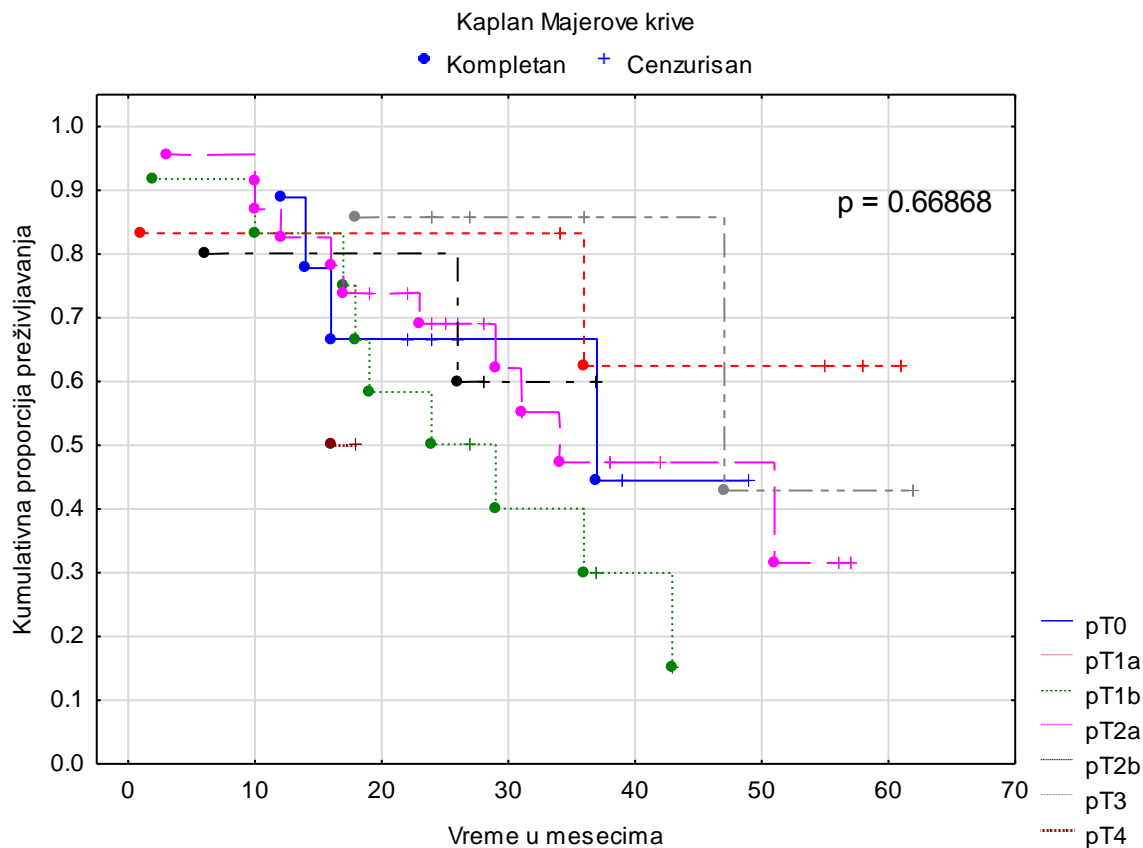


preživljavanja je zabeleženo u grupama ispitanika sa ypT0 i ypT2b i iznosilo je 26,55 m. odnosno 26,80 m. Srednje vreme preživljavanja bolesnika sa ypT3 karakteristikama tumora je bilo 34.00 m. (Tabela 31. i Grafikon 24.).

Tabela 31. Osnovne deskriptivne karakteristike preživljavanja ispitanika u odnosu na ypT status

ypT	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
ypT0	9	26.55556	12.00000	49.00000	12.63043
ypT1a	6	40.83333	1.00000	61.00000	22.62226
ypT1b	12	25.41667	2.00000	43.00000	12.91552
ypT2a	23	27.91304	3.00000	57.00000	14.41247
ypT2b	5	26.80000	6.00000	37.00000	12.67675
ypT3	7	34.00000	18.00000	62.00000	15.60983
ypT4	2	17.00000	16.00000	18.00000	1.414214

Grafikon 24. Preživljavanje ispitanika u odnosu na ypT status

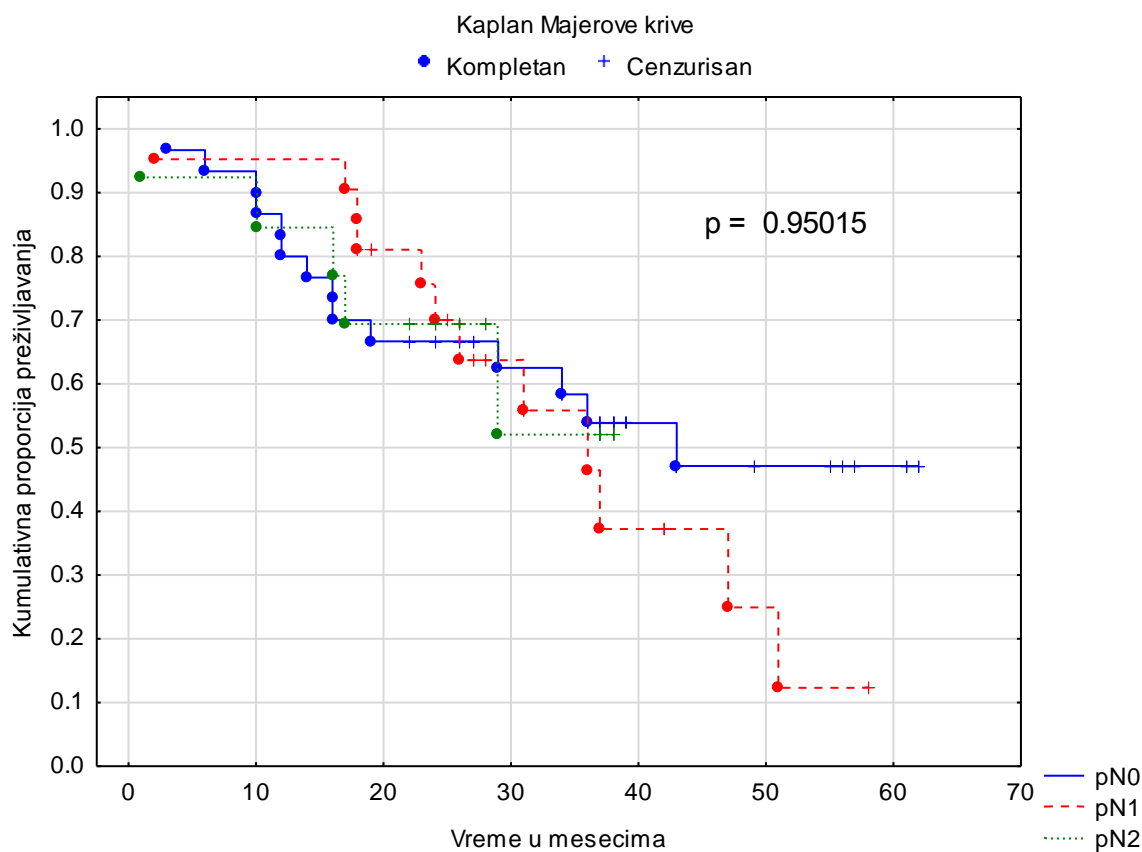


Analiza vremena preživljavanja u odnosu na zahvaćenost medijastinalnih limfnih čvorova na osnovu patohistološkog pregleda- ypN je pokazala da nisu nađene statistički značajne razlike u vremenu preživljavanja ( $p=0,95$ ). Najduže srednje vreme preživljavanja je zabeleženo kod ispitanika sa ypN0, iznosilo je 30,86 m. Dok je kod bolesnika sa ypN1 i ypN2 ono iznosilo 28,66 m. odnosno 23,76 m. (Tabela 32. i Grafikon 25.).

Tabela 32. Osnovne deskriptivne karakteristike preživljavanja ispitanika u odnosu na ypN status.

ypN	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
ypN0	30	30.86667	3.000000	62.00000	17.25815
ypN1	21	28.66667	2.000000	58.00000	13.01666
ypN1	13	23.76923	1.000000	38.00000	10.87929

Grafikon 25. Preživljavanje ispitanika u odnosu na ypN status.

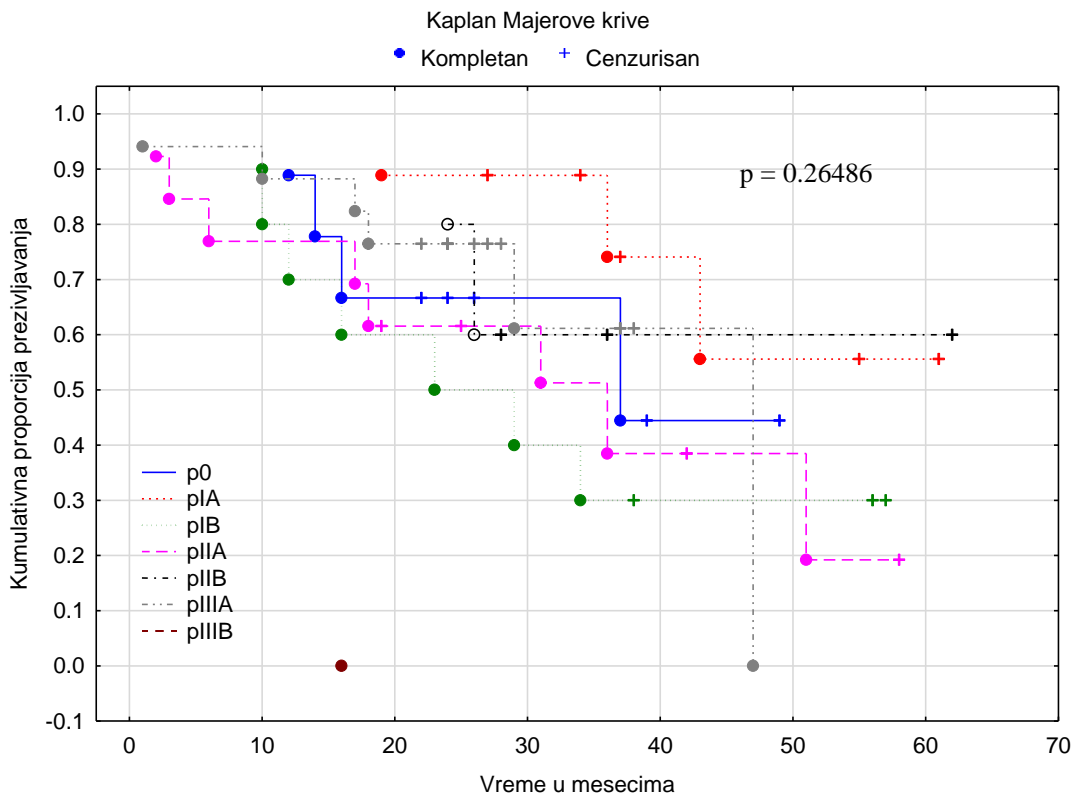


Analiza vremena preživljavanja ispitanika u odnosu na patološki stadijum bolesti je pokazala da postoje razlike u preživljavanju, ali da one nisu statistički značajne ( $p=0,26486$ ). Srednje vreme preživljavanja je variralo od 16,00 m. do 39,44 m. Najduže srednje vreme preživljavanja je zabeleženo kod ispitanika u pIA i pIIB stadijumu i iznosilo je 39,44 m. odnosno 35,29 m. a najkraće kod ispitanika u pIIIB stadijumu. Podjednako srednje vreme preživljavanja je zabeleženo kod ispitanika u p0 i pIIA stadijumima i iznosilo je 26,55 m. odnosno 26,07 m. (Tabela 33, Grafikon 26)

Tabela 33. Osnovne deskriptivne karakteristike preživljavanja ispitanika u odnosu na patološki stadijum (ypKS).

ypKS	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
p0	9	26.55556	12.00000	49.00000	12.63043
pIA	9	39.44444	19.00000	61.00000	13.00107
pIB	10	28.50000	10.00000	57.00000	17.74041
pIIA	13	26.07692	2.000000	58.00000	17.68927
pIIB	5	35.20000	24.00000	62.00000	15.65886
pIIIA	17	25.11765	1.000000	47.00000	11.02771
pIIIB	1	16.00000	16.00000	16.00000	

Grafikon 26. Preživljavanje ispitanika u odnosu na patološki stadijum (ypKS).

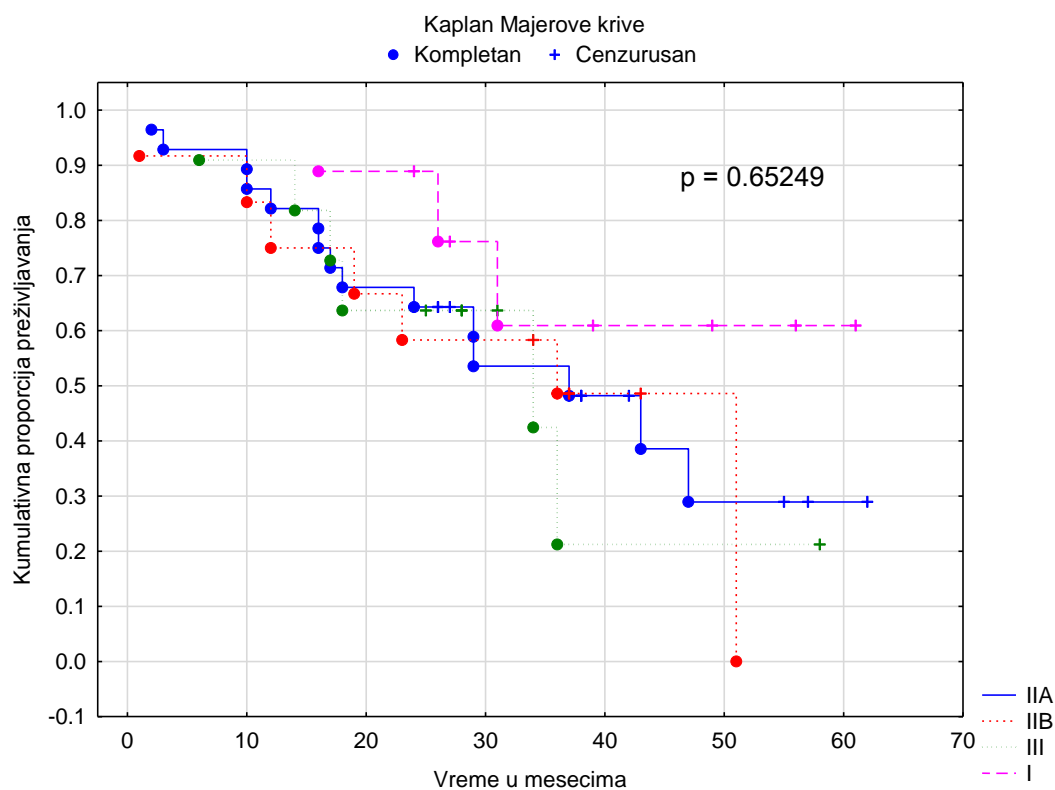


Analiza vremena preživljavanja ispitanika u odnosu na obim očuvanog tumorskog tkiva i tumorske nekroze, stepen tumorske regresije, pokazala je da postoje razlike u preživljavanju, ali da one nisu statistički značajne ( $p=0,65249$ ). Srednje vreme preživljavanja je variralo od 26m. do 36 m. Najduže srednje vreme preživljavanja je zabeleženo kod ispitanika u gradusu I i IIA i iznosilo je 61 m. odnosno 62 m. a najkraće kod ispitanika sa gradusom IIB. Podjednako srednje vreme preživljavanja je zabeleženo kod ispitanika sa gradusom IIA i IIB iznosilo je 28,32 m. odnosno 28,25 m. (Tabela 34., Grafikon 27.)

Tabela 34. Osnovne deskriptivne karakteristike preživljavanja ispitanika na stepen tumorske regresije.

	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
I	9	36.55556	16.00000	61.00000	15.61338
IIA	28	28.32143	2.000000	62.00000	15.70103
IIB	12	28.25000	1.000000	51.00000	15.05822
III	11	26.81818	6.000000	58.00000	13.79723

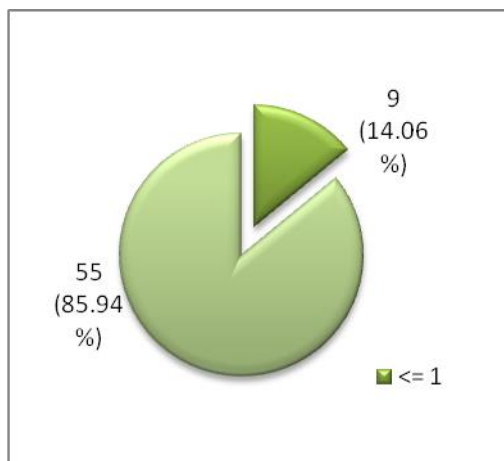
Grafikon 27. Preživljavanje ispitanika u odnosu na stepen tumorske regresije.



Analiza jednogodišnjeg, dvogodišnjeg i petogodišnjeg preživljavanja naših ispitanika je pokazala da je od ukupnog broja ispitanika njih 9 (14,06%) je imalo jednogodišnje, 36 (56,25%) dvogodišnje i 2 (3,12%) petogodišnje preživljavanje. Vreme preživljavanja je određeno od dana postavljanja dijagnoze do letalnog ishoda (Grafikoni 28.,29. i 30.).

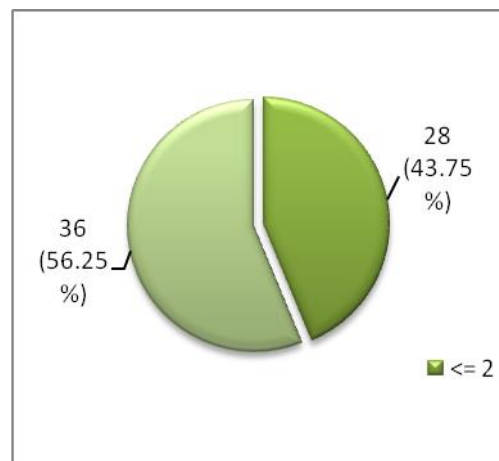
Grafikon 28.

Jednogodišnje preživljavanje ispitanika.

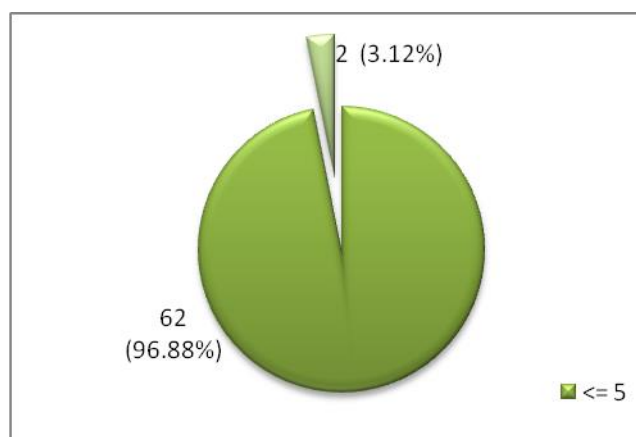


Grafikon 29.

Dvogodišnje preživljavanje ispitanika.



Grafikon 30. Petogodišnje preživljavanje ispitanika.



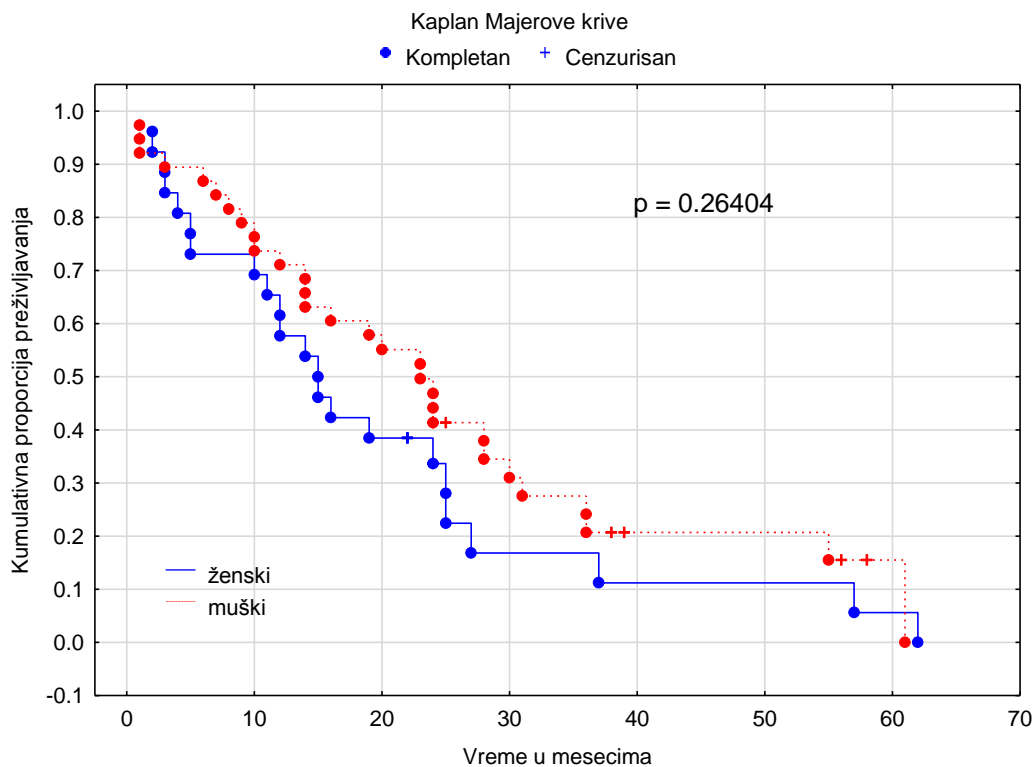
Analiza vremena koje je proteklo bez bolesti pokazuje da je najduži period bez bolesti 62 meseca, najkraći period bez bolesti je samo 1 mesec i srednja vrednost iznosi 21 mesec. U odnosu na pol kod muških ispitanika najduže vreme bez bolesti iznosi 62 meseca, dok je žena zabeležen 61 mesec. Najkraći period bez bolesti kod muškog pola iznosi 2 meseca, kod žena 1 mesec, dok je srednja vrednost nešto veća kod muškog pola 22,92 meseca, a kod ženskog pola je nešto manja 18,19 meseci. Analiza vremena bez bolesti kod ispitanika u odnosu na pol je pokazala da postoje razlike u preživljavanju, ali da one nisu statistički značajne ( $p=0,26404$ ) (Tabela 35., Grafikon 31.).

Tabela 35. Osnovne deskriptivne karakteristike perioda bez bolesti *Disease free period* (DFP) ispitanika prema polu.

	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
DFP	64	21.00000	1.000000	62.00000	15.70967

	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
ženski	26	18.19231	2.000000	62.00000	15.25784
muški	38	22.92105	1.000000	61.00000	15.92445

Grafikon 31. Prikaz perioda bez bolesti *Disease free period* (DFP) ispitanika prema polu.

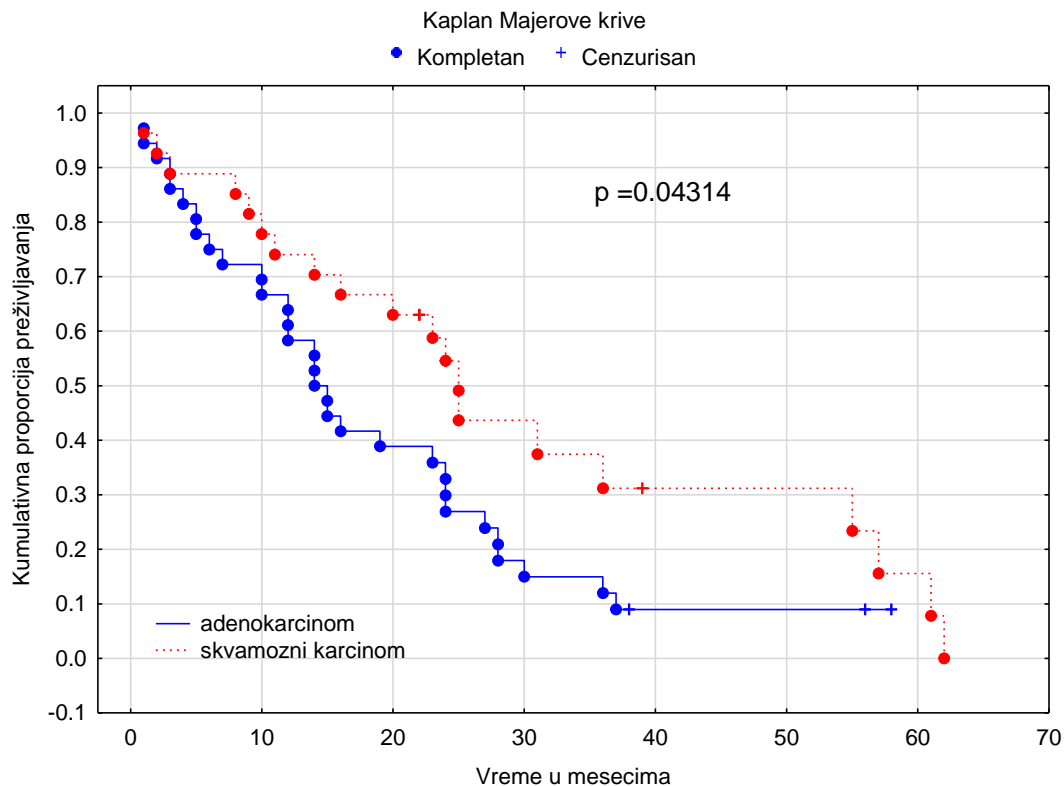


Analiza vremena koje je proteklo bez bolesti kod ispitanika sa adenokarcinomom pokazuje da je najduži period bez bolesti 58 meseci, najkraći period bez bolesti je samo 1 mesec i srednja vrednost iznosi 18,11 mesec. Kod skvamoznog karcinoma najduži period bez bolesti koji je zabeležen iznosi 62 meseca, najkraći iznosi 1 mesec, dok je ukupna srednja vrednost vremena bez bolesti ispitanika 24,93 meseca. Analiza vremena bez bolesti kod ispitanika u odnosu na histološki tip NSCLC pokazala da postoje razlike u preživljavanju, i da su one statistički značajne ( $p=0,04314$ ) (Tabela 36., Grafikon 32.)

Tabela 36. Osnovne deskriptivne karakteristike perioda bez bolesti ispitanika prema histološkom tipu NSCLC.

	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
Adenokarcinom	36	18.11111	1.000000	58.00000	14.22026
skvamozni karcinom	27	24.92593	1.000000	62.00000	17.26474

Grafikon 32. Prikaz perioda bez bolesti *Disease free period* (DFP) ispitanika prema histološkom tipu NSCLC.

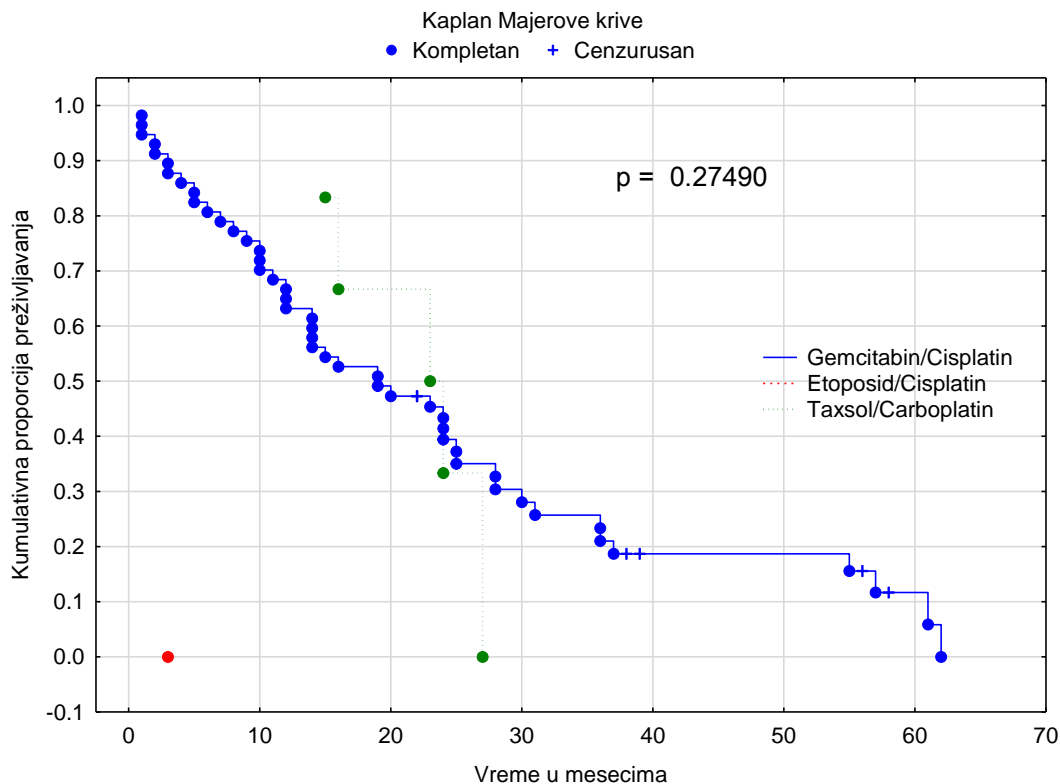


Analiza vremena koje je proteklo bez bolesti kod ispitanika koji su primili protokol Gemcitabin/Cisplatin pokazuje da je najduži period bez bolesti 62 meseca, najkraći period bez bolesti je samo 1 mesec i srednja vrednost iznosi 21,26 mesec. Kod ispitanika koji su primili Taxsol/Carboplatin protokol najduži period bez bolesti koji je zabeležen iznosi 27 meseci, najkraći iznosi 15 meseci, dok je ukupna srednja vrednost vremena bez bolesti ispitanika 21,5 mesec. Analiza vremena bez bolesti kod ispitanika u odnosu na protokole neoadjuvantne terapije pokazala je da postoje razlike u preživljavanju, ali da one nisu statistički ( $p=0,04314$ ) (Tabela 37., Grafikon 33.)

Tabela 37. Osnovne deskriptivne karakteristike perioda bez bolesti u odnosu na protokole neoadjuvantne hemioterapije.

	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
Gemcitabin/Cisplatin	57	21.26316	1.000000	62.00000	16.42138
Taxsol/Carboplatin	6	21.50000	15.00000	27.00000	4.847680
Etoposid/Cisplatin	1	3.000000	3.000000	3.000000	

Grafikon 33. Prikaz perioda bez bolesti u odnosu na protokole neoadjuvantne hemioterapije.



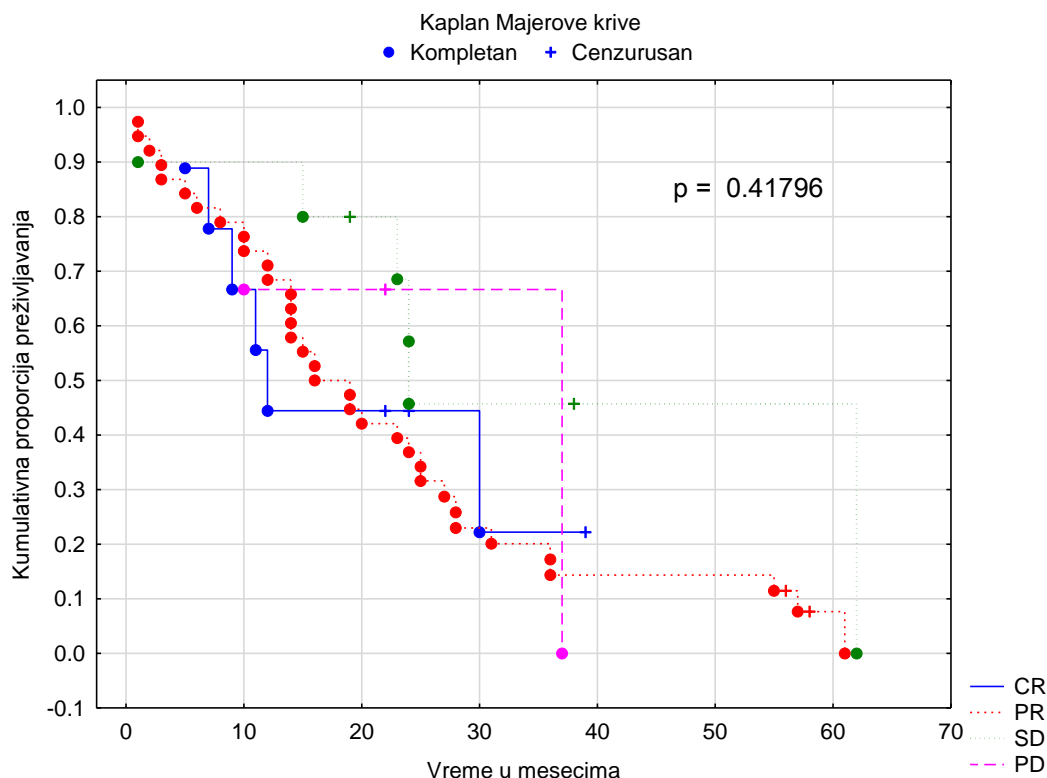


Analiza vremena koje je proteklo bez bolesti kod ispitanika sa PR i SD pokazuje da je najduži period bez bolesti 62, tj 61 mesec, najkraći period bez bolesti je u obe grupe 1 mesec i srednja vrednost za PR iznosi 21,82 mesec, a za SD 25,4 meseca. Kod ispitanika koji sa CR najduži period bez bolesti koji je zabeležen iznosi 39 meseci, najkraći iznosi 5 meseci, dok je ukupna srednja vrednost vremena bez bolesti ispitanika 17,67 mesec. Najkraće vreme bez bolsti je zabeleženo kod ispitanika sa PD, najduže zabeleženo je 37 meseci, najkraći period je 10 meseci, srednja vrednost je 23 meseca. Analiza vremena bez bolesti kod ispitanika u odnosu na klinički odgovor na neoadjuvantnu terapiju prema *RECIST* kriterijumima pokazala je da postoje razlike u preživljavanju, ali da one nisu statistički ( $p=0,04314$ ) (Tabela 38., Grafikon 34.)

Tabela 38. Osnovne deskriptivne karakteristike perioda bez bolesti u odnosu na klinički odgovor nakon neoadjuvantne hemioterapije vrednovan po *RECIST* kriterijumima.

	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
PR	38	21.81579	1.000000	61.00000	16.86169
CR	9	17.66667	5.000000	39.00000	11.68332
SD	10	25.40000	1.000000	62.00000	15.83386
PD	3	23.00000	10.00000	37.00000	13.52775

Grafikon 34. Prikaz perioda bez bolesti u odnosu na klinički odgovor nakon neoadjuvantne hemioterapije vrednovan po *RECIST* kriterijumima.

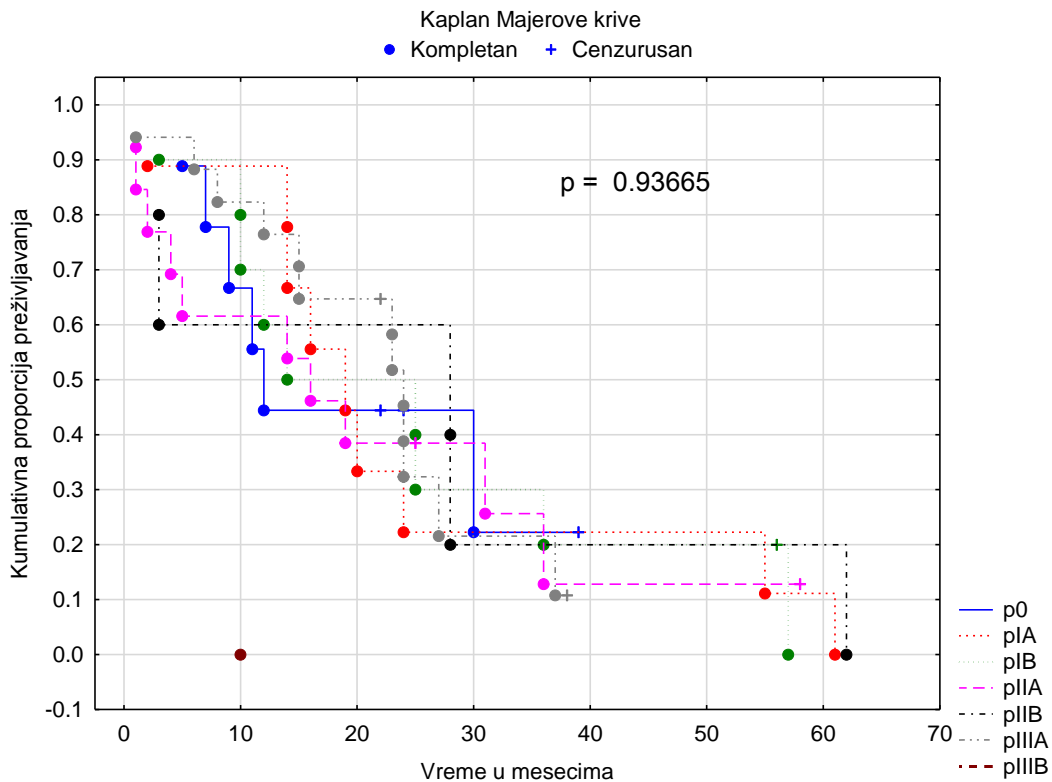


Analiza vremena koje je proteklo bez bolesti, prema kliničkom stadijumu ispitanika koji je određen patološkom analizom pokazuje da je najduži period zabeležen u pIIB 62 meseca, dok je u pIA 61 mesec. Najkraći period bez bolesti je zabeležen u pIIA i pIIIA kliničkom stadijumu i iznosi 1 mesec. Ukupna srednja vrednosti perioda bez bolesti prema patološkom kliničkom stadijumu iznosi 20,063. Analiza vremena bez bolesti kod ispitanika u odnosu na patološki stadijum bolesti posle neoadjuvantne terapije pokazala je da postoje razlike u preživljavanju, ali da one nisu statistički ( $p=0,93665$ ) (Tabela 39., Grafikon 35.)

Tabela 39. Osnovne deskriptivne karakteristike perioda bez bolesti prema patološkom stadijumu bolesti ispitanika.

	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
p0	9	17.66667	5.000000	39.00000	11.68332
pIA	9	25.00000	2.000000	61.00000	19.71674
pIB	10	24.80000	3.000000	57.00000	19.23423
pIIA	13	17.76923	1.000000	58.00000	16.73895
pIIB	5	24.80000	3.000000	62.00000	24.26314
pIIIA	17	20.41176	1.000000	38.00000	9.925087
pIIIB	1	10.00000	10.00000	10.00000	0

Grafikon 35. Prikaz perioda bez bolesti prema patološkom stadijumu bolesti ispitanika.



## 5. DISKUSIJA

Primenom neoadjuvantne terapije u IIIA stadijumu nemikrocelularnog karcinoma bronha postiže se tzv. "downstaging", koji u velikoj meri utiče na odluku o svrsishodnosti i pravovremenosti primene hirurškog lečenja, radioterapije i hemioterapije. U našem ispitivanju pokušali smo da utvrdimo efikasnost neoadjuvantne terapije, i njen uticaj na preživljavanje pacijenata operisanih nakon njene primene.

Analizom naših ispitanika utvrđeno je da je da su muškarci bili češće zastupljeni u odnosu na žene, pri čemu je osoba muškog pola bilo 38 (59,37%), a osoba ženskog pola 26 (40,63%). Odnos između broja muškaraca i žena je iznosio 1,72:1 u korist muškaraca. Ovaj odnos se nešto razlikuje od odnosa između polova u Srbiji i Vojvodini. Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut" za 2010.g. je taj odnos iznosio 2,9:1 (71), a prema bolničkom registru za karcinom bronha u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u 2013. g. odnos između polova iznosio je 2,6:1 u korist muškaraca (72,3% u odnosu na 27,7%). Tendencija smanjenja odnosa muškaraca i žena u svetu se može objasniti trendom porasta incidence karcinoma bronha u žena u svetu, pa i kod nas. Moguće objašnjenje za češće oboljevanje žena od karcinoma bronha u poslednjih nekoliko decenija jeste sve veća konzumacija cigareta među ženama, ali i zabeležen porast incidence karcinoma bronha kod žena nepušača. Prosečno vreme preživljavanja muškaraca u našem ispitivanju je iznosilo 30.34 meseci, a kod žena 26.31 meseci. Analizom vremena preživljavanja ispitanika u odnosu na polnu strukturu nisu utvrđene statistički značajne razlike na vreme preživljavanje ( $p=0,46$ ).

Prosečna starost naših ispitanika bila je 59.5 godina (od 37 godina do 78 godina). Najviše ispitanika, njih 35 (54,7%), je bilo u starosnoj grupi 56-65. godina. Prosečna starost ispitanika muškog pola bila je u istoj starosnoj grupi i iznosi 58,36 (59,37%) godina. Analizom vremena preživljavanja ispitanika u odnosu na starosnu dob, nisu utvrđene statistički značajne razlike na vreme preživljavanja ( $p=0,82$ ). Nešto manja prosečna starost naših ispitanika u odnosu na prosečnu starost bolesnika koji obolevaju od karcinoma bronha u svetu, kao i nepostojanje uticaja starosne dobi na preživljavanje naših ispitanika se može objasniti selekcijom naših ispitanika koji su, u većini slučajeva, razmatrani i prihvaćeni za hirurško lečenje.

U odnosu na histološki tip NSCLC, utvrđeno je da je u našem ispitivanju najčešće bio zastupljen adenokarcinom sa 56%, potom skvamozni karcinom sa 42,2%, samo jedan bolesnik je drugačije histološki klasifikovan. Ovi rezultati su u skladu sa literaturnim podacima kod nas i u svetu. Prema bolničkom registru za karcinom bronha u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u 2013. g. najčešće dijagnostikovani karcinom bronha je bio adenokarcinom (45,5%), potom skvamozni karcinom (25,8%), pa mikrocelularni karcinom (18,1%), dok su ostali histološki tipovi bili zastupljeni u značajno manjem procentu. U 1993.g. je najčešće dijagnostikovani karcinom bronha na teritoriji Vojvodine bio skvamozni karcinom (38%), pa potom adenokarcinom (29,5%) (71). Dobijeni rezultati govore u prilog porasta incidence adenokarcinoma u odnosu na skvamozni karcinom. Iako je dokazano da je pušenje cigareta povezano sa sva četiri tipa karcinoma bronha (skvamoznim, adeno, makrocelularnim i mikrocelularnim), utvrđeno je da je adenokarcinom češći kod nepušača (72,73,74,75).

U našoj studiji čak 84,4% ispitanika su bili pušači, dok je 11,86% bilo nepušača i 3,39% bivših pušača. Pušači su u proseku konzumirali 24 cigrete na dan, maksimalno je zabeleženo 60 cigareta/dan, minimalno 10 cigareta /dan. Većina je konzumirala cigarete sa filterom. Danas se u svetu, kao rezultat smanjenja broja pušača, registruje smanjenje incidence skvamoznog karcinoma bronha, dok je incidenca adenokarcinoma bronha u porastu. Tokom prethodnih godina došlo do promene u odnosu na hemijski sastav cigareta i prelazak sa cigareta bez filtera na filter cigarete (*slim* filterom), koji su uslovlili je povećanje dubine inhalacija u pušača. Dim iz cigareta koji su bez filtera inhalira se pluća, dovodeći do nakupljanja hemijskih karcinogena u centralne disajne puteve i povećavajući mogućnost nastanka skvamoznog karcinoma bronha. Nasuprot tome, dim iz blagih filter cigareta (*slim* filteri) inhalira se dublje, dovodeći do nakupljanja hemijskih karcinogena u periferne disajne puteve i što predstavlja jedan od važnih riziko faktora za nastanak adenokarcinom pluća. Promene u sastavu cigareta smanjuju uticaj karcinogenih policikličnih aromatičnih ugljovodonika koji indukuju nastanak skvamoznog karcinoma bronha, a povećavaju uticaj karcinogenih N-nitrozamina, koji indukuju nastanak adenokarcinoma bronha (76,77). U našoj studiji u grupi ispitanika sa adenokarcinomom od 36, njih 25 su pušači, 6 ispitanika su nepušači. Kod 27 ispitanika sa skvamoznim karcinomom njih čak 26 su pušači, samo jedan ispitanik je bio nepušač. Analizom vremena preživljavanja ispitanika i pušačkog statusa u našoj studiji nisu utvrđene statistički značajne razlike u smislu dužeg vremena preživljavanja ispitanika pušača i nepušača ( $p=0,38$ ). U radu Kawaguchija i saradnika (78)

uključeno je 1499 bolesnika sa uznapredovalim NSCLC koji su bili podeljeni u grupu nepušača i pušača. Multivarijantnom analizom je utvrđeno da je adenokarcinom povezan sa boljim preživljavanjem u grupi nepušača, ali ne i u grupi pušača. Kod ispitanika sa skvamoznim karcinomom između grupe pušača i nepušača nisu utvrđene statistički značajne razlike u vremenu preživljavanja, iako je zabeleženo slabije 1- godišnje preživljavanje u grupi nepušača.

Od ukupnog broja ispitanih bolesnika u našoj studiji, najveći broj njih 57 (89,06%) je lečeno neoadjuvantnom terapijom prema protokolu Gemcitabin/Cisplatin. Samo jedan od ispitanika je primio Etoposid/Cisplatin, dok je njih 6 (9,38%) ispitanika lečeno neoadjuvantnom hemioterapijom prema protokolu Taxsol/Carboplatin. Prema RECIST kriterijumima, 9 (14,1%) pacijenata je imalo kompletan odgovor na neoadjuvantnu hemioterapiju. Najveći broj pacijenata njih 38 (59,4%) imalo je parcijalni odgovor. Kod deset pacijenata 15,6% je ostvarena stabilna bolest, dok je samo njih 3 (4,7%) ispitanika imalo progresiju bolesti. Testom poređenja proporcija dobijeno je da postoje statistički značajne razlike,  $p=0.0000537$  u distribuciji pacijenata u odnosu na ostvaren terapijski odgovor vrednovan RECIST kriterijumima. Na osnovu ovih analiza zaključujemo da je na primenjenu terapiju dolazilo do statistički značajnog *downstaging*-a. Analiza preživljavanja u odnosu na klinički odgovor nakon neoadjuvantne hemioterapije vrednovan RECIST kriterijumima je pokazala da je srednje vreme preživljavanja bilo u rasponu od 25.00-29,42m bez obzira na ostvaren klinički odgovor i da je najduže srednje vreme preživljavanja 29,42 m. zabeleženo kod pacijenata sa PR, a najkraće kod pacijennata sa PD-25.00 m. Nisu nađene statistički značajne razlike u preživljavanju u odnosu na klinički odgovor nakon neoadjuvantne hemioterapije  $-p=0,94$ . Analiza vremena bez bolesti kod ispitanika u odnosu na klinički odgovor na neoadjuvantnu terapiju prema *RECIST* kriterijumima pokazala je da postoje razlike, ali da one nisu statistički značajne ( $p=0,04314$ ). Analiza vremena koje je proteklo bez bolesti kod ispitanika sa PR i SD pokazuje da je najduži period bez bolesti 62, tj 61 mesec, najkraći period bez bolesti je u obe grupe 1 mesec i srednja vrednost za PR iznosi 21,82 mesec, a za SD 25,4 meseca. Kod ispitanika koji sa CR najduži period bez bolesti koji je zabeležen iznosi 39 meseci, najkraći iznosi 5 meseci, dok je ukupna srednja vrednost vremena bez bolesti ispitanika 17,67 mesec. Najkraće vreme bez bolesti je 1 mesec, najduže zabeleženo je 62 meseca, srednja vrednost je 23 meseca.

Kada smo uporedili T-status koji je određen klinički i radiološki prema *RECIST* kriterijumima pre i posle neoadjuvantne terapije, ukoliko pogledamo niže stadijume bolesti nije

došlo do značajnijeg prelaska u niži stadijum bolesti, dok je kod većih stadijuma bolesti više ispitanika prešlo u niži T stadijum bolesti nakon primenjene neoadjuvantne terapije. Od ukupno 60 ispitanika, 28,3% je ostalo istog T statusa dok je kod 71,7% došlo do prelaska u niže T statuse. Testom poređenja proporcija dobijeno je da postoje statistički značajne razlike,  $p=0.0003269$  u kliničkim procenama veličine tumora-cT i ycT pre i nakon neoadjuvantne terapije. *RECIST* kriterijumi su procenjivali T status posle neoadjuvantne terapije (ycT), uporedili smo ga sa T statusom utvrđenim od strane patologa na resekcionom materijalu (ypT). Ukupno su 32 pacijenata imala viši ycT-statusa radiološkom procenom u odnosu na patološki yp-T status. Testom poređenja proporcija dobijeno je da ne postoje statistički značajne razlike,  $p=0.105649$  u kliničkoj proceni ycT statusa nakon neoadjuvantne terapije i patološkim karakteristikama tumora u resekcionom materijalu -ypT. Analiza vremena preživljavanja u odnosu na ypT karakteristike u resekcionom materijalu je pokazala da nisu nađene statistički značajne razlike u odnosu na ovo obeležje ( $p=0,67$ ). Najkraće srednje vreme preživljavanja je zabeleženo kod ispitanika sa ypT4 karakteristikama tumora i iznosilo je 17.00 m., a najduže srednje vreme preživljavanja 40,83 m. kod ispitanika sa ypT1a karakteristikama tumora. Podjednako srednje vreme preživljavanja je zabeleženo u grupama ispitanika sa ypT0 i ypT2b i iznosilo je 26,55 m. odnosno 26,80 m. Srednje vreme preživljavanja bolesnika sa ypT3 karakteristikama tumora je bilo 34.00 m.

Poređenjem ispitanika u odnosu na klinički procenjenu metastatsku zahvaćenost regionalnih limfnih čvorovima (N-status) pre i posle neoadjuvantne terapije na osnovu CT pregleda i izmerenog kraćeg dijametara limfnog čvora, registrujemo da je došlo do izvesnog smanjenja dijametara limfnih čvorova u kliničkom odgovoru na neoadjuvantnu terapiju. Od ukupno 51 pacijenta sa uvećanim limfaticima N2 sprata- cN2, kod njih 23(45,1%) ostao je isti status- ycN2 stadijumu, dok je kod ostalih pacijenata procenjena zahvaćenost nižeg sprata limfatika, njih 15(29,4%) je imalo ycN1 status, a 13(25,5%) u ycN0 status. Jedan pacijent je sa cN3 zabeležen je prelazak u ycN1, od četiri pacijenta sa cN1 statusom dva su ostala u istom ycN1, a kod dva pacijenta nisu zabeleženi uvećani limfatici- ycN0. Četiri pacijenta koja su bila klinički procenjena kao cN0 status su posle neoadjuvantne terapije i ostala ycN0 istog statusa. Od ukupno 60 pacijenata 38,3% je ostalo istog N statusa, dok je kod 61,7% došlo do prelaska u niže N statuse. Testom poređenja proporcija dobijeno je da postoje statistički značajne razlike,  $p=0.031511$  u odnosu na kliničku procenu zahvaćenosti medijastinalnih limfatika pre i posle

neoadjuvantne terapije. Kada smo uporedili N status pre neoadjuvantne terapije-ycN sa patološkim N statusom -ypN, utvrdili smo da su samo dva ispitanika imala viši patološki N status i to kod pacijena sa cN0 je potvrđena zahvaćenost N1 sprata limfnih čvorova -ypN1. Nijedan ispitanik nije imao ypN3 status. Od preostalih 62 ispitanika 40 je imalo niži patološki N status, 22 su ostali nepromenjenog N statusa. Od 41 ispitanika sa statusom cN2 kod njih 17 nije bilo metastaza u limfnim čvorovima- pN0, a 12 je imalo zahvaćenost N1 sprata -ypN1, dok je 12 ostalo nepromenjenog N statusa. Od 7 ispitanika sa cN3, 4 su ypN0, 2 su ypN1, 1 je ypN2. Testom poređenja proporcija dobijeno je da postoje statistički značajne razlike,  $p=0.02275$  između klinički procenjene zahvaćenosti limfnih čvorova i patohistološkog nalaza u plućnim resektima.

Nakon toga smo poređenjem N statusa pre neoadjuvantne terapije sa patološkim N statusom utvrdili smo da su samo dva ispitanika imala viši patološki N status i to kod pacijena sa cN0 je potvrđena zahvaćenost N1 sprata limfnih čvorova -ypN1. Nijedan ispitanik nije imao ypN3 status. Od preostalih 62 ispitanika 40 je imalo niži patološki N status, 22 su ostali nepromenjenog N statusa. Testom poređenja proporcija dobijeno je da postoje statistički značajne razlike  $-p=0.02275$  između klinički procenjene zahvaćenosti limfnih čvorova i patohistološkog nalaza u plućnim resektima. Analiza vremena preživljavanja u odnosu na zahvaćenost medijastinalnih limfnih čvorova na osnovu patohistološkog pregleda- ypN je pokazala da nisu nađene statistički značajne razlike u vremenu preživljavanja ( $p=0,95$ ). Najduže srednje vreme preživljavanja je zabeleženo kod ispitanika sa ypN0, iznosilo je 30,86 m. Dok je kod bolesnika sa ypN1 i ypN2 ono iznosilo 28,66 m. odnosno 23,76 m.

Uporedili smo kliničke stadijume bolesti pre i nakon primenjene neoadjuvantne terapije. Uočava se da je došlo do izvesne regresije bolesti (*downstaging*). Od ukupno 60 pacijenata ispitivane grupe 33,3% je ostalo u istom kliničkom stadijumu dok je kod 66,7% došlo do prevođenja u niže stadijume bolesti. Kod jednog je ostvarena klinički kompletna regresija bolesti (yc0). U kliničkom stadijumu cIIIA od 47 pacijenata, 19(40,4%) je ostalo isti stadijum, 7(14,9%) je prevedeno u ycIIB, 14(29,8%) u ycIIA, 2(4,3%) u ycIB i 5(10,6%) je prevedeno ycIA. Testom poređenja proporcija dobijeno je da postoje statistički značajne razlike,  $p=0.004224$  u poređenju kliničkih procena stadijuma bolesti kod ispitanika pre i nakon neoadjuvantne terapije. Kada pogledamo odnos kliničkih stadijuma određenih prema *RECIST* nakon neoadjuvantne terapije-yc i patološkog kliničkog stadijuma posle operativnog lečenja-yp, od ukupno 64

ispitanika 1 ispitanik procenjen klinički kao stadijuma IIIA, je imao patološki stadijum IIIB. Nepromenjenog kliničko-patološkog stadijuma je ostalo 16 ispitanika i to 15 ispitanika u IIIA stadijuma i jedan ispitanik iz IIB stadijuma. Svih ostalih 47 ispitanika su imali niži patološki stadijum bolesti u odnosu na klinički pre početka neoadjuvantne terapije. Testom poređenja proporcija utvrđeno je da postoje statistički značajne razlike,  $p=0.00008841$  u proceni kliničkog stadijuma i patološkog stadijuma u plućnim resekatima. Analiza vremena preživljavanja ispitanika u odnosu na patološki stadijum bolesti je pokazala da postoje razlike u preživljavanju, ali da one nisu statistički značajne ( $p=0,26486$ ). Srednje vreme preživljavanja je variralo od 16,00 m. do 39,44 m. Najduže srednje vreme preživljavanja je zabeleženo kod ispitanika u pIA i pIIB stadijumu i iznosilo je 39,44 meseci, odnosno 35,29 meseci, a najkraće kod ispitanika u pIIIB stadijumu. Podjednako srednje vreme preživljavanja je zabeleženo kod ispitanika u p0 i pIIA stadijumima i iznosilo je 26,55 m. odnosno 26,07 m. Analiza vremena koje je proteklo bez bolesti, prema kliničkom stadijumu ispitanika koji je određen patološkom analizom pokazuje da je najduži period zabeležen u pIIB 62 meseca, dok je u pIA 61 mesec. Najkraći period bez bolesti je zabeležen u pIIA i pIIIA kliničkom stadijum i iznosi 1 mesec. Ukupna srednja vrednost perioda bez bolesti prema patološkom kliničkom stadijumu iznosi 20,063. Analiza vremena bez bolesti kod ispitanika u odnosu na patološki stadijum bolesti posle neoadjuvantne terapije pokazala je da postoje razlike, ali da one nisu statistički značajne ( $p=0,93665$ ).

Uloga neoadjuvantne hemioterapije kod pacijenata u III-N2 NSCLC je testirana u brojnim kliničkim trajalima. Pretpostavljeni benefit ove terapije je prevođenje u niži stadijum bolesti što olakšava i poboljšava resektabilnost, „sterilizacija medijastinuma“ i rana eradikacija mikrometastaza. Entuzijazam za primenu neoadjuvantne terapije je potekao nakon objavljenih prvih studija o pozitivnom učinku ove terapije. Kasnije, meta analize randomizovanih kliničkih ispitivanja pacijenata u I, II, i IIIA stadijumu NSCLC koji su tretirani hirurški ili bimodalno-indukcionom hemioterapijom, pokazale su da postoji benefit ili statistički nesignifikantan bolji trend u petogodišnjem preživljavanju od 5-7% kod bimodalno tretiranih pacijenata. Istovremeno se u literaturi govori i o limitaciji neoadjuvantnih trajala koji se pre svega odnose na neadekvatan i nejednoobrazan preoperativni stejdžing, različite hemioterapijske režime i randomizaciju bolesnika u različitim stadijumima što značajno otežava interpretaciju rezultata. Navodi se da neoadjuvantna terapija može omogućiti hirurško lečenje znatnog broja bolesnika sa manje



ekstenzivnom resekcijom plućnog parenhima, rano delovanje na mikrometastaze, pružiti informacije o hemiosenzitivnosti tumora, ali isto tako i povećati rizik od postoperativnih komplikacija. Medijastinoskopija bi trebalo da bude izvedena kod svih pacijenta kod kojih je procenjeno da su resektabilni i operabilni, jer je potrebna patohistološka potvrda metastatske bolesti u medijastinalne limfne čvorove. U proseku 40% umereno uvećanih limfnih čvorova mogu biti benigne prirode. Efikasnost neoadjuvantne hemoterapije se ogleda u tome što dovodi do smanjivanja primarnog tumora i smanjenja limfnih čvorova u različitim nivoima i, samim tim, veće su šanse za resekciju tumora, operativno lečenje (79, 80, 81). Brojnim istraživanjima utvrđeno je da neoadjuvantna hemoterapija može da smanji ili iskoreni takozvane "preostale ćelije tumora" (82, 83, 84) i "mikrometastatske lezije," (85, 86, 87, 88) za koje se smatra da su povezani sa pojavom postoperativnog recidiva i metastaza.

Davne 1997. godine *Elias* i saradnici su uradili istraživanje među 34 pacijenta, ukupna srednja životna dob je 57 godina, 56% pacijenata je bolovalo od adenokarcinoma, 24% skvamoznog karcinoma bronha, stadijuma T3N2 26%, T2N2 56% i T1N2 18%. Radiografijom je zabeležen odgovor na neoadjuvantnu terapiju kod 65% pacijenta. Torakotomija je urađena kod 28 pacijenata (82%), od toga kompletna resekcija je izvedena kod 21 pacijenta. Kompletan odgovor dobijen je kod 5 (15%) pacijenata. Šest njih je doživelo 46 meseci nakon torakotomije bez znakova bolesti, od toga njih četvoro su imali kompletan odgovor na neoadjuvantnu terapiju (89).

*Song* i saradnici su u svojoj meta analizi pokazali značajnu korist neoadjuvantne hemioterapije i operativnog lečenja u odnosu na samo operativno lečenje bez hemoterapije. Iako su svi trajali nasumično birali pacijente kako za grupu koja je bila lečena neoadjuvantnom terapijom i nakon toga operativno, tako i za grupu pacijenata koji su bili samo hirurški lečeni. U ovoj meta analizi obuhvaćeno je sedam trajala, sa ukupno 298 pacijenta, s toga treba obazrivo tumačiti dobijene rezultate. Meta analiza nije dokazala da postoji statistički značajna razlika između hemoterapijskog protokola koji je dat pre neoadjuvantne terapije i nakon toga lečena operativno u odnosu na grupu pacijenata koja je hirurški lečena. Način na koji je meta analiza pokušala da dođe do podataka o preživljavanju pacijenta i periodu bez bolesti, nije adekvatan zbog malog broja pacijenata koji su uključivani u trajale. Ova meta analiza nam je dala uvid koliko je teško doći do pravih zaključaka koristeći zbirne podatke. Jedini način da se istraže podgrupe IIIA stadijuma je pomoću individualnih podataka o pacijentima (90).

Meta analiza koju su sproveli *Burdett* i saradnici 2006. godine obuhvatila je 12 trajala, odnosno 988 pacijenata. Kombinovani rezultati pokazali su statistički značajnu razliku u smislu boljeg preživljavanja pacijenta koji su pre operativno primili neoadjuvantnu terapiju ( $p=0,02$ ). Dobijen je rezultat od 6% na petogodišnjem preživljavanju, što dovodi do porasta petogodišnjeg preživljavanja za 14-20% (91).

*Gilligan* i saradnici su sproveli klinički trajal koji je imao dve grupe ispitanika, prva su bili pacijenti koji su primili neoadjuvantnu terapiju sa cisplatinom i druga grupa koji su operisani bez hemoterapije. U studiju je uključeno 588 pacijenata u kliničkim stadijumima bolesti I-III, nisu uspeali da dokažu statistički značajnu razliku u petogodišnjem preživljavanju ( $p=1,02$ ). Međutim kod 31% pacijenata koji su bili u grupi sa neoadjuvantom terapijom je verifikovan „downstaging“, nakon čega su operisani. Faktor koji je mogao da doprinese da se ne dobije statistički značajni podaci i šta je doprinelo negativnom ishodu ovog trajala je činjenica da je korišćeno 6 različitih hemoterapijskih protokola u gupi sa neoadjuvantnom terapijom i to što su u uključeni pacijenti kliničkog stadijuma I (92).

*Kim* i saradnici su uporedili 27 studija koje su podelili u tri grupe: retrospektivne, retrospektivne i prospektivne, i samo prospektivne koje su se bavile ispitivanjem preživljavanja pacijenata kojima je urađena pneumonektomija nakon neoadjuvantne hemioterapije. Dobijena je statistički značajna razlika da je mortalitet veći u prvih 30 dana nakon desne pneumonektomije u odnosu na levu pneumonektomiju (93).

Trimodalni pristup podrazumeva preoperativnu primenu hemioterapije i prilagođene, „indukcione“, doze konkurentne radioterapije, ispitivan je od strane *Southwest Oncology Group*, trajal 8805. Rezultati su pokazali da je kod više od 80% bolesnika nakon neoadjuvantne terapije postignuta mogućnost za daljim hirurškim lečenjem. Postignuto je trogodišnje preživljavanje kod 27% ispitivanih bolesnika u IIIA stadijumu. „Sterilizacija medijastinalnih limfnih čvorova“ je prediktor dužeg preživljavanja u odnosu na pacijente sa rezidualnom medijastinalnom bolešću nakon indukcione terapije (94).

Prema rezultatima EORTC 08941 i INT 0139 trajala nakon neoadjuvantne hemioterapije hirurško lečenje u poređenju sa radioterapijom obezbeđuje bolju lokalnu kontrolu bolesti i bolji DFP, ne obezbeđuje benefit u OS, a u subanalizi pojedinih grupa pacijenata bolji ishod lečenja imaju oni pacijenti kod kojih je postignut "downstaging" i kod kojih je kompletna resekcija ostvarena lobektomijom (95).

U našoj studiji materijal koji je dobijen nakon operativnog lečenja je pregledan patohistološkom analizom radi utvrđivanja parametara patohistološke regresije. Pregledom je registrovano prisustvo ćelija penušave citoplazme kod 75% pacijenata. Prisustvo infiltracija sa makrofagima sačaste citoplazme oko tumorske nekroze je bilo prisutno je kod 35% tumorskih uzoraka. Fibroza je bila prisutna kod skoro svih tumora 98,3%. Stromalna hijalinoza bila je prisutna samo u 5% slučajeva. Prisustvo igličastih pukotina ispranih kristala holesterola je bilo prisutno u 55% uzoraka tumora. Reaktivne gigantske višejedarne ćelije, bile su prisutne u 58.3% pregledanih tumorskih uzoraka. Prisustvo bizarnih jedara uočeno je u više 50% tumorskih ćelija, kod 5% pregledanih tumora. Sluz je slabo bila zastupljena, samo kod 10% , dok su kalkosferoliti bili zastupljeni sa 21,7% pregledanih tumorskih uzoraka. Pleuralna invazija, je bila prisutna kod 15% tumora. U ispitivanoj grupi u tumorskim resekatima većina pacijenata, njih 25 (41,7%) je patohistološki utvrđena kombinovanu distribuciju očuvanog tumorskog tkiva, periferna kod 20 (33,3%) i centralna u 4 (6,7%) pregledana uzorka. Utvrđivanjem procenta areje rezidualnog tumora (ART) i distribucija po stepenima tumorske regresije uočava se da su gradusi tumorske regresije usko povezani sa procentom očuvanog tumorskog tkiva. U tumorskim uzorcima svih 11 pacijenta kod kojih je ostvarena kompletna tumorska regresija (gradus III) ART je kvalifikovana sa 0% . Kod 12 tumorskih uzoraka sa stepenom regresije IIB (manje od 10% očuvanog tumorskog tkiva) u 11 uzoraka ART je bila manja od 10%, a u samo jednom uzorku je ona bila viša od 10%. Svih 28 tumorskih uzoraka sa stepenom tumorske regresije gradus IIA (više od 10% očuvanog tumorskog tkiva) je ispoljilo ART u rasponu od 11 do 90%. Od 9 tumorskih uzoraka sa stepenom regresije gradusa I (bez ili sa samo manjom, više spontanom regresijom tumora) 7 je ispoljilo ART u rasponu od 91 do 100%, dok je samo u 2 uzorka ART bila u rasponu od 51 do 90%. Iz ovih podataka se uočava da bi utvrđivanje procenta ART bilo korisno u određivanju stepena tumorske regresije. Analiza vremena preživljavanja ispitanika u odnosu na obim očuvanog tumorskog tkiva i tumorske nekroze, stepen tumorske regresije, pokazala je da postoje razlike u preživljavanju, ali da one nisu statistički značajne ( $p=0,65249$ ).

Evaluacija patološki kompletne regresije (ART = 0) je laka i brza i objavljeno je da patološki kompletna regresija predviđa odlično preživljavanje kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim NSCLC koji primaju neoadjuvantnu terapiju. Međutim ponekad je teško odrediti odnos rezidualnog vijabilnog tumorskog tkiva u primarnom tumoru. Tumorske

ćelije mogu da zaostaju u vidu nepravilnih ostrvaca unutar nekrotičnog i fibroznog tkiva te je teško meriti veličinu tumora posle neoadjuvantne terapije. Yamane saradnici nisu pronašli vezu između kliničkog odgovora na neoadjuvantnu terapiju i preživljavanja. Ovo zapažanje sugerije da procena patološkog odgovora na terapiju ima potencijalno veću korisnost u predviđanju prognoze pacijenata u odnosu na imidžing studije. Petogodišnja stopa preživljavanja u studiji Yamane i saradnika je u regresivnim gradusima IIB i III bila znatno bolja nego u gradusima I i IIA (petogodišnja stopa preživljavanja 62,2% naspram 34,8%). U studiji Yamane i saradnika nije bilo korelacije između histološkog tipa karcinoma i histološkog gradusa tumorske regresije. Stopa odgovora po histološkom gradusu tumorske regresije je bila 28,5% za adenokarcinom a 29,4% za skvamozni karcinom. Takođe isti autori su pokazali i korelaciju između histološkog gradusa tumorske regresije, ART i vrste neoadjuvantne terapije i stopa odgovora po gradusima regresije je bila 16,6% (7/42) za grupu koja je primila hemoterapiju i 100% (10/10) za grupu koja je primila hemoradioterapiju. Yamane i saradnici su zaključili da evaluacija morfoloških regresivnih promena u tumoru i merenje ART može poslužiti kao metod za predviđanje ishoda pacijenata sa NSCLC tretiranih neoadjuvantnom terapijom ali i kao vodič za planiranje daljeg tretmana posle hirurške resekcije tumora kod ovih pacijenata (96).

U studiji *Junker* i saradnici ispitivano je 54 pacijenta koji su primili neoadjuvantnu terapiju, kod njih 40 je sprovedeno dalje hirurško lečenje. Na hirurškom materijalu, određena je histološka gradacija tumorske regresije. Tri tumora su procenjena sa gradus I, 10 su klasifikovani kao regresija gradusa Iia, 20 kao gradus IIB i 7 tumora je klasifikovano kao gradus III. Pacijenti kod kojih je zabeležena histološki tumorska regresija gradusa IIB i III imali su statistički značajno duže preživljavanje nego pacijenti kod kojih je histološki procenjena tumorska regresija gradusa IIA i I (srednje vreme preživljavanja, 36 vs 14 meseci,  $p=0,02$ ) (97,98).

U velikoj studiji *Pataer* i saradnika, ukupno je uključeno 358 ispitanika koji su podeljeni u dve grupe. U prvu grupu uključeni su oboleli od adenokarcinoma koji su primili neoadjuvantnu hemioterapiju i nakon toga operativno tretirani, 192 pacijenta, dok su drugu grupu sačinjavali pacijenti koji su operisani bez neoadjuvantne hemioterapije, 166 pacijenta. U prvoj grupi histološki procenjena tumorska regresija i patološki stadijum bolesti su bili u korelaciji sa ukupnim preživljavanjem i periodom življenja bez bolesti ( $p=0,005$  i  $p=0,01$ ). U

drugo grupi nije zapažena korelacija između tumorske regresije i patološkog stadijuma bolesti sa ukupnim preživljavanjem i periodom življenja bez bolesti ( $p=0,31$  i  $p=0,45$ ). Duže vreme preživljavanja i perioda bez bolesti je značajno produžena kod pacijenata koji su imali  $\leq 10\%$  očuvanih tumorskih ćelija u poređenju sa pacijentima sa  $>10\%$  očuvanih tumorskih ćelija (petogodišnje preživljavanje,  $85\%$  naspram  $40\%$ ,  $p < 0.0001$  i petogodišnji period bez bolesti,  $78\%$  naspram  $35\%$ ,  $p < 0.0001$ ) (99,100).

Trenutno nema poboljšanja u preživljavanju pacijenata sa resektabilnim NSCLC. Brojna klinička ispitivanja za procenu ukupnog preživljavanja ovih bolesnika, kao primarnog cilja, određivanja efikasnosti primenjene terapije, procene prognostičkih faktora zahtevaju decenije. Sa dužinom trajanja istraživanja se povećavaju i troškovi. Patološki odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju, ima potencijal da poboljša efikasnost primene terapije.  $10\%$  ili manje očuvanog tumorskog tkiva u hirurškom materijalu dobijenom posle neoadjuvantne hemoterapije, nazvaćemo je glavna patološka reakcija, može zameniti i ubrzati dalja istraživanja u smislu odgovora na neoadjuvantnu terapiju. Iz brojnih studija glavni patološki odgovor na neoadjuvantnu terapiju u uskoj vezi je sa dužim preživljavanjem, odražava efekat tretmana, i može da bude prognostički faktor za procenu preživljavanja. Zaključak novih studija na ovu temu je da je bitan prognostički faktor za preživljavanje pacijenata koji su operisani nakon neoadjuvantne terapije, upravo histološka procena očuvanog tumorskog tkiva. Nove studije predlažu da je stepen regresije tumora i merenje ART posle neoadjuvantne terapije određen histopatološkom analizom resektiranog tumora najobjektivniji kriterijum za procenu hemioterapijskog odgovora (101, 102, 103, 104).

## 6. ZAKLJUČCI

1. Neoadjuvantna terapija prema RECIST kriterijumima dovodi do statistički značajnog smanjenja veličine tumora- T statusa, u lečenju bolesnika sa IIIA stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha ( $p=0.0003269$ ).
2. Neoadjuvantna terapija prema RECIST kriterijumima dovodi do statistički značajnog „*downstaging*“-a nodalnog statusa –N statusa, u lečenju bolesnika sa IIIA stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha ( $p=0.031511$ ).
3. Neoadjuvantna terapija prema RECIST kriterijumima dovodi do statistički značajnog smanjenja kliničkog stadijuma bolesti, u lečenju bolesnika sa IIIA stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha ( $p=0.004224$ ).
4. Nakon primenjene neoadjuvantne terapije nema statistički značajne razlike u T status koji je određen radiološki prema RECIST kriterijumima ( $y_cT$ ) i patohitološki ( $y_pT$ ) na hirurškom materijalu ( $p=0.105649$ ).
5. Nakon primenjene neoadjuvantne terapije prisutna je statistički značajna razlika u N statusu koji je određen radiološki prema RECIST kriterijumima ( $y_cN$ ) i patohitološki ( $y_pN$ ) na hirurškom materijalu ( $p=0.02275$ ).
6. Nakon primenjene neoadjuvantne terapije prisutna je statistički značajna razlika u kliničkom stadijumu bolesti koji je određen radiološki prema RECIST kriterijumima ( $y_c$ ) i patohitološki ( $y_p$ ) na hirurškom materijalu ( $p=0.00008841$ ).
7. Gradusi tumorske regresije su u korelaciji sa ART što upućuje na zaključak da bi se procenat ART mogao koristiti za vrednovanje hemioterapijskog odgovora.
8. Step en tumorske regresije u resektatu primarnog tumora nije u korelaciji sa ukupnim preživljavanjem i dužinom perioda bez znakova bolesti kod pacijenata sa IIIA stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha.

## 7. PRILOG

### PROTOKOL ZA ISPITANIKU

#### I Kliničkopatološke karakteristike pacijenata koji su primali neoadjuvantnu terapiju.

##### Karakteristike pacijenta:

**Pol:** 1. muški 2. ženski

**Godine života:** \_\_\_\_\_

**ECOG:** \_\_\_\_\_

**Tip karcinoma:** \_\_\_\_\_

**Dijagnoza postavljena:** 1. Histološki 2. Citološki

##### Klinički stadijum:

IA/IB/IIA/IIB/IIIA/IIIB/IV

**c-T:** T1/T2/T3/T4

**c-N:** N0/N1/N2/N3

yIA/IB/IIA/IIB/IIIA/IIIB/IV

**y-T:** T1/T2/T3/T4

**y-N:** N0/N1/N2/N3

##### Patološki stadijum:

y 0/IA/IB/IIA/IIB/IIIA/IIIB/IV

**p-T:** T0/T1/T2/T3/T4 **p-N:** N0/N1/N2/N3

##### Neoadjuvantna terapija:

Hemoterapija protokol:

Gemcitabin/Cisplatin,

Etoposid/Cisplatin

Taxsol/Carboplatin

##### Klinički odgovor:

1. kompletan odgovor (*complete response-CD*).
2. parcijalan odgovor (*partial response-PR*).
3. stabilna bolest (*stable disease-SD*).
4. progresivna bolest (*progressive disease-PD*).

#### II Patohistološka slika regresije NSCLC kod pacijenata koji su primali neoadjuvantnu terapiju:

- histološki tip očuvanog tumorskog tkiva: 1. skvamozni, 2. adenokarcinom 3. drugi

### **III Stepen tumorske regresije:**

1. **Gradus I:** bez ili sa samo manjom, više spontanom regresijom tumora.
2. **Gradus II:** morfološki prisutni znaci terapijom indukovane tumorske regresije
  - 2a. **Gradus IIA:** više od 10% očuvanog tumorskog tkiva.
  - 2b. **Gradus IIB:** manje od 10% očuvanog tumorskog tkiva.
3. **Gradus III:** kompletna regresija tumora, bez prisustva očuvanog tumorskog tkiva.

### **IV Stanje nakon terapije:**

- živ: - bez znakova bolesti  
- sa prisutnim relapsom bolesti
- umro.

**NAPOMENA:** Protokol se odnosi na jednog ispitanika, a dobijeni rezultati će biti objedinjeni u zajednički protokol za sve ispitanike.



## 8. LITERATURA:

1. Ferlay Jacques, Isabelle Soerjomataram, Rajesh Dikshit et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.
2. *Int. J. Cancer*: 136, E359-E386 (2015)
3. Greenberg M, Selikoff IJ. Lung cancer in the Schneeber mines: a reaprasial of the data reported by Harting and Hesse in 1879. *Ann Occup Hyg* 1993; 37:5-14
4. Muller FH. Tabakmissbrauch und lungencarcinom. *Z Krebsforsch* 1940; 49:57-85
5. Anthonisen NR, Skean..broj 7
6. Cancer Research UK, <http://www.cancerresearchuk.org/cancerinfo/cancerstats/types/lung>, Date last updated: 7 January 2014.
7. Schaal C, Chellappan SP. Nicotine-mediated cell proliferation and tumor progression in smoking-related cancers. *Mol Cancer Res*. 2014; 12(1): 14-23.
8. Grozio A, Catassi A, Cavalieri Z et al. Nicotine, lung and cancer. *Anticancer Agents Med Chem*. 2007; 7(4): 461-6.
9. Gibbons DL, Byers LA, Kurie JM. Smoking, p53 Mutation and Lung Cancer. *Mol Cancer Res*. 2014; 12(1): 3-13
10. Parkin DM. Tobacco-attributable cancer burden in the UK in 2010. *Br J Cancer*. 2011;105(S2): S6-S13.
11. Lubin JH, Alavanja MC, Caporaso N, Brown LM, Brownson RC, Field RW et al. Cigarette smoking and cancer risk: modeling total exposure and intensity. *Am J Epidemiol*. 2007; 166(4): 479-89.
12. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. *Br J Cancer*. 2005; 92(3): 426-29.
13. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel KH, Johnen G, Pohlabein H et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer*. 2012; 131(5): 1210-9.
14. Chuang S-C, Gallo V, Michaud D, Overvad K, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F et al. Exposure to environmental tobacco smoke in childhood and incidence of cancer in adulthood in never smokers in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Causes Control*. 2011; 22(3): 487-94.

15. Gellert C, Schöttker B, Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: Systematic review and meta-analysis. *Arch Int Med.* 2012; 172(11): 837-44.
16. Stayner L, Bena J, Sasco AJ, et al. Lung Cancer Risk and Workplace Exposure to Environmental Tobacco Smoke. *Am J Public Health.* 2007; 97(3): 545-51.
17. Parkin DM, Darby SC. 12. Cancers in 2010 attributable to ionising radiation exposure in the UK. *Br J Cancer.* 2011; 105(S2): S57-S65
18. Rake C, Gilham C, Hatch J, Darnton A, Hodgson J, Peto J. Occupational, domestic and environmental mesothelioma risks in the British population: a case-control study. *Br J Cancer.* 2009; 100(7): 1175-83.
19. Frost G, Darnton A, Harding A-H. The Effect of Smoking on the Risk of Lung Cancer Mortality for Asbestos Workers in Great Britain (1971–2005). *Ann Occup Hyg.* 2011; 55(3): 239-47.
20. Erren TC, Morfeld P, Glende CB, Piekarski C, Cocco P. Meta-analyses of published epidemiological studies, 1979-2006, point to open causal questions in silica-silicosislung cancer research. *Med Lav.* 2011; 102(4): 321-35.
21. Silverman DT, Samanic CM, Lubin JH, et al. The Diesel Exhaust in Miners Study: A Nested Case–Control Study of Lung Cancer and Diesel Exhaust. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(11): 855-68.
22. Raaschou NO, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects(ESCAPE) *The Lancet Oncology* Volume 14, Issue 9, August 2013, Pages 813–822
23. Beelen R, Hoek G, Van den Brandt P, Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Lung Cancer RiskSeptember 2008 - Volume 19 - Issue 5 - pp 702-710
24. Gaughan, Elizabeth Mary, et al. "Family history of lung cancer in never smokers with non-small cell lung cancer (NSCLC) and its association with tumors harboring epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations." *ASCO Annual Meeting Proceedings.* Vol. 30. No. 15\_suppl. 2012.
25. Friedenreich, Christine M., Heather K. Neilson, and Brigid M. Lynch. "State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention." *European journal of cancer* 46.14 (2010): 2593-2604.

26. Jemal A, Thun MJ, Ward EE, Henley SJ, Cokkinides VE, Murray TE (2008) Mortality from leading causes by education and race in the United States, 2001. *Am J Prev Med* 34: 1–8
27. Eheman, Christie, et al. "Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2008, featuring cancers associated with wxcess weight and lack of sufficient physical activity." *Cancer* 118.9 (2012): 2338-2366.
28. Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam AJ, Schaap MM, Menvielle G, Leinsalu M, Kunst AE (2008) Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *N Engl J Med* 358: 2468–2481
29. Ou, SH. Ignatius, et al. "Low socioeconomic status is a poor prognostic factor for survival in stage I nonsmall cell lung cancer and is independent of surgical treatment, race, and marital status." *Cancer* 112.9 (2008): 2011-2020
30. Louwman, W. J., et al. "A 50&percent; higher prevalence of life-shortening chronic conditions among cancer patients with low socioeconomic status." *British journal of cancer* 103.11 (2010): 1742-1748.
31. Booth, Christopher M., et al. "The impact of socioeconomic status on stage of cancer at diagnosis and survival." *Cancer* 116.17 (2010): 4160-4167.
32. Blanco R, Iwakawa R, Tang M *et al.* A gene-alteration profile of human lung cancer cell lines. *Hum Mutat* 2009; **30**: 1199–206.
33. Travis WD, Brambilla E, Muller Hermelink HK, Harris CC. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press, 2004.
34. William D. Travis, MD, Elisabeth Brambilla, MD, Andrew G. Nicholson, MD et al.: The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification (*J Thorac Oncol.* 2015;10: 1243–1260).
35. Wistuba II, Gazdar AF. Lung cancer preneoplasia. *Ann Rev Pathol.* 2006; 1: 331-348. 45.
36. Breuer RH, Pasic A, Smit EF, et al. The natural course of preneoplastic lesions in bronchial epithelium. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 537-43.
37. Chong CR et al The quest to overcome resistance to EGFR-targeted therapies in cancer, *Nature Medicine* 2013;19:1389–400.

38. Wu SG, Chang YL, Lin JW, Wu CT, Chen HY, Tsai MF, et al. Including Total EGFR Staining in Scoring Improves EGFR Mutations Detection by Mutation-Specific Antibodies and EGFR TKIs Response Prediction. *PLoS One*. 2011; 6(8): e23303.
39. O'Byrne KJ, Gatzemeier U, Bondarenko I, Barrios C, Eschbach C, Martens UM, Molecular biomarkers in non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol*. 2011; 12(8): 795-805.
40. Riely GJ, Johnson ML, Medina C, Rizvi NA, Miller VA, Kris MG, et al. A Phase II Trial of Salirasib in Patients with Lung Adenocarcinomas with KRAS Mutations. *J Thorac Oncol*. 2011; 6(8): 1435-7.
41. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature*. 2008; 452: 633-37.
42. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 4539-44
43. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T. et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316:1039–43.
44. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2039-49. 52.
45. Lawson MH, Eisen T. The biology of lung cancer. *Eur Respir Mon*. 2009; 44: 88-105.
46. Ji H, Ramsey MR, Hayes DN. et al. LKB1 modulates lung cancer differentiation and metastasis. *Nature* 2007; 448:807-10.
47. 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.
48. Nana-Sinkam SP , Powell CA. *Molecular Biology of Lung Cancer. Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2013; 143( Suppl. 5): 30S-39S.
49. Travis, William D., et al. "Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma." *Journal of Clinical Oncology* 23.14 (2005): 3279-3287.
50. Al Jahdali H. Evaluation of the patient with lung cancer. *Ann Thorac Med* 2008;3:74-8.

51. Navani N, Spiro SG. Symptoms and signs of lung cancer. *Eur Respir Mon.* 2009; 44:71-88.
52. Perin B. Nemikrocelularni karcinom bronha. Medicinski fakultet. 1999.
53. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP Evidenced-based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007;132;149–60.
54. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer.* 1996 Jun;32A(7):1135-41.
55. Veronesi, Giulia, et al. "Lung cancer screening with low-dose computed tomography: a non-invasive diagnostic protocol for baseline lung nodules." *Lung cancer* 61.3 (2008): 340-349.
56. Bach, Peter B., et al. "Computed tomography screening and lung cancer outcomes." *Jama* 297.9 (2007): 953-961.
57. Vansteenkiste, Johan, et al. "Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of oncology* (2013): mdt241.
58. Lv, Yan-Ling, et al. "Diagnostic performance of integrated positron emission tomography/computed tomography for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer: a bivariate systematic review and meta-analysis." *Journal of Thoracic Oncology* 6.8 (2011): 1350-1358.
59. Nomori, Hiroaki, et al. "Diffusion-weighted magnetic resonance imaging can be used in place of positron emission tomography for N staging of non–small cell lung cancer with fewer false-positive results." *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 135.4 (2008): 816-822.
60. Lee, Jeong Eun, et al. "Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lung cancer." *Lung Cancer* 70.1 (2010): 51-56.
61. Bugalho, Antonio, et al. "Diagnostic value of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for accessible lung cancer lesions after non-diagnostic conventional techniques: a prospective study." *BMC cancer* 13.1 (2013): 1.

62. Kinoshita, Fumiko, et al. "CT-guided transthoracic needle biopsy using a puncture site-down positioning technique." *American Journal of Roentgenology* 187.4 (2006): 926-932.
63. Katlic, Mark R., and Matthew A. Facktor. "Video-assisted thoracic surgery utilizing local anesthesia and sedation: 384 consecutive cases." *The Annals of thoracic surgery* 90.1 (2010): 240-245.
64. Annema, Jouke T., et al. "Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial." *Jama* 304.20 (2010): 2245-2252.
65. Metin, Muzaffer, et al. "The role of extended cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer of the left lung and a comparison with integrated positron emission tomography and computed tomography: does integrated positron emission tomography and computed tomography reduce the need for invasive procedures?." *Journal of Thoracic Oncology* 6.10 (2011): 1713-1719.
66. Mountain, Clifton F. "A new international staging system for lung cancer." *Chest Journal* 89.4\_Supplement (1986): 225S-233S.
67. Rusch, Valerie W., et al. "The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer." *Journal of Thoracic Oncology* 4.5 (2009): 568-577.
68. Rami-Porta, Ramón, 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." *Journal of Thoracic Oncology* 10.7 (2015): 990-1003.
69. Hellmann, Matthew D., et al. "Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint." *The Lancet Oncology* 15.1 (2014): e42-e50.
70. Junker, K., et al. "Tumour regression in non-small-cell lung cancer following neoadjuvant therapy. Histological assessment." *Journal of cancer research and clinical oncology* 123.9 (1997): 469-477.
71. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji, 1999-2008. [cited 2016 Apr 30]. Available from: <http://www.batut.org.rs/>.
72. Nordquist, Luke T., et al. "Improved survival in never-smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung." *CHEST Journal* 126.2 (2004): 347-351.

73. Yano, Tokujiro, et al. „Never-smoking nonsmall cell lung cancer as a separate entity." *Cancer* 113.5 (2008): 1012-1018.
74. Bryant, Ayesha, and Robert James Cerfolio. "Differences in epidemiology, histology, and survival between cigarette smokers and never-smokers who develop non-small cell lung cancer." *CHEST Journal* 132.1 (2007): 185-192.
75. Subramanian, Janakiraman, et al. "Presentation and stage-specific outcomes of lifelong never-smokers with non-small cell lung cancer (NSCLC)." *Journal of Thoracic Oncology* 2.9 (2007): 827-830.
76. Hoffmann, Dietrich, Abraham Rivenson, and Stephen S. Hecht. "The biological significance of tobacco-specific N-nitrosamines: smoking and adenocarcinoma of the lung." *Critical reviews in toxicology* 26.2 (1996): 199-211.
77. Hoffmann, Dietrich, et al. "A study of tobacco carcinogenesis. LI. Relative potencies of tobacco-specific N-nitrosamines as inducers of lung tumours in AJ mice." *Cancer letters* 71.1 (1993): 25-30.
78. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, MD, et al. Gender, Histology, and Time of Diagnosis Are Important Factors for Prognosis Analysis of 1499 Never-Smokers with Advanced Non-small Cell Lung Cancer in Japan. *J Thorac Oncol.* 2010; 5: 1011-17.
79. Li, Jing, et al. "Prognostic factors and long term results of neo adjuvant therapy followed by surgery in stage IIIA –N2 non small cell lung cancer patients" *Annals of thoracic medicine* 4.4(2009): 201.
80. De Marinis, F, Gebbia, V, and De Petris, L. Neoadjuvant chemotherapy for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2005; 16: 116–122.
81. Pujol, JL, Le Chevalier, T, Ray, P et al. Neoadjuvant chemotherapy of locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1995; 12: 107–108.
82. Milroy, R and Macbeth, F. Neoadjuvant chemotherapy in stage IIIa non-small cell lung cancer. *Thorax.* 1995; 50: S25–S30.
83. Hosch, SB, Scheunemann, P, and Izbicki, JR. Minimal residual disease in non-small-cell lung cancer. *Semin Surg Oncol.* 2001; 20: 278–281.
84. Lequaglie, C, Conti, B, Brega, M, and Giudice, G. Unsuspected residual disease at the resection margin after surgery for lung cancer: fate of patients after long-term follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 23: 229–232.

85. Sawabata, N, Keller, SM, Matsumura, A et al. The impact of residual multi-level N2 disease after induction therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003; 42: 69–77.
86. Gu, CD, Osaki, T, Oyama, T et al. Detection of micrometastatic tumor cells in pN0 lymph nodes of patients with completely resected. nonsmall cell lung cancer: impact on recurrence and survival. *Ann Surg*. 2002; 235: 133–139
87. Castaldo, G, Tomaiuolo, R, Sanduzzi, A, Ponticiello, A, Marchetiello, I, and Salvatore, F. Carcinoembryonic antigen mRNA analysis detects micrometastatic cells in blood from lung cancer patients. *Eur Respir J*. 2003; 22: 418–421.
88. Huang, JS, Dong, QG, Bao, GL, and Han, BH. Implication of micrometastatic cancer cells in the peripheral blood on prognosis of non-small cell lung cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2004; 26:294–296.
89. Elias, A. D., et al. "Neoadjuvant therapy for surgically staged IIIA N2 non-small cell lung cancer (NSCLC)." *Lung cancer* 17.1 (1997): 147-161.
90. Song, Wei-An, et al. "Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials." *Journal of Thoracic Oncology* 5.4 (2010): 510-516.
91. Burdett, Sarah, Lesley A. Stewart, and Larysa Rydzewska. "A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer." *Journal of Thoracic Oncology* 1.7 (2006): 611-621.
92. Gilligan, David, et al. "Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review." *The Lancet* 369.9577 (2007): 1929-1937.
93. Kim, Anthony W., et al. "An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small cell lung cancer." *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 143.1 (2012): 55-63.
94. Albain, Kathy S., et al. "Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805." *Journal of Clinical Oncology* 13.8 (1995): 1880-1892.



95. Van Meerbeeck, Jan P., et al. "Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer." *Journal of the National Cancer Institute* 99.6 (2007): 442-450.
96. Yamane Y, Ishii G, et al. „A novel histopathological evaluation method predicting the outcome of non-small cell lung cancer treated by neoadjuvant therapy: the prognostic importance of the area of residual tumor“. *J Thorac Oncol.* 2010;5(1):49-55.
97. Junker, Klaus, et al. "Grading of tumor regression in non-small cell lung cancer: morphology and prognosis." *CHEST Journal* 120.5 (2001): 1584-1591.
98. Hellmann, Matthew D., et al. "Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint." *The Lancet Oncology* 15.1 (2014): e42-e50.
99. Pataer, Apar, et al. "Histopathologic response criteria predict survival of patients with resected lung cancer after neoadjuvant chemotherapy." *Journal of Thoracic Oncology* 7.5 (2012): 825-832.
100. William, William N., et al. "Computed Tomography RECIST Assessment of Histopathologic Response and Prediction of Survival in Patients with Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy." *Journal of Thoracic Oncology* 8.2 (2013): 222-228.
101. Hellmann, Matthew D., et al. "Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint." *The Lancet Oncology* 15.1 (2014): e42-e50.
102. Poettgen, Christoph, et al. "Correlation of PET/CT findings and histopathology after neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer." *Oncology* 73.5-6 (2008): 316-323.
103. Liu-Jarin, Xiaolin, et al. "Histologic Assessment of Non-Small Cell Lung Carcinoma after Neoadjuvant Therapy." *Modern pathology* 16.11 (2003): 1102-1108.
104. Yamane, Yuki, et al. "A novel histopathological evaluation method predicting the outcome of non-small cell lung cancer treated by neoadjuvant therapy: the prognostic importance of the area of residual tumor." *Journal of Thoracic Oncology* 5.1 (2010): 49-55.



## 9. LISTA SKRAĆENICA

AIS Adenokarcinom in situ

AJCC (od eng. American Joint Committee for Cancer)

ART Areja rezidualnog tumora

ATS (od eng. American Thoracic Society)

BAC (od eng. Bronchioloalveolar cancer)

CR (od eng. Complete response)

DNK Deoksiribonukleinska kiselina

EBUS-FNA (od eng. Endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspirations)

ED (od eng. Extensive Disease)

EGFR (od eng. Epidermal growth factor receptor)

EORTC (od eng. European Organisation for Research and Treatment of Cancer)

EPIC (od eng. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)

ErbB2/HER2 (od eng. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)

ERS (od eng. European Respiratory Society)

EUS-FNA (od eng. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration)

HE Hematoksilin eozin

high-LET (od eng. High linear energy transfer)

HIV (od eng. Human immunodeficiency virus)

IARC (od eng. International Agency for Research on Cancer)

IASLC (od eng. International Association for the Study of Lung Cancer)

ISC (od eng. International Staging Committee)

KRAS (od eng. Homologous to the oncogene of the Kirsten rat sarcoma virus)

LCSG (od eng. Lung Cancer Study Group)

LD (od eng. Limited Disease)

low-LET (od eng. Low linear energy transfer)

MIA minimalno invazivni adenokarcinom

NNK (od eng. Nicotine-derived nitrosamine ketone)

NOS (od eng. not otherwise specified)

NSCLC (od eng. Non small cell lung carcinom)

PAH (od eng. Polycyclic aromatic hydrocarbons)

PAS (od eng. Periodic acid-Schiff)

PD (od eng. Progressive disease)

PET-CT (od eng. Positron Emission Tomography and Computed Tomography)

PR (od eng. Partial response)

PS Performans status

RRM1 (od eng. Ribonucleotide Reductase M1)

SAD Sjedinjene Američke Države

SCLC (od eng. Small cell lung carcinom)

SD (od eng. Stable disease)

SWOG (od eng. Southwest Oncology Group)

SZO Svetska Zdravstvena Organizcija

TNM (od eng. Tumor, Nodes and Metastases)

TTF-1 (od eng. Thyroid transcription factor-1)

UICC (od eng. Union Internationale Contre le Cancer)

WHO (od eng. World Health Organization)