



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET  
KLINIČKA MEDICINA

**PROGNOSTIČKI FAKTORI U LEČENJU  
MEDIJASTINOSKOPSKI DOKAZANOG N2 I  
N3 STADIJUMA NEMIKROCELULARNOG  
KARCINOMA BRONHA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Kandidat: Ass. mr sc. med. Tatjana Šarčev

Mentor: Prof. dr Aleksandar Milovančev

Novi Sad, 2014. godine

**UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET NOVI SAD**

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

|   |  |
|---|--|
| Redni broj:<br>RBR                              |  |
| Identifikacioni broj:<br>IBR                    |  |
| Tip dokumentacije:<br>TD                        | Monografska dokumentacija  |
| Tip zapisa:<br>TZ                               | Tekstualni štampani materijal  |
| Vrsta rada (dipl., mag., dokt.):<br>VR          | Doktorska disertacija  |
| Ime i prezime autora:<br>AU                     | Tatjana Šarčev   |
| Mentor (titula, ime, prezime,<br>zvanje):<br>MN | Prof. dr sc. med. Aleksandar Milovančev,<br>vanredni profesor  |
| Naslov rada:<br>NR                              | Prognostički faktori u lečenju<br>medijastinoskopski dokazanog N2 i N3<br>stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha |
| Jezik publikacije:<br>JP                        | srpski   |
| Jezik izvoda:<br>JI                             | srp. / eng.  |
| Zemlja publikovanja:<br>ZP                      | Srbija   |
| Uže geografsko područje:<br>UGP                 | Vojvodina  |
| Godina:<br>GO                                   | 2014.  |
| Izdavač:<br>IZ                                  | autorski reprint   |
| Mesto i adresa:<br>MA                           | Novi Sad, Medicinski fakultet, Hajduk Veljkova<br>3  |

|  |  |
|--|--|
| Fizički opis rada:<br>FO                 | broj poglavlja 9/ stranica 171/ grafikona 38/<br>tabela 56/ referenci 222/ priloga 11  |
| Naučna oblast:<br>NO                     | medicina   |
| Naučna disciplina:<br>ND                 | Interna medicina, pulmologija  |
| Predmetna odrednica, ključne reči:<br>PO | Neoplazme bronha; Nemikrocelularni karcinom<br>pluća; Prognoza; Stadijum neoplazmi;<br>Medijastinoskopija; Analiza preživljavanja;<br>Hemoradioterapija  |
| UDK                                      | 616.233-006.6-036.8/-037   |
| Čuva se:<br>ČU                           | Biblioteka Medicinskog fakulteta, Hajduk<br>Veljkova 3, Novi Sad   |
| Važna napomena:<br>VN                    |  |
| Izvod:<br>IZ                             | <p>Karcinom bronha je danas u svetu najčešći uzrok smrti povezanih sa malignim bolestima. 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.</p> <p>Određivanje stadijuma bolesti (stejdžing) je najbitniji segment u evaluaciji svakog bolesnika s karcinomom bronha. Utvrđivanje zahvaćenosti medijastinalnih limfnih čvorova karcinomom je od posebne važnosti, jer je u velikom broju slučajeva upravo nodalni status faktor koji određuje svishodnost primene hirurškog lečenja, radioterapije i hemioterapije, a samim tim i jedan od bitnih faktora prognoze bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha 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 neresektabilnim. Cilj ove doktorske disertacije je bio da se utvrdi da li postoje prognostički značajni faktori za rezultat lečenja medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma NSCLC. Studija je bila nerandomizovana, delom retrospektivnog, a delom prospektivnog karaktera. U ispitivanje je uključeno 60 bolesnika lečenih u Institutu za plućne bolesti Vojvodine tokom 2006., 2007. i 2008. godine. Kod svih uključenih bolesnika medijastinoskopijom je dokazana propagacija NSCLC u medijastinalne limfne čvorove. U radu su analizirani sledeći faktori: pol, starost, ECOG performans</p> |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>status, pridružena hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), pridruženo kardiovaskularno oboljenje sa simptomatologijom klasifikovanom prema NYHA, T faktor, lokalizacija i broj medijastinoskopski dokazanih metastatski zahvaćenih limfnih čvorova, vrsta primenjenog lečenja (hemioradioterapija, hemioterapija, operacija), rezultat lečenja (odgovor na terapiju i preživljavanje). Univarijantnom analizom je utvrđeno da su kod bolesnika sa medijastinoskopski dokazanim N2 i N3 stadijumom NSCLC prognostički faktori koji su imali uticaj na lošije preživljavanje bili: ECOG PS 2 (<math>p=0,0000</math>), pridruženo kardiovaskularno oboljenja sa simptomatologijom klase NYHA II (<math>p=0,00113</math>), zahvaćenost kontralateralnih medijastinalnih medijastinalnih limfnih čvorova (N3 stadijum) (<math>p=0,000003</math>), dok je uticaj zahvaćenosti više pozicija ipsilateralnih medijastinalnih limfnih čvorova (multi station N2) bio na granici statističke značajnosti (<math>p=0,05385</math>). Utvrđeno je da bolesnici sa N2 i N3 stadijumom NSCLC lečeni hemioradioterapijom imaju bolju stopu odgovora na primenjenu terapiju u odnosu na bolesnike lečene samo hemioterapijom (<math>p=0,03118</math>), kao i da operativno lečenje primenjeno kod bolesnika koji su imali dobar odgovor na sprovedenu terapiju ima statistički značajan uticaj u vidu boljeg preživljavanja (<math>p=0,00121</math>). Univarijantnom analizom nije utvrđen značajan uticaj sledećih faktora na preživljavanje bolesnika sa N2 i N3 stadijumom NSCLC: pol, starost, pridružena HOBP, skvamozni tip NSCLC i T faktor. Multivarijantnom analizom su kao nezavisni prognostički faktori na preživljavanje bolesnika sa N2 i N3 stadijumom NSCLC utvrđeni klinički N status (bolje preživljavanje ima N2 u odnosu na N3 stadijum) i sprovedena terapija (bolje preživljavanje ima hemioradioterapija u odnosu na hemioterapiju). Dobijeni rezultati navode nas na zaključak da su pozicija i broj zahvaćenih pozicija medijastinalnih limfnih čvorova, koji su utvrđeni medijastinoskopski, kao i sprovođenje multimodalnog lečenja ključni prognostički faktori za preživljavanje bolesnika sa N2 i N3 stadijumom NSCLC.</p> |
| Datum prihvatanja teme od strane NN veća:<br>DP | 10.06.2008.   |
| Datum odbrane:<br>DO                            |   |

|   |  |
|---|--|
| <p>Članovi komisije:<br/>(ime i prezime / titula / zvanje /<br/>naziv organizacije / status)<br/>KO</p> | <p>predsednik:<br/>Prof. dr sc. med. Branislav Perin, redovni<br/>profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u<br/>Novom Sadu, Institut za plućne bolesti<br/>Vojvodine, Sremska Kamenica<br/>član:<br/>Prof. dr sc. med. Nevena Sečen, redovni profesor<br/>Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom<br/>Sadu, Institut za plućne bolesti Vojvodine,<br/>Sremska Kamenica<br/>član:<br/>Prof. dr sc med Jelena Stanić, vanredni profesor<br/>Medicinskog fakulteta u Foči, Univerzitet<br/>Istočno Sarajevo, Republika Srpska, Institut za<br/>plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica<br/>član:<br/>Prof. dr sc. med. Ivan Kopitović, vanredni<br/>profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u<br/>Novom Sadu, Institut za plućne bolesti<br/>Vojvodine, Sremska Kamenica<br/>član:<br/>Doc. dr sc. med. Dejan Đurić, docent<br/>Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom<br/>Sadu, Institut za plućne bolesti Vojvodine,<br/>Sremska Kamenica</p> |
|---|--|

University of Novi Sad  
Faculty of Medicine  
ACIMSI  
Key word documentation

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Accession number:<br>ANO       |   |
| Identification number:<br>INO  |   |
| Document type:<br>DT           | Monograph documentation   |
| Type of record:<br>TR          | Textual printed material  |
| Contents code:<br>CC           | Ph. D. Thesis   |
| Author:<br>AU                  | Tatjana Šarčev  |
| Mentor:<br>MN                  | Aleksandar Milovančev   |
| Title:<br>TI                   | Prognostic factors in treatment of mediastinoscopically confirmed N2 and N3 stage of non-small cell lung cancer |
| Language of text:<br>LT        | Serbian   |
| Language of abstract:<br>LA    | eng. / srp.   |
| Country of publication:<br>CP  | Serbia  |
| Locality of publication:<br>LP | Vojvodina   |
| Publication year:<br>PY        | 2014.   |
| Publisher:<br>PU               | Author reprint  |
| Publication place:<br>PP       | Novi Sad, Vojvodina, Serbia   |

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| Physical description:<br>PD | Number of chapters 9/ pages 171/ graphs 38/<br>tables 56/ references 222/ appendices 11   |
| Scientific field<br>SF      | Medicine  |
| Scientific discipline<br>SD | Internal medicine, pulmonology  |
| Subject, Key words<br>SKW   | Bronchial Neoplasms; Carcinoma, Non-Small-<br>Cell Lung; Prognosis; Neoplasm Staging;<br>Mediastinoscopy; Survival Analysis;<br>Chemoradiotherapy   |
| UC                          | 616.233-006.6-036.8/-037  |
| Holding data:<br>HD         | Library of Medical Faculty Novi Sad, 21000,<br>Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Serbia  |
| Note:<br>N                  |   |
| Abstract:<br>AB             | Lung cancer is the most common cause of cancer related mortality worldwide. Increase in both incidence and mortality of lung cancer was registered throughout 20th century. The median survival in every stage of lung cancer has been improved in last years of 20th century but it is still not satisfactory. In most cases, lung cancer is diagnosed in advanced stage when surgical treatment as the optimal approach is not possible. Staging is the most important element in the evaluation of every lung cancer patient. Mediastinal lymph node involvement is crucial, because in most of the cases nodal staging is factor which determines appropriate use of surgery, radiotherapy and chemotherapy and it is one of the important factors influencing prognosis of lung cancer patients. Patients with proven involvement of ipsilateral mediastinal lymph nodes (N2 stage) are categorized in IIIA stage which is considered to be potentially resectable, and patients with proven involvement of contralateral mediastinal lymph nodes (N3 stage) are categorized in IIIB stage, which is considered to be nonresectable. The aim of this study was the determination of significant prognostic factors that have influence on treatment and survival of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients in stage N2 and N3. Study was nonrandomized, partially retrospective and partially prospective. It included 60 patients treated at the Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina during 2006, 2007 and 2008. Cancer involvement of mediastinal lymph nodes was determined by mediastinoscopy in every patient. |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>In study we analyzed following factors: gender, age, ECOG performance status, associated chronic obstructive pulmonary disease (COPD), associated cardiovascular disease with symptoms graded by NYHA classification, T status, position and number of involved mediastinal lymph nodes, applied treatment (surgery, chemoradiotherapy, chemotherapy alone), treatment result (response to treatment and survival). Prognostic factors for poorer survival on univariant analysis were ECOG PS 2 (p=0,0000), associated cardiovascular disease with symptoms NYHA II (p=0,00113) and involvement of contralateral mediastinal lymph nodes (N3 stage) (p=0,00003) while multi station N2 disease was borderline significant at level of p=0,05385. It was determined that patients treated with chemoradiotherapy achieved better response to treatment compared to patients treated with chemotherapy alone (p=0,03118). Univariant analyses did not confirm significance of gender, age, associate COPD, squamous cell lung cancer and T factor on survival. Multivariate analyses identified N status (better survival has N2 stage compared to N3 stage of NSCLC) and conducted treatment (better survival has chemoradiotherapy compared to chemotherapy alone) as independent prognostic factors. Our results suggest that position and number of cancer involved mediastinal lymph nodes position, proven by mediastinoscopy, as well as the conducted multimodality treatment are key prognostic factors which might influence the survival of patients with N2 and N3 stage of NSCLC.</p> |
| Accepted on Scientific Board on:<br>AS | 10.06.2008.  |
| Defended:<br>DE                        |  |
| Thesis Defend Board:<br>DB             | <p>president: Branislav Perin, M.D., Ph.D<br/> member: Nevena Sečen, M.D.,Ph.D<br/> member: Jelena Stanić, M.D.,Ph.D<br/> member: Ivan Kopitović, M.D.,Ph.D<br/> member: Dejan Đurić, M.D.,Ph.D</p>  |



## SADRŽAJ

|  |     |
|--|-----|
| <b>1. UVOD</b> .....   | 1   |
| <b>1.1.Karcinom bronha</b> .....   | 1   |
| 1.1.1. Epidemiologija karcinoma bronha .....   | 1   |
| 1.1.2. Etiologija karcinoma bronha .....   | 9   |
| 1.1.3. Biologija karcinoma bronha .....  | 16  |
| 1.1.4. Histološki tipovi karcinoma bronha .....  | 20  |
| 1.1.5. Klinička slika karcinoma bronha .....   | 23  |
| 1.1.6. Dijagnostičke metode za određivanje stadijuma karcinoma bronha .....            | 27  |
| 1.1.7. TNM klasifikacija .....   | 35  |
| 1.1.8. Terapija karcinoma bronha .....   | 38  |
| <b>1.2. IIIA (N2) I IIIB (N3) stadijum nemikrocelularnog karcinoma bronha</b> .....    | 49  |
| 1.2.1. Limfni čvorovi medijastinuma.....   | 49  |
| 1.2.2. Dijagnostika medijastinalnih limfnih čvorova.....                               | 51  |
| 1.2.3. Terapija IIIA(N2) I IIIB(N3) nemikrocelularnog karcinoma bronha .....           | 58  |
| <b>2. CILJ I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA</b> .....   | 65  |
| <b>3. MATERIJAL I METODE</b> .....   | 66  |
| 3.1. Metode rada, konstrukcija i način izbora uzorka .....                             | 66  |
| 3.2 Osnovne statističke metode obrade podataka .....                                   | 69  |
| <b>4.REZULTATI</b> .....   | 70  |
| 4.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika .....                            | 70  |
| 4.2. Analiza preživljavanja ispitanika u odnosu na pojedine prognostičke faktore ..... | 81  |
| 4.3. Analiza uticaja pojedinih faktora rizika na preživljavanje - Cox regresija .....  | 112 |
| <b>5. DISKUSIJA</b> .....  | 114 |
| <b>6. ZAKLJUČCI</b> .....  | 141 |
| <b>7. PRILOZI</b> .....  | 142 |
| <b>8. SKRAĆENICE</b> .....   | 151 |
| <b>9. LITERATURA</b> .....   | 152 |

## **1. UVOD**

### **1.1. Karcinom bronha**

#### **1.1.1. Epidemiologija karcinoma bronha**

Karcinom bronha je danas u svetu najčešći uzrok smrti povezanih sa malignim bolestima. 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. Karcinom bronha u početnom stadijumu bolesti često ne uzrokuje specifične respiratorne simptome što je i najverovatniji razlog za kasno otkrivanje bolesti. U najvećem broju slučajeva, bolest se otkriva u uznapređovalom stadijumu, kada je radikalno hirurško lečenje kao optimalan vid lečenja nemoguće (1).

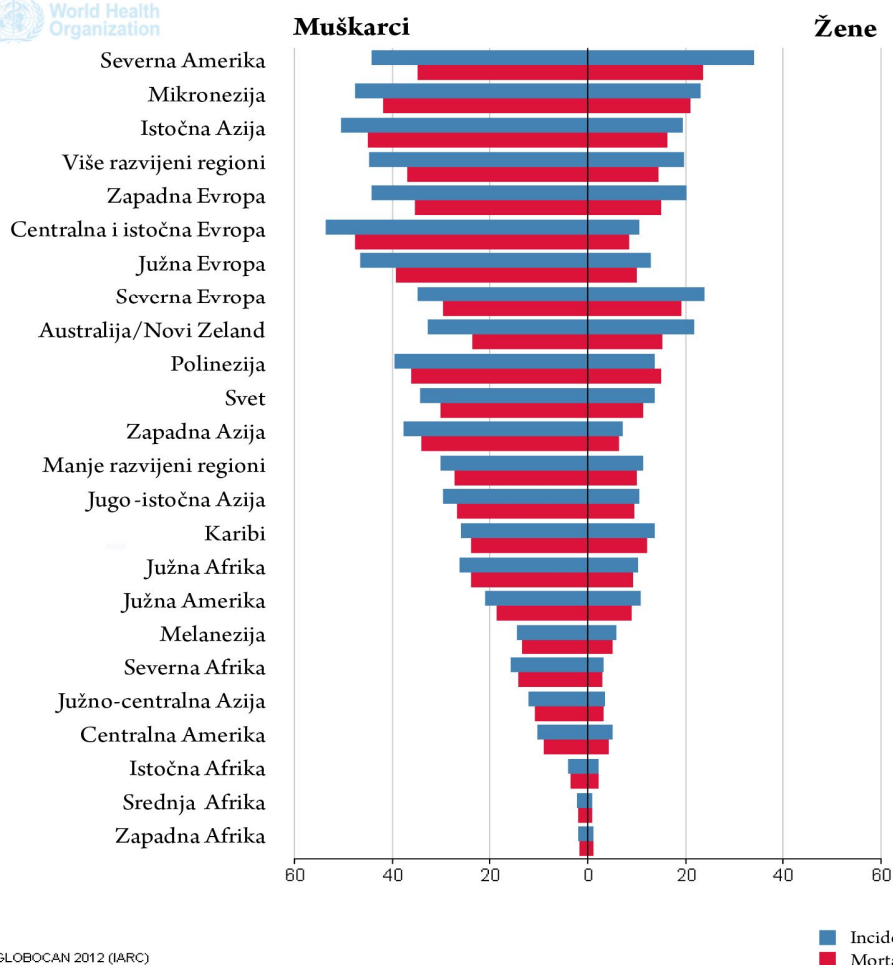
Karcinom bronha je i dalje po učestalosti jedan od vodećih karcinoma u svetu, kako kod muškaraca, tako i kod žena. U poslednjih nekoliko decenija najučestaliji karcinom u svetu je karcinom bronha. Procenjeno je da je u 2012.g. bilo oko 1,8 miliona novootkrivenih slučajeva (12,9% od svih karcinoma), pri čemu je 58% slučajeva registrovano u manje razvijenim regionima sveta. Karcinom bronha i dalje ostaje najučestaliji karcinom u muškaraca u svetu (1,2 miliona odnosno 16,7% od svih karcinoma) sa procenjenom najvišom uzrasno-standardizovanom stopom incidence u centralnoj i istočnoj Evropi (53,5 na 100000) i istočnoj Aziji (50,4 na 100000). Značajno niske stope incidence su zabeležene u srednjoj i zapadnoj Africi (2,0 na 100000 i 1,7 na 100000, respektivno). Kod žena, stope incidence su generalno niže i geografska distribucija se razlikuje, što može biti uzrokovano istorijskom razlikom u ekspoziciji pušenju cigareta. Tako su kod žena procenjene najviše stope incidence karcinoma bronha u severnoj Americi (33,8) i severnoj Evropi (23,7) kao i relativno visoka stopa u istočnoj Aziji (19,2) a najniže stope incidence su zabeležene u zapadnoj Africi (1,1) i srednjoj Africi (0,8) (Grafikon 1) (2).

## Prognošički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha

International Agency for Research on Cancer



World Health Organization



GLOBOCAN 2012 (IARC)

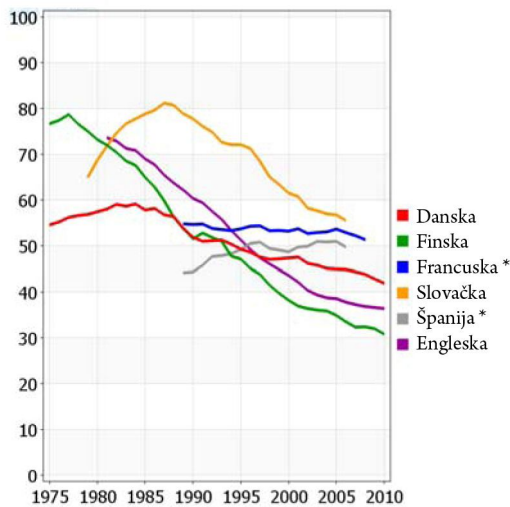
■ Incidenca  
■ Mortalitet

Grafikon 1. Procenjene uzrasno-standardizovane stope incidence i mortaliteta karcinoma bronha u svetu na 100000 stanovnika

U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) je procenjeno da će u 2013.g. biti oko 228190 novodijagnostikovanih karcinoma bronha, što čini oko 14% svih karcinoma. Stopa incidence je u poslednje dve decenije kod muškaraca u opadanju, ali je u žena tek nedavno počela da pada. Od 2005.g. do 2009.g, stopa incidence se u muškaraca smanjila za 1,9% godišnje, a kod žena za 0,3% godišnje (3). U odnosu na Evropu, prema poslednjem izveštaju Međunarodne agencije za istraživanje karcinoma (IARC), incidence karcinoma bronha kod muškaraca su analizirane u Danskoj, Finskoj, Slovačkoj, Francuskoj, Španiji i Engleskoj, pri čemu je u navedenim zemljama zabeležen trend smanjenja ili postizanja platoa u poslednjih 35 godina (Grafikon 2) (2).

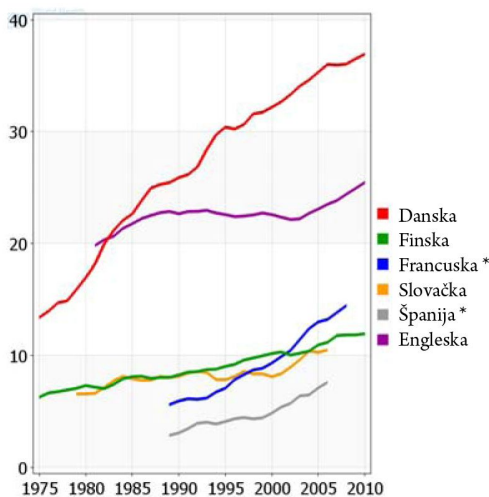
**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha**

---



Grafikon 2. Trend incidence karcinoma bronha u selektiranim zemljama: uzrasno-standardizovana stopa na 100000 muškaraca

U odnosu na incidencu karcinoma bronha kod žena, IARC je analizom pomenutih evropskih zemalja ukazala na stalni trend porasta incidence kod žena u svim navedenim zemljama u poslednjih 35 godina (Grafikon 3) (2).

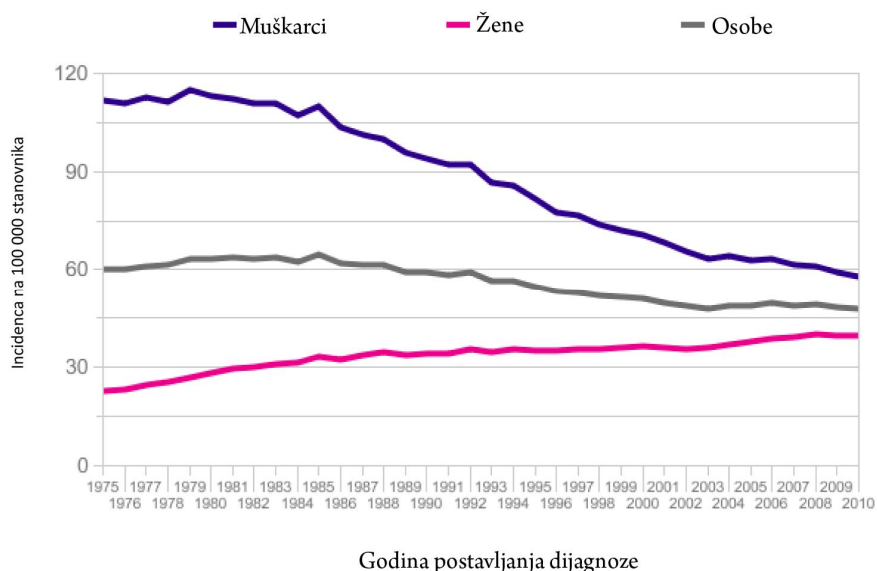


Grafikon 3. Trend incidence karcinoma bronha u selektiranim zemljama: uzrasno-standardizovana stopa na 100000 žena

### **Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha**

Prema najnovijim podacima Američkog Društva za karcinom (ACS) u 2014.g. je procenjeno da će u SAD-u karcinom bronha biti na drugom mestu u odnosu na druge malignitete kod muškaraca, odmah iza karcinoma prostate, čineći oko 14% svih novootkrivenih karcinoma dok će kod žena takođe biti na drugom mestu, iza karcinoma dojke, čineći oko 13% svih novootkrivenih karcinoma (4). Prema podacima britanskog registra za karcinom, karcinom bronha se kod muškaraca nalazi na drugom mestu odmah iza karcinoma prostate, čineći oko 15% svih novootkrivenih karcinoma, a kod žena na trećem mestu, iza karcinoma dojke i debelog creva, čineći oko 12% svih novootkrivenih karcinoma (5).

U Velikoj Britaniji (UK) je stopa incidence karcinoma bronha kod muškaraca opadala od sredine 1970-ih dok se stopa incidence karcinoma bronha kod žena tokom vremena povećavala. Za muškarce uzrasno-standardizovana stopa incidence je opala za 47% između 1975.-1977. i 2008.-2010. Stope su bile stabilne između 1975.-1977. i 1981.-1983., ali su onda pale u kontinuitetu između 1981.-1983. i 2002.-2004. za 42%. Od tada je pad više stepenast sa stopama između 2008.-2010. koje iznose 8% manje u odnosu na one između 2002.-2004. Nasuprot ovome, stope kod žena su se povećale za 70% između 1975.-1977. i 2008.-2010., sa porastom koji je manje strm u poslednjoj deceniji (Grafikon 4) (5).

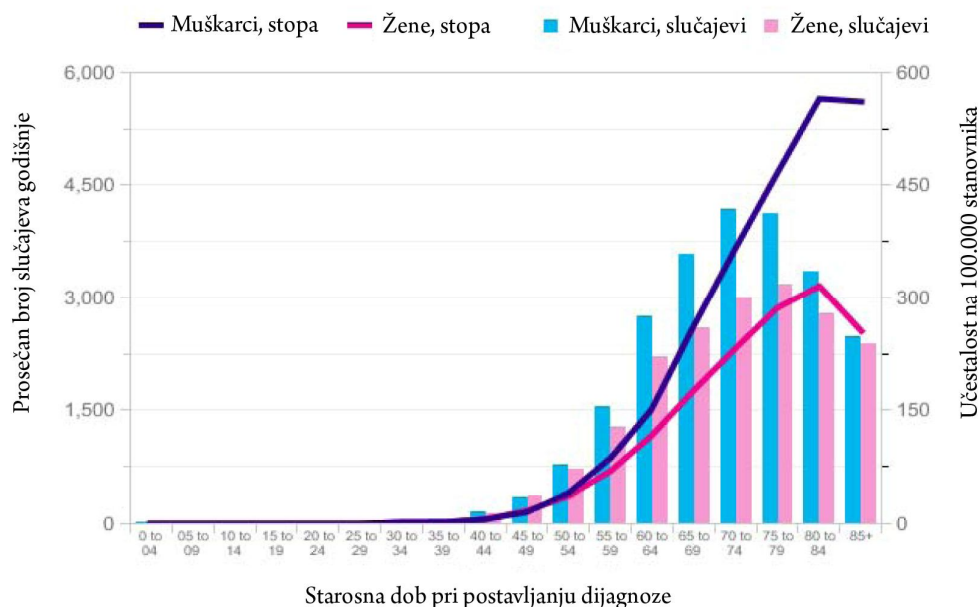


Grafikon 4. Evropska uzrasno standardizovana stopa incidence u Velikoj Britaniji, 1975-2010.

### **Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha**

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 100000 stanovnika u 2010.g. je u centralnoj Srbiji za muškarce iznosila 61,4 a za žene 18,8 (6).

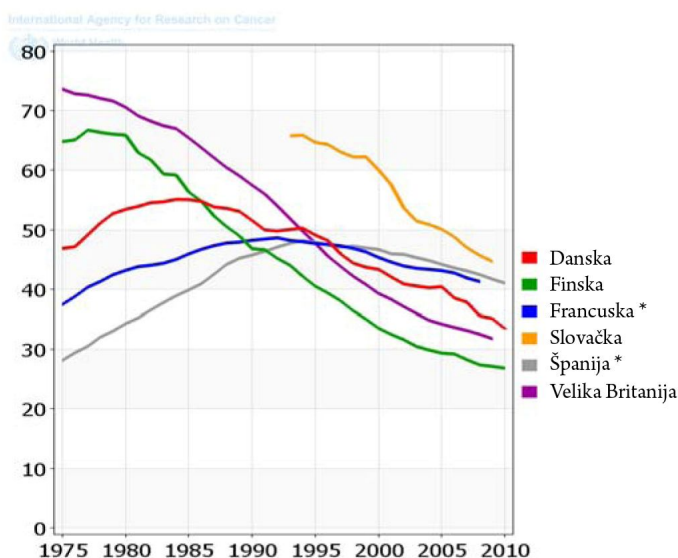
Karcinom bronha je tesno povezan sa starosnim uzrastom, sa najvišim stopama incidence u starijih muškaraca i žena. U Velikoj Britaniji je od 2008.g. do 2010.g. u proseku trećina svih novootkrivenih slučajeva dijagnostikovana u osoba sa 65 godina ili više. Uzrasno-specifična stopa incidence karcinoma 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, dostizajući 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 5. Prosečan broj novootkrivenih slučajeva godišnje i starosno-specifična stopa incidence u Velikoj Britaniji, 2008.-2010.

## **Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha**

U SAD-u je ukupna stopa mortaliteta uzrokovanog malignim bolestima tokom XX veka porasla za većinu malignih bolesti. Za ovaj porast je najvećim delom zaslužan rapidni porast mortaliteta uzrokovanog karcinomom bronha, posebno kod muškaraca, kao posledica epidemije pušenja cigareta. Međutim, u poslednjih 20-ak godina ipak se beleži manji pad smrtnih ishoda uzrokovanih malignim bolestima, najverovatnije kao rezultat prevencije, rane detekcije i lečenja, uključujući i svestranu kontrolu pušenja (4). U SAD-u karcinom bronha je uzrok najvećeg broja smrtnih ishoda u odnosu na sve druge malignitete. Procenjuje se da će 2013.g. biti 159480 smrtnih ishoda uzrokovanih karcinomom bronha, što čini oko 25% svih smrtnih ishoda uzrokovanih malignim bolestima. Stopa mortaliteta je kod muškaraca počela da opada 1991.g., a od 2005.g. do 2009.g. stopa se smanjila za 2,8% godišnje. Stopa mortaliteta kod žena uzrokovana karcinomom bronha nije počela da opada do 2003.g., a od 2005.g. do 2009.g., stopa sa smanjila za 1% godišnje. Razlike u mortalitetu uzrokovanog karcinomom bronha kod žena i muškaraca odražavaju istorijsku razliku u redukciji pušenja cigareta u proteklih 50 godina (3). U odnosu na Evropu, analizom incidence mortaliteta uzrokovanog karcinomom bronha kod muškaraca u Danskoj, Finskoj, Slovačkoj, Francuskoj, Španiji i Velikoj Britaniji je zabeležen trend smanjenja ili postizanja platoa u poslednjih 35 godina (Grafikon 6) (2).

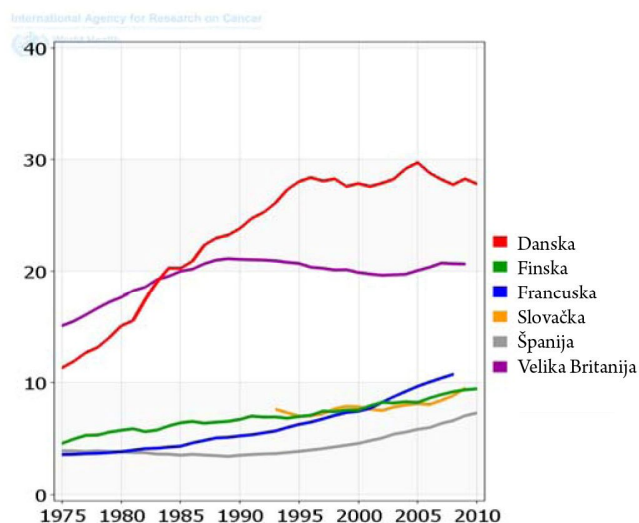


Grafikon 6. Trend mortaliteta karcinoma bronha u selektiranim zemljama: uzrasno-standardizovana stopa na 100000 muškaraca

## **Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha**

---

U odnosu na mortalitet uzrokovan karcinoma bronha kod žena, IARC je analizom pomenutih evropskih zemalja ukazala na stalni trend porasta mortaliteta kod žena u svim navedenim zemljama u poslednjih 35 godina (Grafikon 7) (2).



Grafikon 7. Trend mortaliteta karcinoma bronha u selektiranim zemljama: uzrasno-standardizovana stopa na 100 000 žena

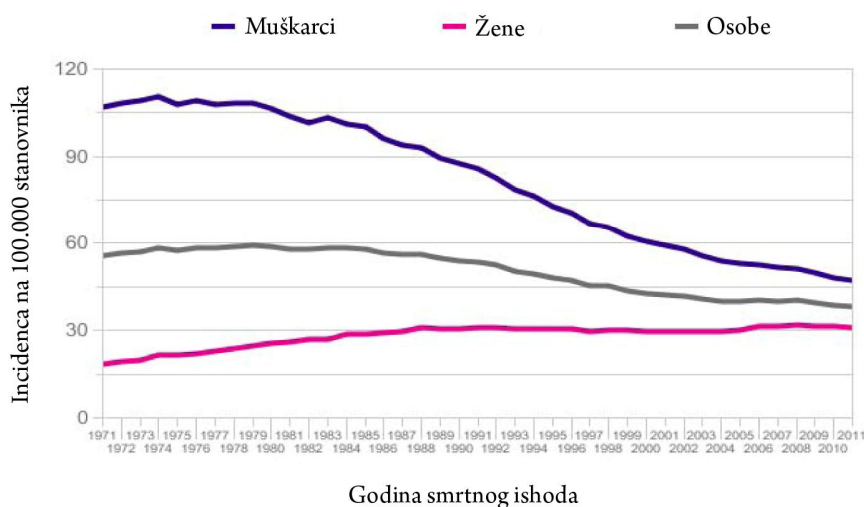
Iz navedenih podataka registrovanih od strane IARS, uočava se da trend mortaliteta prati trend incidence karcinoma bronha, što se ogleda i u distribuciji najviših i najnižih stopa u pojedinim zemljama Evrope.

Prema podacima britanskog registra za karcinom bronha iz 2011.g., karcinom bronha predstavlja najčešći uzrok smrti povezane sa malignim bolestima čineći gotovo 22% svih smrtnih ishoda uzrokovanih malignim bolestima. Karcinom bronha je najčešći uzrok smrti povezane sa malignim oboljenjem u Velikoj Britaniji u 2011.g. i kod muškaraca (23% svih smrtnih ishoda uzrokovanih malignim bolestima) i kod žena (21% svih smrtnih ishoda uzrokovanih malignim bolestima) (5). U Velikoj Britaniji je stopa mortaliteta uzrokovanog karcinomom bronha kod muškaraca opadala od ranih 1970-ih dok se stopa mortaliteta uzrokovanog karcinomom bronha kod žena tokom vremena povećavala. Za muškarce uzrasno-standardizovana stopa mortaliteta je opala za 55% između 1971-1973. i 2009-2011. Za žene, stope mortaliteta su porasle za 63%



### **Prognošički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha**

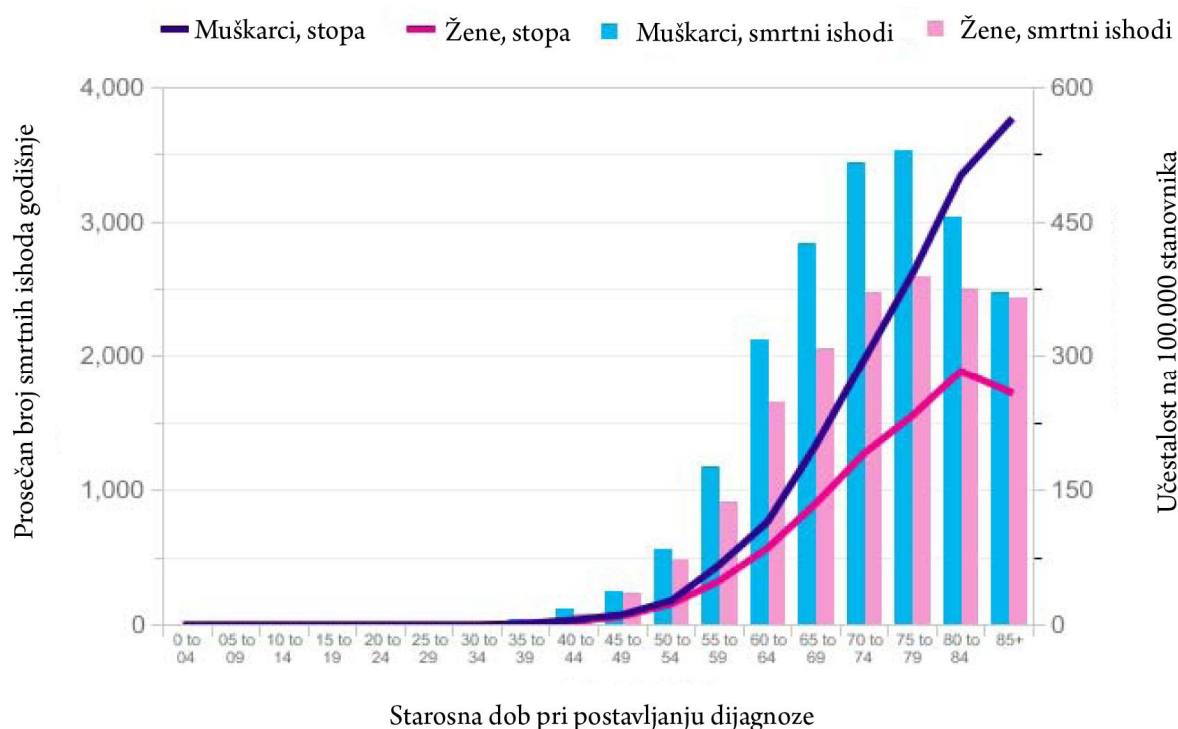
između 1971-1973. i 2009-2011., iako je ovaj rast bio najviše primetan između ranih 1970-ih i kasnih 1980-ih, sa stopom mortaliteta koja je porasla za 60% između 1971.-1973. i 1988.-1990. U protekloj deceniji (između 2000.-2002. i između 2009.-2011.), evropske uzrasno-standardizovane stope mortaliteta su se smanjile kod muškaraca za 18%, a kod žena porasle za 5% (Grafikon 8) (5).



Grafikon 8. Evropska uzrasno-standardizovana stopa mortaliteta u Velikoj Britaniji, 1971-2011.

Analizom mortaliteta po uzrastu, uočava se da je u UK od 2009.g. do 2011.g u proseku 47% smrtnih ishoda uzrokovanih karcinomom bronha zabeleženo kod muškaraca i žena starosne dobi preko 75 godina, a gotovo 89% smrtnih ishoda uzrokovanih karcinomom bronha kod muškaraca i žena starosne dobi preko 60 godina. Starosno-specifični mortalitet oštro raste od oko 45-e godine starosti, sa najvišom stopom u grupi starijih od 85 godina kod muškaraca i u grupi od 80 do 84 godine kod žena. Stope mortaliteta su u osnovi slične među muškarcima i ženama sve do starosne kategorije od 50 do 54 godine, nakon čega su stope više kod muškaraca nego kod žena i ova razlika je najveća u grupi od 80 do 84 godine kada odnos starosno-specifične stope mortaliteta kod muškaraca i žena iznosi 22:10 (Grafikon 9) (5).

**Prognošički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha**



Grafikon 9. Prosečan broj smrtnih ishoda uzrokovanih karcinomom bronha godišnje i starosno-specifična stopa mortaliteta u Velikoj Britaniji, 2009.-2011.

Prema podacima zdravstveno-statističkog godišnjaka Republike Srbije, standardizovana stopa mortaliteta od karcinoma bronha na 100000 stanovnika u 2010.g. je u centralnoj Srbiji za muškarce iznosila 54,2 a za žene 14,9 (6).

### 1.1.2. Etiologija karcinoma bronha

Sam nastanak karcinoma bronha je uzrokovan uzajamnim odnosom etioloških faktora i individualne podložnosti na ove faktore. Dobro je poznato da za rizik od nastanka karcinoma bronha veliku ulogu ima sinergističko dejstvo između faktora rizika, za šta se kao primer često navodi sinergistički efekat pušenja cigareta kod osoba izloženih azbestu i radonu. Zbog činjenice o postojanju većeg broja faktora rizika za nastanak karcinoma bronha, nameće se potreba za utvrđivanjem relativnog doprinosa ovih faktora na nastanak karcinoma bronha. Populaciono svojstven rizik (population attributable risk – PAR) uzima u obzir jačinu relativnog rizika

izloženosti određenom faktoru u odnosu na verovatnoću izloženosti u opštoj populaciji. Procena PAR-a uključuje udruženi doprinos riziko faktora koji nekada mogu imati i sinergističko dejstvo. Tako PAR procenjen za pušenje uključuje rizik od obolevanja od karcinoma bronha koji se pripisuje nezavisnom efektu pušenja, ali takođe uključuje i rizik od nastanka karcinoma bronha zbog njegovog sinergističkog dejstva sa faktorima kao što su azbest i radon. Iz ovog razloga, kombinovani PAR za bolesti kao što je karcinom bronha može preći 100%. PAR procenjen za karcinom bronha ukazuje da je u SAD-u za nastanak preko 90% karcinoma bronha odgovorno pušenje, izloženost profesionalnim karcinogenima 9-15%, radon 10% i spoljašnje aerozagadenje 1-2% (7,8).

### **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 beta-adrenergične receptore, te na taj način podstaći ćelijsku proliferaciju. Dokazano je i da nikotin može indukovati progresiju ćelijskog ciklusa i angiogenezu kod karcinoma bronha (9-11). Procenjeno je da je u Velikoj Britaniji u 2010.g. 86% karcinoma bronha (oko 34600 slučajeva) uzrokovano pušenjem. Aktivno pušenje se smatra uzročnikom karcinoma bronha u oko 83% (oko 33600) od ovih slučajeva, dok je pasivno pušenje uzrokovalo u oko 3% (oko 1000) slučajeva karcinoma bronha. Ukupni PAR za pušenje je viši u muškaraca (87%) nego u žena (84%), što se ogleda u većoj prevalenci pušenja među muškarcima u prošlosti (12). 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 popušanih 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 (13-15).

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 (14-17).

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 (18). 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% (13,19,20).

## 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

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

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 (21,22).

#### **Industrijski i profesionalni karcinogeni**

Među najznačajnije industrijske karcinogene se ubrajaju azbest, kvarc i isparavanja dizela. Iako je utvrđeno da je azbest primarni uzročnik malignog mezotelioma, smatra se da azbest ima značajnu ulogu i u nastanku karcinoma bronha. Najvišim koncentracijama azbesta su izloženi zaposleni u građevinarstvu i brodogradnji. 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 uzrokovanih 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 uzrokovanih karcinomom bronha u odnosu na nepušača koji je izložen azbestu. 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 (23). 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 (24). 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

## ***Prognoštički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

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% (25).

### **Aerozagadenje**

Dugotrajno izlaganje aerozagadenju u spoljašnoj sredini može povećati rizik za nastanak karcinoma bronha. Najčešće se pominju oksidi azota koji se nalaze u izduvnim gasovima nakon sagorevanja fosilnih goriva, policiklični aromatični ugljovodonici i metali kao što su arsen, nikl i hrom. Takođe je utvrđeno da i zagadenje 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. 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 (26-28).

### **Porodična predispozicija**

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 objavljenju kontrolisanu studiju je utvrdila da je pozitivna porodična istorija karcinoma bronha povezana sa 1,7 puta većim rizikom za oboljevanje. Iako je ova veza nađena i kod nepušača, ona je ipak slabija. Pozitivna porodična istorija karcinoma bronha kod dva ili više rođaka povezana je sa povećanim rizikom za nastanak karcinoma bronha (29,30).

### **Ishrana**

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

## ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

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 (20,31-34).

### **Fizička aktivnost**

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 (35,36).

### **Socioekonomski status**

Postoji veća verovatnoća za pojavu karcinoma bronha u siromašnim i manje edukovanim sredinama u većini zemalja. U Kanadi je rizik za nastanak karcinoma bronha obrnuto proporcionalan prihodima, edukaciji i socijalnom statusu, čak i nakon prilagođavanja faktoru pušenja. Uprkos univerzalnom zdravstvenom osiguranju, niži socioekonomski status je značajno povezan sa lošijom prognozom u preživljavanju obolelih od karcinoma bronha. Niži 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 (37).

### **Pridružena plućna bolest**

Pridružena bolest pluća može povećati podložnost za nastanak karcinoma bronha. Bolesti za koje se pretpostavlja da mogu biti povezane sa karcinomom bronha jesu hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) i pneumokonioze. Pušenje je glavni uzročnik i HOBP-a i karcinoma

bronha, što umnogome otežava eliminaciju ovog faktora u statističkim analizama, a u cilju utvrđivanja veze između ove dve bolesti. Iz tog razloga razjašnjenje uticaja HOBP-a na razvoj karcinoma bronha čeka nove dokaze da ova povezanost nije uslovljena pušenjem. Kao mogući mehanizam koji povezuje HOBP sa karcinomom bronha se pominje deficijencija alfa-1-antitripsina. Činjenice koje idu u prilog ovoj tvrdnji jesu da je uočeno da je prevalenca osoba koje su nosači za deficijenciju alfa-1-antitripsina veća u obolelih od karcinoma bronha u odnosu na opštu populaciju, a takođe je veća u obolelih od karcinoma bronha koji nikada nisu pušili. Kao alternativa se pominje da prisustvo HOBP-a može ukazivati da je osoba obolela od karcinoma bronha primila veću dozu kancerogena iz duvanskog dima. Razjašnjenje povezanosti između pneumokonioza i karcinoma bronha je takođe izazovno. Naime, čak i izlaganje azbestu za koji je utvrđeno da je potentni uzročnik karcinoma bronha, dovodi u pitanje da li je karcinom bronha nastao od samog azbesta ili od azbestoze. Takođe je pitanje da li samo izlaganje silicijumskoj prašini ili silikoza povećava rizik od nastanka karcinoma bronha u osoba izloženih silicijumskoj prašini. Ustanovljeno je da je prisustvo silikoze povezano sa povećanim rizikom od nastanka karcinoma bronha (38).

#### Drugi faktori rizika

Meta analize su pokazale 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 transpalantaciju organa. Povećan rizik od nastanka karcinoma bronha je uočen i kod obolelih od autoimunih bolesti. Osobe obolele od sistemskog lupus eritematosusa, u nekim od sprovedenih studija, su udvostručile pa i utrostručile rizik od nastanka karcinoma bronha u odnosu na osobe koje ne boluje od ove bolesti. Reumotoidni artritis takođe povećava rizik od nastanka karcinoma bronha (39-41).



### 1.1.3. Biologija karcinoma bronha

Poslednjih nekoliko godina je veliki broj sprovedenih istraživanja u oblasti biologije karcinoma bronha doveo do novina u dijagnostici, terapiji i prognozi obolelih. Bolje razumevanje genetske osnove tumora, karcinogeneze i mehanizama progresije predstavljaju polaznu tačku za buduće dijagnostičke i terapijske mogućnosti.

Smatra se da je pušenje najvažniji faktor rizika za nastanak karcinoma bronha pri čemu je utvrđeno da je 90% karcinoma bronha uzrokovano pušenjem. Međutim, samo manje od 16% muškaraca pušača oboli od karcinoma bronha do svoje 75 godine (14). Iako je individualni rizik za nastanak karcinoma bronha uslovljen dužinom pušačkog staža, starosnom dobi u kojoj osoba počne da puši i količinom popušanih cigareta, verovatno je i da genetska predispozicija ima važnu ulogu određujući koja osoba koja puši će da oboli od karcinoma bronha, a koja ne. Danas je napretkom u genomici omogućeno pronalaženje delova humanog genoma kao i pronalaženje mutacija odgovornih za nastanak karcinoma bronha. Korišćenje single nucleotide polymorphism (SNP) metode omogućava mapiranje humanog genoma sa visokom preciznošću. SNP predstavljaju varijacije jednog para baza (dajući mogućnost za postojanje dva alela) koje se javljaju sa niskom alelskom frekvencom na evolutivno konzervisanim lokusima u genomu. Kada je genom mapiran, SNP je u mogućnosti da identifikuje nisko penetrantne alele koji su povezani sa malim porastom relativnog rizika za oboljevanje od karcinoma bronha. Ovaj metod pretraživanja genoma doveo je do identifikacije lokusa za nemikrocelularni karcinom bronha (NSCLC) na 15q25 koji uslovljava veći rizik od razvoja karcinoma bronha kod aktuelnih ili bivših pušača evropskog porekla (42). Još jedna od sprovedenih studija je takođe utvrdila povezanost alela 15q25 sa razvojem karcinoma bronha i da, uprkos činjenici da alel ima različitu učestalost u različitim etničkim grupama, njegovo prisustvo povećava rizik za nastanak karcinoma bronha bez obzira na starosnu dob, pol ili histologiju karcinoma. Utvrđeno je i da je sam rizik za nastanak karcinoma bronha veći kod aktuelnih i bivših pušača u odnosu na nepušače, ali sam alel nije bio povezan sa nastankom karcinoma glave i vrata koji su takođe uzrokovani pušenjem. S obzirom na ovu činjenicu, jedan od glavnih zaključaka ove studije jeste da prisustvo alela 15q25 nije povezano niti uslovljeno pušenjem (43).

U epitelijalnoj karcinogenezi, da bi se nemaligna ćelija transformisala u malignu ćeliju, moraju se nadjačati regulatorni mehanizmi normalne ćelije, što zahteva akumulaciju višestrukih

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

genetskih i epigenetskih promena. Plućna karcinogeneza je najbolje proučena kod skvamoznog karcinoma bronha, s obzirom na činjenicu da je ovo relativno čest histološki tip karcinoma bronha i da se obično nalazi centralno u disajnim putevima što uveliko olakšava njegovo uzorkovanje. Rane promene u histologiji u smislu hiperplazije i skvamozne metaplazije su povezane sa gubitkom alela nekoliko mesta na 3p i 9p21 i sa disregulacijom telomeraze kao i sa metilacijom p16<sup>INK4a</sup>. U ovom momentu, gubici 3p su mali, ali je utvrđeno da se ovi gubici povećavaju kako lezija progredira. Gubici 3p su česti u sva tri glavna histološka tipa karcinoma bronha (skvamoznom karcinomu, adenokarcinomu i mikrocelularnom karcinomu). Lezije mogu da progrediraju u displaziju, a potom i u karcinom in situ i u invazivni karcinom. Progresija se karakteriše promenama 8p, inaktivacijom FHIT (fragile histidine triad) i inaktivacijom TP53. Međutim, poznato je da je ova progresija varijabilna i da rane lezije, poput displazije, mogu regresirati. Adenokarcinom se obično nalazi periferno u plućima i na taj način otežava istraživanje njegovog razvoja. Za atipičnu adenomatoznu hiperplaziju (AAH) se pretpostavlja da je prekursor, s obzirom da se ova lezija često javlja u plućima bolesnika sa adenokarcinomom i područja AAH često imaju molekularne promene kao što je mutacija KRAS onkogen koja je takođe nađena u adenokarcinomu. Isto tako je nađeno i da je EGFR mutacija češća u adenokarcinomu kod nepušača nego u pušača što dovodi do hipoteze da za adenokarcinom postoje dva različita puta karcinogeneze sa KRAS mutacijom kod pušača i EGFR mutacijom kod nepušača (44,45). U slučaju mikrocelularnog karcinoma bronha (SCLC) do sada nije identifikovana lezija koja je prekursor, mada postoje dokazi da ovaj karcinom više potiče od epitelijalnih nego od neuroendokrinih ćelija. Epitel bronha bolesnika sa SCLC ima veću verovatnoću za genetske abnormalnosti nego epitel u NSCLC i pad incidence SCLC u razvijenim zemljama je pripisan promenama u filter-cigaretama što dovodi do smanjenog izlaganja kancerogenima u centralnim disajnim putevima i dubljoj penetraciji dima u pluća. Ova činjenica je dovela do razmišljanja da se SCLC može razviti veoma brzo bez nekih velikih histoloških promena povezanih sa brзом genetikom. Glavne genetske promene povezane sa SCLC su mutacije u TP53 i RB (retinoblastoma protein) tumor-supresor genima (46).

Kod karcinoma bronha se javljaju određene hromozomske nestabilnosti, kako numeričke tako i strukturne. Od strukturnih hromozomskih nestabilnosti najznačajnije su neregipročne translokacije i posledične delecije koje uključuju 1p, 3p, 6q, 9p, 11p, 15p i 17p (lokalizacija p53), a zahvataju domene tumor supresor gena (tumor suppressor genes – TSG). Polizomije

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

naročito regiona genske amplifikacije često zahvataju protoonkogene kao što su geni za epidermal growth factor receptor (EGFR) i myelocytomatosis oncogene cellular homolog (MYC). Alteracije mikrosatelitskih polimorfnih repetitivnih sekvenci su čest tip hromozomske nestabilnosti i nalaze se kod 35% SCLC i 22% NSCLC. Mehanizmi koji indukuju ovakvu hromozomsku nestabilnost još uvek nisu dovoljno poznati. Danas je poznata činjenica da najpotentniji sistem nadzora nad formiranjem tumorskih ćelija zapravo predstavlja sistem ispravljanja oštećenja DNK. Velik broj genetskih molekularnih abnormalnosti se dovodi u vezu sa karcinomom bronha. Najčešće molekularne abnormalnosti koje su utvrđene kod karcinoma bronha (NSCLC i SCLC) jesu: RAS mutacija, EGFR mutacija, prekomerna ekspresija MYC familije, P53 inaktivacija, RB inaktivacija, p16<sup>INK4a</sup> inaktivacija, FHIT inaktivacija, RASSF1A inaktivacija, SEMA3B inaktivacija, BCL2 ekspresija.

Ekspresija faktora rasta je osnovni element biologije i normalnih i malignih ćelija. Faktori rasta imaju ključnu ulogu u regulaciji proliferacije, u diferencijaciji i ćelijskoj smrti. Tumorske ćelije mogu biti zavisne od faktora rasta oslobođenih bilo sistemski bilo parakrino ili autokrino. Faktori rasta najčešće deluju kao signali za ćelijsku deobu i rast malignih ćelija ili kao stimulatori razvoja novih krvnih sudova (stimulatori angiogeneze). Oni mogu biti peptidi, steroidi ili druge molekule. EGFR familija je do sada najviše proučena familija u domenu molekularne ciljane terapije kod NSCLC. Prekomerna ekspresija EGFR utvrđena je u 40-80% NSCLC i udružena je sa klinički agresivnom bolešću. U osnovi rasta malignih ćelija se nalazi nekontrolisana produkcija i autokrino sekrecija molekula kao što je epidermalni faktor rasta (EGF) od strane malignih ćelija i pojačana ekspresija odgovarajućih receptora na ćelijskoj membrani (EGFR). Danas su poznata 4 podtipa transmembranskih receptora za faktore rasta: EGFR, HER 2, HER 3 i HER 4. Aktivacija EGFR dovodi do aktivacije signalnog sistema preko različitih molekularnih puteva što dalje dovodi do modifikacije u regulaciji ćelijske proliferacije, preživljavanja i migracije. Ovi signalni sistemi mogu se blokirati pomoću inhibitora na nekoliko nivoa: 1) na ekstracelularnom domenu EGFR pomoću monoklonalnih antitela (cetuximab), 2) na intracelularnom domenu tirozin kinaze pomoću inhibitora tirozin kinaze (TKI) (erlotinib, gefitinib, vandetanib), 3) na nivou Raf kinaze pomoću inhibitora multikinaza (sorafenib). EGFR tirozin-kinaza inhibitori (TKI), kao što su gefitinib i erlotinib, ciljaju ATP vezujući sistem domena tirozin-kinaze na receptorskom proteinu i sprečavaju aktiviranje subreceptorskih efektnih proteina. Inhibicija EGFR pomoću TKI kod NSCLC ima efekta kod 10-20%

bolesnika. Utvrđeno je da najveći benefit imaju osobe ženskog pola, nepušači i osobe poreklom iz jugoistočne Azije sa adenokarcinomom bronha. U centru interesovanja jeste otkrivanje najefikasnijeg biomarkera za povoljan klinički odgovor na terapiju sa EGFR TKI. Utvrđeno je da značajnu prediktivnu vrednost za povoljan odgovor na terapiju sa TKI ima određivanje aktivisanih mutacija na EGFR genima. Takođe bi mogao biti značajan kao prediktivni faktor i broj amplifikacija genskih kopija. EGFR mutacije su češće kod žena, poreklom iz jugoistočne Azije, nepušača sa adenokarcinomom bronha što objašnjava prethodno navedenu činjenicu da upravo ovi bolesnici imaju najveći benefit sa terapijom TKI. Isto tako i tip mutacija prisutnih u tumorskim ćelijama ima veliki prediktivni značaj u odgovoru na terapiju, pri čemu je utvrđeno da su od svih najznačajnije delecija egzona 19 i mutacija egzona 21. U poslednje vreme postoje dokazi da i KRAS mutacije imaju možda još veći značaj u smislu prognoze i to posebno u slučajevima kada nije postignut očekivani uspeh terapije sa TKI. Mutacije u KRAS domenu, bez obzira na povećan broj mutacija u EGRF domenu, su snažan prediktor neefikasnosti TKI terapije (47-50).

Angiogeneza se smatra osnovom za rast tumora i pojavu metastaza i upravo iz tog razloga je tumorska neoangiogeneza postala jedan od glavnih ciljeva u ispitivanju novih terapijskih pristupa kod NSCLC. Glavni deo angiogeneze tumora dešava se u samom tumorskom tkivu, pa je osnovni benefit blokiranja neoangiogeneze povoljan antitumorski efekat sa malim brojem neželjenih efekata. Angiogeneza predstavlja kompleksan proces koji još uvek nije razjašnjen, ali je utvrđeno da vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) deluje preko svog receptora VEGFR. Ovaj receptor se sastoji iz tri receptoreske jedinice. VEGFR1 jedinica ima deset puta veći afinitet za vezivanje VEGF od ostalih delova receptora, ali ima mali potencijal prenošenja signala. VEGFR2 jedinica je centralni signalni receptor koji je odgovoran za celokupni angiogenetski efekat, dok je VEGFR3 jedinica odgovorna za limfangiogenezu. Visoka koncentracija VEGF u serumu bolesnika i uzorcima karcinoma bronha predstavlja loš prognostički faktor i ukazuje na loše preživljavanje bolesnika sa NSCLC. Terapija sa monoklinalnim antitelima usmerenim na blokiranje VEGFR, poput bevacizumaba, dovela je do dužeg preživljavanja do progresije bolesti bolesnika sa NSCLC. Sprovedene studije sa bevacizumabom su dokazale porast medijane preživljavanja od 2 meseca kada se ovo monoklinalno antitelo kombinuje sa hemioterapijom za NSCLC što je dovelo i do poboljšanja stope odgovora. Ovo je u suprotnosti sa inhibitorima

EGFR, gde postoje dokazi da kombinacija inhibitora EGFR sa hemioterapijom ne poboljšava preživljavanje (51,52,53).

#### 1.1.4. Histološki tipovi karcinoma bronha

Patološka dijagnoza karcinoma bronha se tokom prethodnih decenija konstantno menjala, ponajviše zbog novih terapijskih mogućnosti koje zavise od histološkog tipa ili molekularnih promena. Karcinom bronha se dokazuje histološkim i/ili citološkim pregledom materijala. S obzirom na činjenicu da se oko 70% karcinoma bronha dijagnostikuje u odmaklom stadijumu bolesti, dijagnoza se najčešće i postavlja u malim bioptičkim ili citološkim uzorcima. Do skora najšire primenjivana klasifikacija karcinoma bronha je bila klasifikacija Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) iz 2004.g. koja je modifikovana 2011.g. od strane Internacionalne Asocijacije za Istraživanje Karcinoma pluća (IASLC)/Američkog Torakalnog Udruženja (ATS) / Evropskog Respiratornog Udruženja (ERS) u odnosu na adenokarcinom bronha. Prema toj klasifikaciji, koja se odnosi na materijal iz reseciranih uzoraka, postoje 4 histološka tipa karcinoma bronha, uključujući skvamozni karcinom, adenokarcinom, mikrocelularni karcinom i makrocelularni karcinom. Ovi tipovi karcinoma se mogu podeliti u određene podtipove, tako da revidirana histološka klasifikacija karcinoma u reseciranim uzorcima izgleda na sledeći način:

##### I Preinvazivne lezije

1. skvamozna displazija/karcinom in situ
2. atipična adenomatozna hiperplazija
3. adenokarcinom in situ (nemucinozni, mucinozni ili mešoviti nemucinozni/mucinozni)
4. difuzna idiopatska pulmonalna hiperplazija neuroendokrinih ćelija

##### II Skvamozni karcinom

1. papilarni
2. clear cell (svetloćelijski tip)
3. small cell (sitnoćelijski tip)
4. bazaloidni

##### III Mikrocelularni karcinom

Kombinovani mikrocelularni karcinom

#### IV Adenokarcinom

##### 1. minimalno invazivni adenokarcinom

- nemucinozni, mucinozni, mešoviti nemucinozni/mucinozni

##### 2. invazivni adenokarcinom

- predominantno lepidični (ranije nemucinozni bronhioloalveolarni karcinom sa invazijom preko 5 mm)
- predominantno acinarni
- predominantno papilarni
- predominantno mikropapilarni
- predominantno solidni

#### Varijante invazivnog adenokarcinoma

- invazivni mucinozni adenokarcinom (ranije mucinozni bronhioloalveolarni karcinom)
- koloidni
- fetalni
- enterični

#### V Krupnoćelijski karcinom

##### Varijante

- krupnoćelijski neuroendokrini karcinom
  - Kombinovani krupnoćelijski neuroendokrini karcinom
- bazaloidni karcinom
- limfoepitelioma-like karcinom
- clear cell karcinom (svetloćelijski)
- krupnoćelijski karcinom sa rabdoidnim fenotipom

#### VI Adenoskvamozni karcinom

#### VII Sarkomatoidni karcinom

- pleomorfni karcinom
- spindle cell karcinom (vretenasto-ćelijski karcinom)
- giant cell karcinom (gigantocelularni karcinom)
- karcinosarkom

- plućni blastom

- drugi

VIII Karcinoidni tumor

1. tipični karcinoid

2. atipični karcinoid

IX Karcinomi tipa pljuvačnih žlezda

- mukoepidermoidni karcinom

- adenoid cistični karcinom

- epimioepitelijalni karcinom

Često se u praksi koristi klinički zasnovana podela karcinoma bronha na sitnoćelijski-mikrocelulami karcinom (SCLC) i nesitnoćelijski-nemikrocelularni karcinom (NSCLC). NSCLC su zastupljeni u oko 80% slučajeva, SCLC se javlja u 19%, a ostali tipovi karcinoma bronha u 1% slučajeva. Svi karcinomi bronha pokazuju histološku heterogenost (54,55,56). Danas se patološka analiza ne zasniva samo na patološkoj evaluaciji odnosno na postavljanju dijagnoze već se zasniva i na velikom broju imunohistohemijskih i molekularnih analiza. Sve ove analize su neophodne u cilju određivanja ne samo tipa i porekla tumora, već i dopunskih prognostičkih faktora na osnovu kojih je potom neophodno izabrati individualni pristup u lečenju svakog bolesnika. Cilj patološke evaluacije je precizna klasifikacija histološkog tipa karcinoma bronha i određivanje stadijuma bolesti (veličina tumora, stepen invazivnosti, resekcione margine i prisustvo odnosno odsustvo metastaza u limfnim čvorovima). Imunohistohemija se koristi za diferencijaciju primarnog plućnog adenokarcinoma u odnosu na skvamozni ili makrocelularni karcinom, metastatski adenokarcinom ili maligni mezoteliom. Određivanje specifičnih molekularnih mutacija unutar tumora je neophodno za predviđanje efikasnosti ciljane terapije posebno inhibitorima tirozin kinaze (57).

### 1.1.5. Klinička slika karcinoma bronha

Prepoznavanje simptoma i znakova karcinoma bronha je veoma važan prvi korak u postavljanju dijagnoze koji može ukazati na stadijum bolesti pa samim tim i na prognozu. Nažalost, karcinom bronha se često dijagnostikuje kasno, što kurativnu terapiju čini često nemogućom. Ovo kasno prepoznavanje kliničke slike karcinoma bronha ima osnovu u činjenici da sama anatomija grudnog koša dozvoljava tumoru da raste određeni period pre pojave simptoma, a simptomi karcinoma bronha ukoliko se i pojave, često su nespecifični. Simptomi i znaci karcinoma bronha se mogu podeliti na one uzrokovane: rastom primarnog tumora, intratorakalnim metastazama tumora, ekstratorakalnim metastazama, paraneoplastičnim sindromima i konstitucionalnim efektima karcinoma.

U grupu simptoma uzrokovanih rastom primarnog tumora najčešće se ubrajaju kašalj, hemoptizije, rekurentna ili nerezolutivna pneumonija, dispnea, vizing, stridor i bol u grudnom košu. Kašalj predstavlja najčešći simptom povezan sa karcinomom bronha koji može biti prisutan i do u 75% bolesnika. On se može pojaviti i kod centralnih i kod perifernih lezija, ali se češće sreće kod centralnih tumora. Može biti uzrokovan rastom endobronhijalnog tumora koji dovodi do iritacije disajnih puteva ili do submukozne infiltracije. Veoma je važno obratiti pažnju na promenu u kvalitetu ili kvantitetu kašlja, jer upravo ovaj podatak može pobuditi sumnju na karcinom bronha. Kašalj može biti produktivan ili neproduktivan, suv, nadražajni i bolesnici često, posebno ako se radi o produktivnom kašlju, ne obraćaju pažnju na njega smatrajući ga „pušačkim kašljem“. Sputum, ukoliko ga ima, može biti čist ili mukopurulentan ako postoji udružena infekcija. Hemoptizije same po sebi često nisu uzrokovane kašljem, ali predstavljaju simptom zbog kojeg se bolesnici najpre javljaju lekaru. Obično se manifestuju pojavom tračica krvi u ispljuvku, mada ukoliko su obilnije, mogu ukazivati na invaziju većeg krvnog suda od strane tumora i u tom slučaju se češće pojavljuju u terminalnoj fazi karcinoma bronha. Smatra se da se hemoptizije mogu javiti u oko 35% obolelih od karcinoma bronha. U slučaju postojanja rekurentne ili nerezolutivne pneumonije uvek treba pomisliti da je u osnovi iste možda karcinom bronha. Jedan od problema blagovremenog sagledavanja eventualnog prisustva karcinoma bronha jeste i taj što se rezolucija pneumonične senke radiološki može očekivati za oko 8 nedelja, u zavisnosti od starosne dobi bolesnika, pridruženih plućnih bolesti i osetljivosti patogena na terapiju. Smatra se da se dispnea javlja u oko 60% bolesnika sa karcinomom bronha.



### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

U bolesnika sa tumorom u proksimalnim partijama disajnih puteva, suženje istih može dovesti do pojave monofonog unilateralnog vizinga. U slučaju progresije tumora, može doći do potpune okluzije velikog disajnog puta bilo intraluminalnim tumorom bilo ekstramuralnom kompresijom što dovodi do kolapsa pluća distalno od mesta opstrukcije odnosno do pojave atelektaze. U slučaju angažovanja traheje ili proksimalnih delova glavnih bronha dolazi do pojave stridora. Isto tako dispnea odnosno osećaj nedostatka vazduha može kod bolesnika sa karcinomom bronha biti i simptom pleuralnog ili perikardnog izliva, plućne tromboembolije, karcinomatnog limfangitisa ili kompresije na velike krvne sudove pluća. Bol u grudnom košu se najčešće opisuje kao nelagodnost i često se toleriše od strane bolesnika duže vreme. Intenzivniji bol u grudnom košu može nastati direktnom invazijom tumora u parijetalnu pleuru, zid grudnog koša ili interkostalne nerve.

Bronhogeni karcinom se može širiti limfnim sudovima, krvnim sudovima ili direktnom invazijom što dovodi do pojave velikog broja simptoma. Sindrom gornje šuplje vene je u oko 75% slučajeva uzrokovan karcinomom bronha i najčešće se sreće kod SCLC. Tumori u desnom gornjem režnju ili metastatski zahvaćeni desni paratrahealni limfni čvorovi mogu dovesti do kompresije ili invazije gornje šuplje vene. Bolesnici se najčešće žale na glavobolju, zamagljen vid, otok lica i vrata i otežano disanje. Fizikalnim pregledom se uočava dilatacija glave, vrata, gornjeg dela grudnog koša i gornjih ekstremiteta uz vidljivu razvijenu kolateralnu vensku cirkulaciju gornjeg dela grudnog koša. Ovaj sindrom zahteva hitnu primenu hemioterapije ako je u osnovi SCLC, odnosno hitno palijativno zračenje medijastinuma ako je u osnovi NSCLC. Pancoast tumor ili superior sulcus tumor se sreće u 5% NSCLC, nastaje iz apeksa pluća i može dovesti do invazije II i III rebra, brahijalnog plexusa, arterije i vene subklavije, stelatnog ganglionu ili priležućih tela pršljenova. Pancoast sindrom se karakteriše bolom, koji može da zrači u rame, u grudni koš ili u vrat. Hornerov sindrom, koji predstavlja trijas kliničkih znakova enoftalmusa, ptoze i mioze, na zahvaćenoj strani, nastaje zbog invazije paravertebralnih simpatičnih vlakana. Paraliza rekurentnog laringealnog nerva može nastati zbog sulcus superior tumora sa desne strane ili češće tumora u predelu levog hilusa što dovodi do promuklosti. Paraliza freničnog nerva koja se manifestuje ipsilateralnom elevacijom hemidijafragme najčešće nastaje zbog invazije nerva samim tumorom ili metastatski izmenjenih medijastinalnih limfnih čvorova. Disfagija se kao simptom karcinoma bronha može javiti zbog spoljašnje kompresije ili direktne invazije jednjaka tumorom ili metastatski izmenjenih medijastinalnih limfnih čvorova.

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

Primarni karcinom bronha ili njegove metastaze mogu dovesti do invazije perikarda, miokarda i veoma retko endokarda, pri čemu se smatra da je najčešće zahvaćen perikard i to bilo direktnom invazijom tumora, bilo limfogenom drenažom, dok je hematogeno uslovljena zahvaćenost perikarda ređa. Simptomi koji se mogu javiti su osećaj preskakanja srca koji predstavlja simptom nastale supraventrikularne aritmije koja je najčešće rezistentna na primenjenu antiaritmičku terapiju. Često se sreću asimptomatski perikardni izlivi koji se uočavaju radiografskim pregledom. Ne tako retko može biti prisutna i tamponada srca, koja može nastati akumulacijom veće količine perikardnog izliva ili brzim nakupljanjem umerene količine perikardnog izliva, a koja zahteva hitno zbrinjavanje. Invazija zida grudnog koša od strane primarnog tumora dovodi do pojave lokalizovanog bola koji se često ne pogoršava sa respiracijama. Intenzivan bol može nastati zbog invazije interkostalnih nerava. Periferni plućni karcinomi, posebno adenokarcinomi, mogu dovesti do direktne invazije visceralne pleure što dovodi do pojave bola i pleuralnog izliva. Parijetalna pleura je inervisana vlaknima za bol osetljivim na invaziju tumora što dovodi do pojave bola koji se pogoršava pri respiracijama. Pleuralni izliv može nastati zbog direktne invazije pleure ili zbog medijastinalne limfadenomegalije koja uzrokuje opstrukciju limfotoka.

Najčešće lokalizacije ekstratorakalnih metastaza karcinoma bronha jesu supraklavikularni limfni čvorovi, jetra, nadbubrežne žlezde, mozak, kičmena moždina i kosti. Većina jetrenih metastaza su, bar na početku, asimptomatske. U slučaju postojanja intenzivnijeg zahvatanja jetrenog parenhima mogu se javiti gubitak na telesnoj masi, anoreksija, bol u epigastrijumu, a u kasnijoj fazi može doći do razvoja ikterusa i ascitesa. Laboratorijski parametri u vidu povišenih vrednosti transaminaza se sreću u manje od 50% slučajeva. Metastatski izmenjene nadbubrežne žlezde su klinički najčešće asimptomatske i retko izazivaju insuficijenciju nadbubrežnih žlezda s obzirom na činjenicu da do insuficijencije dolazi tek kada je više od 90% tkiva žlezde zahvaćeno metastatskim procesom. Smatra se da je karcinom bronha najčešći uzrok metastatskih promena u mozgu, čineći gotovo 50% svih sekundarnih depozita u parenhimu mozga. Najčešće lokalizacije metastatskog procesa jesu frontalni lobus i cerebelum. Najčešći simptomi moždanih metastaza su glavobolja, mučnina, povraćanje, epileptični napadi, hemiplegija, paraliza kranijalnih nerava, konfuzija i promena ličnosti. Metastaze u kičmeni kanal mogu dovesti do kompresije kičmene moždine što se najčešće manifestuje iznenadnom slabošću donjih ekstremiteta, parestezijama u donjim ekstremitetima i/ili poremećajem funkcije creva ili mokraćne bešike. Kliničkim pregledom se mogu zapaziti znaci spasticiteta, hiperrefleksije i gubitka osećaja za bol, za

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

temperaturu i za vibracije. Invazija kičmene moždine je najčešće ekstraduralna i nastaje zbog tumorske invazije kičmenih pršljenova. Koštane metastaze se najčešće lokalizuju u kičmenom stubu, karličnim kostima, rebrima, lobanji i femuru. Najčešće se manifestuju bolom, patološkim frakturama i smanjenom pokretljivošću. Mogu biti povezane sa povišenim vrednostima alkalne fosfataze ili hiperkalcemijom. Oko jedna četvrtina koštanih metastaza je asimptomatska i one se u tom slučaju otkrivaju najčešće scintigrafijom skeleta.

Paraneoplastički sindromi se odnose na simptome i znake koji nisu povezani sa direktnom invazijom, opstrukcijom ili metastatskim širenjem tumora već nastaju kao posledica sekrecije materija od strane primarnog tumora ili metastaze. Mehanizam nastanka sindroma nije u potpunosti jasan, ali se smatra da značajnu ulogu ima produkcija citokina ili hormona od strane tumora ili nenormalna reakcija organizma na karcinom što dovodi do produkcije antitela. Najčešći paraneoplastički sindromi mogu biti koštani, endokrini, neurološki i hematološki. Maljičasti prsti se javljaju u preko 80% bolesnika sa karcinomom bronha, ali mogu biti prisutni i u drugim hroničnim plućnim bolestima. Mogu se manifestovati i na prstima šaka i na prstima stopala. U osnovi ovog stanja postoji uniformno oticanje mekih tkiva distalnih falangi prstiju sa posledičnim gubitkom normalne zakrivljenosti nokta. Najčešće se javljaju kod skvamoznog karcinoma i adenokarcinoma bronha, dok se kod SCLC sreću vrlo retko. Hipetrofična plućna osteoartropatija (HPOA) se može smatrati sistemskim poremećajem i može se javiti sa ili bez maljičastih prstiju. HPOA podrazumeva postojanje simetrične artropatije članaka na nogama, kolenima, ručnim zglobovima i laktovima. Ove promene nastaju zbog proliferativnog periostitisa koji zahvata duge kosti, pre svega fibulu, tibiju, radijus i ulnu, ali može zahvatiti i metakarpalne, metatarzalne i falangealne kosti. Može se manifestovati dubinskim bolovima. Zglobovi su često bolni i hiperemični. Iako patogeneza maljičastih prstiju i HPOA nije dokazana, smatra se da je u osnovi procesa neki od humoralnih agenasa poput VEGF (vaskularni endotelijalni faktor rasta). Karcinomi bronha često proizvode hormone kao što su adrenokortikotropni hormon (ACTH), antidiurezni hormon (ADH), kalcitonin, oksitocin i sa parathormonom povezan peptid (PTH-rP). U bolesnika sa karcinomom bronha se mogu otkriti povišene vrednosti navedenih hormona, ali samo neki od bolesnika će razviti sindrom u vezi sa hormonom. Hiperkalcemija je prisutna u oko 25% bolesnika sa karcinomom bronha i može nastati osteolitičnom koštanom destrukcijom ili zbog sekrecije PTH-rP od strane skvamoznog karcinoma. Hiperkalcemija se može manifestovati pojavom konfuzije, glavobolje, konvulzija i kome. Ostali simptomi uključuju poliuriju,

polidipsiju, opstipaciju, mučninu i bol u abdomenu. Sindrom neadekvatne sekrecije ADH se javlja u oko 10% bolesnika sa karcinomom bronha, najčešće kod SCLC. Simptomi, koji su posledica hiponatrijemije, se ispoljavaju u vidu anoreksije, mučnine, povraćanja, konfuzije, pogoršanja mentalnog statusa, konvulzija i kome. Povišene vrednosti ACTH su zabeležene u čak 50% bolesnika sa karcinomom bronha. Međutim, klinička slika Cushingovog sindroma se sreće u svega 10% bolesnika. Najčešće se zapažaju periferni edemi, proksimalne miopatije i facies lunata, uz pojavu gubitka telesne mase, hipokalemijske alkaloze i hiperglikemije. SCLC najčešće dovodi do ektopične sekrecije ACTH, mada neretko uzrok može biti i karcinoid i NSCLC. Najčešći neurološki paraneoplastični sindrom kod SCLC jeste subakutna periferna neuropatija, koja može biti senzorna, motorna ili kombinovana. Paraneoplastična cerebelarna degeneracija se manifestuje ataksijom, nistagmusom, dizartrijom i diplopijom. U oko 3% bolesnika se SCLC se javlja Lambert-Eatonov mijastenični sindrom koji se manifestuje slabošću proksimalnih mišića donjih ekstremiteta, zamorom, suvim ustima i ptozom.

Konstitucionalni simptomi koji se najčešće sreću u obolelih od karcinoma bronha jesu anoreksija i kaheksija i oni predstavljaju prediktore prisustva metastatske bolesti ili loše prognoze. Međutim, ovi simptomi se mogu javiti i kod obolelih od karcinoma bronha bez prisutnih udaljenih metastaza i tada se smatraju paraneoplastičnim sindromom (58,59).

#### 1.1.6. Dijagnostičke metode za određivanje stadijuma karcinoma bronha

Dijagnostičke metode koje se koriste u cilju otkrivanja karcinoma bronha mogu biti invazivne i neinvazivne. Inicijalna evaluacija započinje 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). 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 kompjuterizovana tomografija (CT) grudnog koša, koja je po prvi put upotrebljena krajem 1970-ih godina i do sada predstavlja najčešće korišćenu neinvazivnu dijagnostičku metodu za evaluaciju medijastinuma kod karcinoma bronha. CT

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

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. Neretko se pri samom CT snimanju 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 relativno nepouzdan u identifikaciji patološki izmenjenih medijastinalnih 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. 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 (60,61).

U poslednje vreme se sve više u cilju neinvazivne dijagnostike kao i u određivanju stadijuma karcinoma bronha koristi pozitron-emisiona tomografija (PET). Utvrđeno je da tumorske ćelije, u odnosu na normalne ćelije, u većoj meri preuzimaju glukozu i dovode do ubrzane glikolize. Iz tog razloga se u izvođenju PET-a kao radioaktivni izotop odnosno marker koristi <sup>18</sup>F fluoro-2-dezoksi-D glukoza (FDG). 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. Uloga PET-a se ogleda i u proceni terapijskog odgovora. Veliki broj studija i meta analiza su dokazale superiornost PET-a u odnosu na CT. Smatra se da je PET superiorniji u odnosu na CT za određivanje adekvatnog medijastinalnog N stadijuma bolesti kod potencijalno operabilnih NSCLC, pri čemu njegova senzitivnost iznosi 58-91%, a specifičnost 78-90%. Meta analiza koja je uključila 2865 bolesnika je utvrdila da za identifikaciju metastatski izmenjenih medijastinalnih limfnih čvorova, PET ima senzitivnost 74%, a specifičnost 85%. Senzitivnost i negativna prediktivna vrednost (NPV) su bile komparabilne sa medijastinoskopijom dok su

## ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

specifičnost i pozitivna prediktivna vrednost (PPV) niže od onih u medijastinoskopiji s obzirom da i zapaljenske ćelije intenzivno preuzimaju i nakupljaju FDG. Zbog visoke NPV PET-a, invazivne procedure u određivanju N stadijuma bolesti kao što je medijastinoskopija se mogu izbeći kod bolesnika u I stadijumu NSCLC koji imaju negativan nalaz na PET-u. 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. U prilog ovome govori i činjenica da je utvrđeno da je PPV PET-a samo 79%, te je u slučaju pozitivnog medijastinalnog nalaza PET-a, neophodna dalja patohistološka odnosno citološka potvrda postojanja metastaza u medijastinalnim limfnim čvorovima. Posebnu grupu predstavljaju bolesnici sa pozitivnim nalazom limfnih čvorova na CT-u, dijametra preko 1 cm, a normalnim nalazom PET-a. U ovakvim slučajevima je za isključenje zahvaćenosti limfnih čvorova medijastinuma potrebno sprovesti invazivno uzorkovanje i biospiju, jer je utvrđeno da u oko 13% slučajeva postoji zahvaćenost medijastinalnih limfnih čvorova. U slučaju izvođenja medijastinoskopije i pronalaženja normalnog tkiva medijastinalnih limfnih čvorova, ova stopa lažno pozitivnih nalaza se smanjuje na 3% (61,62,63,64).

Poslednjih nekoliko godina u praksu je uveden integrisani PET-CT (pozitron-emisiona tomografija-kompjuterizovana tomografija) koji ima ogromnu prednost u preciznoj anatomskoj korelaciji preuzetog radioizotopa, identičnom pozicioniranju bolesnika, a koji ne zahteva dodatni vremenski period za dobijanje podataka kao što ne zahteva ni dodatni posao za prikupljanje podataka. Sprovedene studije pokazuju povećanu dijagnostičku tačnost integrisanog PET-CT-a u odnosu na PET. Smatra se da je PET-CT najbolji inicijalni test za evaluaciju pulmonalnog nodusa većeg od 8 mm, za neinvazivno određivanje stadijuma NSCLC, a u određenog broja bolesnika može da pruži kvantitativnu procenu biološke agresivnosti NSCLC. Isto tako predstavlja najbolju metodu restejdžinga bolesti nakon radioterapije i/ili hemioterapije (65,66).

Magnetna rezonanca grudnog koša (MR) se retko koristi u dijagnostičkom algoritmu karcinoma bronha i poput CT-a njome se određuje anatomska pozicija struktura. Neki od faktora koji ograničavaju njenu širu upotrebu jesu pokreti uslovljeni srčanim radom i respiracijama, različite brzine protoka kao i samo plućno tkivo koje sadrži uglavnom vazduh i s toga nije

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

podobno za ovu vrstu snimanja. Smatra se da je tačnost u evaluaciji medijastinuma kod bolesnika sa NSCLC uz pomoć MR ograničena, ali je slična kao i CT-a. MR može biti superiornija u odnosu na CT u slučaju utvrđivanja direktne tumorske invazije medijastinuma, zida grudnog koša, dijafragme i kičmenih pršljenova. MR se koristi i za evaluaciju ekstratorakalnih metastaza karcinoma bronha, na prvom mestu metastaza nadbubrega i jetre (61,67).

U cilju potvrđivanja metastatski zahvaćenih organa, sprovode se dodatne dijagnostičke metode koje u rutinskoj evaluaciji nisu preporučene. U ove metode spada CT ili MR pregled glave kod sumnje na zahvaćenost endokranijuma malignim procesom, a CT ili MR abdomena u slučaju sumnje na metastatski proces u abdomenu pre svega u nadbubrežnim žlezdama i jetri. Kod kliničke sumnje na zahvaćenost kostiju, indikovana je scintigrafija skeleta.

U neinvazivne dijagnostičke metode u cilju postavljanja dijagnoze karcinoma bronha ubraja se i citološki pregled sputuma. Smatra se da je za postavljanje dijagnoze neophodno obezbediti bar tri uzorka sputuma. Atipične ćelije se mogu u sputumu pojaviti iz bilo kog dela digestivnog ili respiratornog sistema ili iz preinvazivne lezije, što može dovesti do lažno pozitivnih rezultata ove analize. U određenom broju slučajeva, utvrđeno je nepoklapanje rezultata citološkog pregleda sputuma i histoloških nalaza bronhoskopije. Iz tih razloga je citološki pregled sputuma prihvatljiv za bolesnike koji nisu u stanju ili ne žele da se podvrgnu daljim dijagnostičkim procedurama (68).

U cilju postavljanja histološke i/ili citološke dijagnoze karcinoma bronha, od invazivnih dijagnostičkih procedura najčešće se koristi bronhoskopija kojom se sem obezbeđivanja materijala za citološke i/ili histološke analize vrši i direktna endoskopska eksploracija jednog dela traheobronhijalnog stabla. 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 analgozsedacije. 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. Tokom bronhoskopije može se uraditi biopsija, četkanje (brush), ispiranje (wash) i bronhoalveolarna

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

lavaža (BAL). Uspešnost biopsije vidljive endobronijalne lezije je prijavljena u 74% slučajeva (50 do 92%). Potrebno je naglasiti da je neophodno uzeti bar 3 biopsije vidljive lezije. Bronhijalnim četkanjem se obezbeđuje materijal za citološku analizu. Kada je lezija vidljiva, postavljanje dijagnoze korišćenjem četke se ostvaruje u oko 60% slučajeva (od 23 do 92%). Bronhijalno ispiranje ponekad poboljšava dijagnostičku uspešnost biopsije i četkanja kod centralnih tumora. Bronhoskopija ima više ograničenu ulogu u dijagnostici perifernih plućnih lezija, koje se pružaju distalno od segmentalnih bronha. Za dijagnostiku perifernih lezija, transbronhijalna biopsija (TBB) pruža najveću senzitivnost koja iznosi 57%. Bronhijalo četkanje i BAL imaju senzitivnost od 54 i 43%, respektivno. Savremene bronhološke dijagnostičke tehnike kao što su autofluorescentna videobronhoskopija (AFI), videobronhoskopija uskog snopa svetlosti (NBI) i endobronhijalni ultrazvuk (EBUS) omogućuju precizniju i manje invazivnu dijagnostiku karcinoma bronha (68,69).

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. U literaturi se kao indikacije za izvođenje ove procedure navode: postavljanje dijagnoze kod neresektabilnih/inoperabilnih bolesnika, dokazivanje promene u plućima kod koje postoji sumnja da je metastatske prirode i postavljanje dijagnoze kod bolesnika sa povećanim operativnim rizikom, ali kod kojeg bi se u daljem toku moglo pristupiti hirurškom zahvatu ukoliko bi dijagnoza bila pozitivna. Tačnost TTP-a u dokazivanju karcinoma bronha iznosi od 50-96% uz podatak da ima veoma malo lažno pozitivnih rezultata (0,5-2%). 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 (63).

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. Utvrđeno je da TBNA u dijagnostici karcinoma bronha ima senzitivnost od 76%, specifičnost 96% sa NPV od 71% i PPV od 100%. Ovi podaci ukazuju da pozitivni nalaz TBNA pouzdano govori u prilog zahvaćenosti limfnih



### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

čvorova tumorskim tkivom, dok negativni nalaz ne isključuje zahvaćenost limfnih čvorova, te je potrebno sprovođenje drugih dijagnostičkih procedura. Upotrebom endobronhijalnog ultrazvuka (EBUS) i ezofagealnog ultrazvuka (EUS), senzitivnost TBNA je znatno poboljšana (63).

Endobronhijalnim ultrazvukom navođena transbronhijalna iglena aspiracija (EBUS-TBNA) je nova i 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. EBUS-TBNA 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. U najvećoj kohorti od 502 bolesnika utvrđeno je da je senzitivnost EBUS-TBNA za dijagnostiku medijastinalne bolesti 94%, u kontekstu prevalencije bolesti od 98% (69-71). Sem medijastinalnog stejdžinga, EBUS-TBNA ima važnu ulogu u dijagnostici paratrahealnih i peribronhijalnih lezija. Ove lezije se nalaze izvan bronhijalnog zida i iz tog razloga nisu vidljive prilikom standardne bronhoskopije (71,72).

Ezofagealnim 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 paraezofagealnim 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). U jednoj od mnogobrojnih studija je utvrđeno da je stopa lažno pozitivnih nalaza iznosila 30%, što EUS čini nepouzdanom tehnikom za evaluaciju medijastinalne invazije (70). Sprovedene studije su pokazale da je EUS-FNA bezbedna i efikasna procedura za medijastinalni stejdžing NSCLC. Meta analiza 16 studija sa ukupno 1003 bolesnika je utvrdila da ova procedura ima senzitivnost od 84% (45 do 100%) i specifičnost od 99,5%, u slučaju da prevalenca medijastinalne bolesti iznosi 61% (73). Kao i kod drugih

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

minimalno invazivnih procedura za uzorkovanje medijastinalnih limfnih čvorova, negativni rezultati se moraju potvrditi hirurškim pristupom.

Torakocenteza ili pleuralna punkcija je invazivna metoda koju treba primeniti kod svih bolesnika sa prisutnim pleuralnim izlivom, a kod kojih postoji sumnja na karcinom bronha. Citološka analiza pleuralnog izliva je brza i predstavlja minimalno invazivni način za diferencijaciju malignih izliva (zbog maligne invazije pleure) i paramalignih izliva (zbog drugih faktora kao što su blokada limfotoka, atelektaza ili hipoproteinemija). Razlikovanje ove dve vrste pleuralnog izliva ima ogroman klinički značaj s obzirom da prisustvo malignih ćelija u pleuralnom izlivu svrstava bolest u IV stadijum i usmerava dalje terapijske postupke. Sprovedene studije su utvrdile da citološki pregled pleuralnog punktata u postavljanju dijagnoze maligniteta ima senzitivnoist oko 72% (49 do 91%) ukoliko se obezbede bar dva uzorka za citološki pregled. U slučaju kada analizom prvog pleuralnog punktata nije postavljena dijagnoza maligniteta, utvrđeno je da je uspešnost analize drugog pleuralnog punktata za postavljanje dijagnoze maligniteta iznosi 25 do 28%. Pleuralna punkcija sem što ima svoje mesto u dijagnostici i utvrđivanju stadijuma karcinoma pluća, može predstavljati i jednu vrstu terapijske procedure. Kod bolesnika kod kojih postoji masivan pleuralni izliv koji ugrožava bolesnika indikovana je tzv evakuaciona pleuralna punkcija kojom se bolesnik oslobađa simptoma nastalih usled prisustva velike količine pleuralnog izliva (70).

U slučaju postojanja pleuralnog izliva nedokazane etiologije, indikovano je izvođenje pleuroskopije odnosno torakoskopije. Ovom metodom se najpre vrši inspekcija parijetalne, visceralne, dijafragmalne i medijastinalne pleure i okružujućih tkiva i organa, a potom se uzimaju biopsije sa vidljivih promena. Smatra se da torakoskopija ima stopu senzitivnosti 80 do 99%, stopu specifičnosti 93 do 100%, NPV 93 do 96%. Lažno pozitivni rezultati su češći u slučaju mezotelioma nego u slučaju primarnog karcinoma bronha.

Video asistirana torakoskopija (VATS) jeste hirurška procedura kojom se može postaviti dijagnoza maligniteta, ali isto tako i isključiti zahvaćenost određenih struktura što predstavlja indikaciju za dalje hirurško lečenje odnosno vodi u dalju torakotomiju. VATS se koristi za procenu zahvaćenosti zida grudnog koša, dijafragme, medijastinuma i velikih krvnih sudova. Takođe se može proceniti i zahvatanje više od jednog lobusa kod tumora koji je smešten u blizini incizure kod bolesnika sa limitiranom respiratomom rezervom koja ne dozvoljava viši stepen resekcije od lobektomije. Od velikog značaja je i mogućnost da se pomoću VATS-a proceni

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

tumorska invazija medijastinalnih struktura, pre svega paraezofagealnih limfnih čvorova, jednjaka i perikarda kao i da se proceni tumorska invazija u predelu hilusa koja se preoperativnim imidžing metodama sa sigurnošću ne može utvrditi (60,68,70).

Medijastinoskopija je invazivna hirurška procedura koja predstavlja zlatni standard za utvrđivanje N2 i N3 stadijuma bolesti kod bolesnika sa potencijalno operabilnim karcinomom bronha. Opisane se različite vrste medijastinoskopije, ali se u praksi najčešće koristi cervikalna medijastinoskopija. Medijastinoskopijom se može pristupiti sledećim limfnim čvorovima: pozicija 1 (najviši medijastinalni limfni čvorovi), pozicija 2 desno i levo (gornji paratrahealni limfni čvorovi), pozicija 4 desno i levo (donji paratrahealni limfni čvorovi) i pozicija 7 (subkarinalni limfni čvor). Ovom tehnikom se omogućava hirurgu i da uoči ekstrakapsularno širenje malignog procesa što predstavlja kriterijum za inoperabilnost. Utvrđeno je da medijastinoskopija u dokazivanju karcinoma bronha u medijastinalnim limfnim čvorovima ima senzitivnost 81%, specifičnost 100%, NPV 91% i PPV 100%. Kao invazivna hirurška procedura, koja zahteva opštu anesteziju, hiruršku salu i hospitalizaciju bolesnika, utvrđeno je da medijastinoskopija ima nisku stopu komplikacija (0,19%) i izuzetno nisku stopu mortaliteta (0,04%). U određenim slučajevima, medijastinoskopija se može koristiti i kao dijagnostička procedura za utvrđivanje etiologije promena u gornjem medijastinumu, a koje nisu dostupne drugim manje invazivnim procedurama. (63,68,70,74,75).

Iglena punkcija i biopsija dostupnih uvećanih limfnih čvorova supraklavikularno, na vratu ili u drugim regijama, kao i iglena punkcija dostupnih tumorskih promena se izvodi uvek kada se sumnja na metastatsko poreklo navedenih formacija. Ovom procedurom se postavlja dijagnoza bolesti, ali u isto vreme se i određuje stadijum bolesti. Ukoliko se radi o uvećanim limfnim čvorovima supraklavikularne ili vratne regije, bolest se svrstava u IIIB stadijum koji je inoperabilan. Ukoliko se radi o pozitivnom nalazu maligniteta u promeni dostupnoj punkciji ili biopsiji, a koja ne uključuje limfni čvor, bolest se svrstava u IV stadijum, koji je isto tako inoperabilan. Zbog jednostavnosti izvođenja i gotovo nepostojanja kontraindikacija i neželjenih nuspojava, uvek se prvo pristupa iglenoj punkciji tumorske promene. Ukoliko se punkcijom ne obezbedi reprezentativan uzorak, u nastavku je indikovana biopsija promene, kojom se obezbeđuje uzorak za histološki pregled. Sve navedene dijagnostičke procedure se koriste u cilju postavljanja dijagnoze karcinoma bronha, ali i njegovog stadijuma bolesti, na osnovu čega će se doneti odluka o najboljoj terapijskoj opciji.

### 1.1.7. TNM klasifikacija

Određivanje stadijuma bolesti (stejdžing) ima ključnu ulogu u kliničkom pristupu bolesniku sa karcinomom bronha. Klasifikacija koja je prvobitno bila predložena još 1946.g. od strane Pierre Denoix-a se zasnivala na statusu primarnog tumora (T), regionalnih limfnih čvorova (N) i metastaza (M). U početku je bila primenjivana uglavnom od strane hirurga s obzirom na činjenicu da je u to vreme jedini efikasni tretman bio hirurški. Po prvi put je TNM klasifikacija karcinoma bronha revidirana 1986.g. Ova revizija, kao i sve naredne, je usledila zbog dobijenih podataka koji su ukazivali na različitu prognozu za svaki od novih stadijuma. Novu definiciju T, N i M klasifikacije je usvojio nacionalni TNM komitet i Međunarodna unija za borbu protiv karcinoma (UICC ) 1986.g. i od tada ona postaje internacionalni stejdžing sistem. Ova klasifikacija je po drugi put modifikovana 1997.g. kada je nastala šesta revizija TNM klasifikacije, koja se u odnosu na prethodnu iz 1986.g. razlikovala u dva segmenta: satelitski tumorski nodusi u istom lobusu u kome se nalazi i primarni tumor su klasifikovani kao T4, a odvojeni tumorski nodusi u ipsilateralnom, ali drugom lobusu u odnosu na primarni tumor su klasifikovani kao M1 (prilog 1) (76).

Grupisanje stadijuma je klasifikacija bolesnika prema određenim TNM deskriptorima koja se zasniva na terapijskim opcijama i prognozi. Stadijum I uključuje bolesnike za koje ne postoje dokazi o zahvatanju limfnih čvorova ili udaljenim metastazama i oni su kandidati za definitivno hirurško lečenje. Ovaj stadijum je podeljen u dve kategorije. Stadijum IA predstavlja bolesnike sa T1N0M0 koji imaju najbolju prognozu i stadijum IB sa bolesnicima T2N0M0 za koje se takođe očekuje preživljavanje duže od 5 godina nakon tretmana, ali sa statistički značajnom razlikom u odnosu na IA stadijum. U stadijum II se obično svrstavaju resektabilne lezije u plućima sa ipsilateralnom intrapulmonalnom, hilarnom ili peribronhijalnom limfadenomegalijom (T1-2N1M0). Na osnovu prognostičkih kriterijuma, ovaj stadijum je podeljen na IIA (T1N1M0) i IIB (T2N0M0). U reviziji iz 1997.g. je T3N0M0 pomeren iz IIIA u IIB stadijum, jer je preživljavanje ovih bolesnika bilo gotovo isto kao i onih u stadijumu T2N1M0. Stadijum III predstavlja lokalno uznapredovalu bolest i prema prethodnoj reviziji je podeljen u IIIA i IIIB stadijum u odnosu na moguću resektabilnost. U stadijum IIIA se svstavaju T3N1M0 i T1-3N2M0. Stadijum IIIB je ostao nepromenjen u odnosu na 1986.g. sa T4N0-2M0 i T1-4N3M0. Stadijum IV predstavlja postojanje udaljenih metastaza sa lošom prognozom (bilo koji T, bilo koji N i M1) (prilog 2) (76).

## ***Prognoštički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

Šesta revizija TNM klasifikacije je bila izložena velikom broju kritika pre svega u odnosu na činjenicu da je proistekla iz baze podataka samo jedne institucije, u periodu od 1975. do 1988.g. bez bilo kakve unutrašnje ili spoljašnje provere. Takođe tada nisu bile u svakodnevnoj upotrebi savremene imidžing metode kao što je CT, MR i PET. Možda jedna od najvažnijih kritika jeste da ova klasifikacije nije zasnovana na bolesnicima lečenim novim terapijskim modalitetima, uključujući hemioterapiju i nije uzimala u obzir podatke koji su dobijeni multimodalnim terapijskim lečenjem. U današnje vreme, lečenje NSCLC više nije primarno hirurško sa adjuvantnom terapijom za koju se odlučuje nakon resekcije. Patološki stejdžing je zapravo post-terapijski stejdžing i treba da se posmatra na istom nivou kao i odgovor na hemioterapiju i radioterapiju.

Sedma revizija je donela nekoliko izmena, pre svega u odnosu na T status odnosno veličinu tumora. Do tada podela tumora na manje i veće od 3cm je zamenjena novim graničnim vrednostima od 2cm, 3cm, 5cm i 7cm, te su u okviru T statusa nastale i nove kategorije T1a, T1b, T2a i T2b, dok je veličina preko 7cm prešla u T3 status (ranije T2). Tumor sa odvojenim nodusima u istom režnju je prešao u T3 status (ranije T4,) a tumor sa nodusima u istom plućnom krilu, ali u drugom režnju je prešao u T4 status (ranije M1). Veličina tumora je određena najvećim dijametrom u bilo kom pravcu po nalazu CT-a grudnog koša. Ograničeno zahvatanje zida grudnog koša, distalnijih delova arterijskog i venskog stabla i zahvatanje medijastinalnog masnog tkiva kod tehnički resektabilnih tumora se klasifikuje kao T3. Tumorsko zahvatanje n. laryngeus recurensa, traheje, jednjaka i velikih krvnih sudova (aorte, gornje i donje šuplje vene, intraperikardijalnih delova stabla desne i leve plućne arterije i intraperikardijalnih delova gornje ili donje desne ili leve plućne vene) klasifikuje se kao T4 (prilog 1) (77-81). U okviru N statusa nije bilo bitnih izmena sem što je izvršena podela već postojećih lokalizacija po zonama (prilog 4). Lezija n. laryngeus recurensa nastala usled kompresije uvećanih limfnih čvorova se klasifikuje kao N2. Infiltracija medijastinalnih organa uzrokovana perinodalnim rastom uvećanih limfnih čvorova klasifikuje se kao N2 ili N3. Procena N statusa se vrši na osnovu nalaza CT-a grudnog koša i citološkog nalaza punktata limfnog čvora. Kriterijum za procenu zahvaćenosti limfnog čvora jeste njegova veličina, pri čemu veličina preko 10 mm ukazuje na metastatsku zahvaćenost limfnog čvora. Međutim, u nastavku dijagnostike je potrebno sprovesti određene invazivne procedure poput TTNA, bronhoskopija sa TBP, EBUS-TBNA ili medijastinoskopija, i samo u slučaju pozitivnih nalaza uzetih uzoraka, smatra se da je limfni čvor metastatski zahvaćen. Ukoliko nisu nađene maligne ćelije, a prisutni su elementi limfnog čvora (limfociti), nalaz je negativan, a ukoliko nema elemenata limfnog čvora, uzorak se ne

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

uzima u kliničko razmatranje (77,82). Sprovedene su i određene izmene u odnosu na M status. Pleuralna diseminacija, maligni pleuralni izlivi i pleuralni nodusi kao i perikardni izlivi klasifikuju se kao M1a bolest (ranije T4) kao što se i tumorski nodusi u kontralateralnom plućnom krilu klasifikuju kao M1a. Udaljene metastaze se svrstavaju u M1b bolest (prilog 3) (83).

U odnosu na sprovedenu reviziju, pre svega T statusa i M statusa, došlo je i do izmene stadijuma bolesti. S obzirom da se danas IIIA stadijum smatra operabilnim, u njega su svrstani i tumori T4, kada se utvrdi postojanje odvojenog tumorskog nodusa u drugom režnju ipsilateralnog plućnog krila (T4N0), a s obzirom da je u ovom slučaju terapija izbora pneumonektomija. Stadijum T2bN0M0 je iz IB prešao u IIA stadijum, T2aN1M0 iz IIB je prešao u IIA stadijum, T4N0M0 iz IIIB je prešao u IIIA stadijum i T4N1M0 iz IIIB stadijuma je prešao u IIIA. Stadijum 0 je određen za karcinom in situ koji može biti definisan kao lezija sa histološkim odlikama maligniteta bez invazije. Stadijum I predstavlja bolesnike sa najboljom prognozom. IA stadijum koji obuhvata tumore veličine do 3cm bez zahvatanja regionalnih limfnih čvorova i bez postojanja udaljenih metastaza i IB stadijum koji obuhvata tumore veličine od 3 do 5cm bez zahvatanja regionalnih limfnih čvorova i bez postojanja udaljenih metastaza. U II stadijumu, bolest je lokalizovana u ipsilateralnom plućnom krilu i terapija izbora je hirurška resekcija. U ovom slučaju su zahvaćeni peribronhijalni, lobarni i/ili hilarni limfni čvorovi sa ipsilateralne strane. IIA stadijum obuhvata tumore veličine do 5cm i tumore veličine od 5 do 7cm sa zahvatanjem regionalnih limfnih čvorova. IIB stadijum obuhvata tumore veličine između 5 i 7cm sa zahvatanjem regionalnih limfnih čvorova ili tumor veći od 7cm bez zahvatanja bilo kog limfnog čvora. IIB stadijum obuhvata tumore koji zahvataju jednu ili više anatomskih struktura: zid grudnog koša, dijafragmu, n. phrenicus, medijastinalnu pleuru, parijetalni perikard, bez zahvatanja bilo kog limfnog čvora ili tumore u glavnom bronhu na manje od 2cm od bifurkacije ili tumore udružene sa atelektazom dela plućnog krila ili tumore bilo koje veličine sa satelitskim čvorovima u istom režnju. Stadijum III isključuje bolesnike sa udaljenim metastazama i podeljen je u dva podstadijuma IIIA i IIIB, koji imaju različit terapijski pristup i različitu prognozu. IIIA obuhvata tumore veličine do 7cm sa zahvatanjem medijastinalnih limfnih čvorova ili tumore veće od 7cm koji zahvataju medijastinalne limfne čvorove i /ili regionalne limfne čvorove. U IIIA stadijum spadaju i tumori bilo koje veličine sa satelitskim nodusima u istom režnju i zahvatanjem regionalnih i/ili medijastinalnih limfnih čvorova ili tumori sa tumorskim nodusom u drugom režnju ipsilateralnog

### ***Prognošički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

plućnog krila bez širenja u limfne čvorove ili sa zahvatanjem regionalnih limfnih čvorova. IIIA stadijum obuhvata i tumore koji zahvataju jednu ili više anatomskih struktura: zid grudnog koša, dijafragmu, n. phrenicus, medijastinalnu pleuru, parijetalni perikard sa zahvatanjem regionalnih i/ili medijastinalnih limfnih čvorova ili tumore bilo koje veličine koji infiltrišu: srce, traheju, jednjak, n.laryngeus recurens, kičmeni stub, velike krvne sudove, bez širenja u limfne čvorove ili sa zahvatanjem regionalnih limfnih čvorova. IIIB stadijum obuhvata tumore koji su prošireni u kontralateralne limfne čvorove, supraklavikularno ili u vrat kao i tumore bilo koje veličine koji infiltrišu: srce, jednjak, traheju, n. laryngeus recurens, kičmeni stub, velike krvne sudove, sa zahvatanjem medijastinalnih limfnih čvorova. Stadijum IV uključuje sve bolesnike sa udaljenim metastazama, odnosno tumor koji se proširio u druge organe (M1b) ili tumor sa tumorskim nodusima na pleuri ili malignim pleuralnim ili perikardnim izlivom, kao i tumor sa odvojenim tumorskim nodusom u kontralateralnom plućnom krilu (M1a). Prognoza ovih bolesnika je najlošija (prilog 4) (81).

Sedmom revizijom preporučeno da se i SCLC klasifikuje na ovaj način, uz dosadašnju podelu na ograničenu i proširenu bolest. Ograničena bolest (LD) korelira sa stadijumima I-IIIa u TNM sistemu, dok proširena bolest (ED) korelira sa stadijumima IIIB i IV (77,78,84). U odnosu na kliničku klasifikaciju u koju su uključeni svi dijagnostički postupci predložena je podela na više načina TNM klasifikovanja (prilog 5) (81).

#### 1.1.8. Terapija karcinoma bronha

Osnovne vrste terapija koje se danas primenjuju u lečenju karcinoma bronha jesu: hirurška terapija, hemioterapija, radioterapija, biološka terapija i palijativna terapija.

I danas se smatra da je terapija izbora za izlečenje karcinoma bronha hirurško lečenje. Smatra se da 10-15% slučajeva NSCLC biva podvrgnuto hirurškoj resekciji, ali ovi podaci variraju kako u zavisnosti između zemalja tako i unutar samih zemalja. Međutim, tokom proteklih godina je došlo do smanjenja broja bolesnika podvrgnutih hirurškom lečenju. Jedan od razloga je bolja selekcija bolesnika preoperativno, kako u smislu procene funkcionalne rezerve kardiorespiratornog sistema tako i upotreba preciznijih metoda stejdžinga medijastinuma pre svega PET-a i invazivnih preoperativnih procedura poput EBUS-a i EUS-a. Hirurško lečenje se sprovodi kod bolesnika sa NSCLC i kod manjeg broja bolesnika sa ograničenim stadijumom

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

SCLC (IA i IB). I dalje je, pored opšteg stanja bolesnika (performans statusa) i komorbiditeta, najvažniji faktor za primenu hirurškog lečenja stadijum bolesti. Stadijum I (T1N0 i T2N0) i stadijum II (T1N1, T2N1 i T3N0) NSCLC se smatraju primarno resektabilnim. Cilj hirurškog lečenja jeste izlečenje i smanjenje šanse za relapsom bolesti, a da se pri tome sačuva optimalan funkcionalni kapacitet. Osnovne vrste hirurške resekcije pluća su lobektomija i pneumonektomija, ali se često primenjuju i segmentektomija, “wedge” tj klinasta resekcija i VATS-lobektomija. Sleeve lobektomija se izvodi u slučajevima zahvatanja karine ušća za određeni režanj, češće desno nego levo, izvodi se u manje od 5% slučajeva i smatra se pogodnijom u odnosu na pneumonektomiju. Upoređivanjem ishoda sleeve lobektomije i pneumonektomije u vidu 5-godišnjeg preživljavanja, sleeve lobektomija je pokazala bolje rezultate u odnosu na pneumonektomiju (39% u odnosu na 27%) (85,86).

I dalje kontroverzno pitanje u hirurgiji NSCLC jeste disekcija medijastinalnih limfnih čvorova u istom aktu sa plućnom resekcijom. S obzirom na činjenicu da je prognoza karcinoma bronha povezana sa pojavom metastaza u limfnim čvorovima, tačna i precizna procena nodalnog statusa je ključna kako u cilju obezbeđivanja tačne prognoze tako i u cilju izvođenja adekvatne resekcije i mogućnosti za sprovođenje adjuvantne terapije. U jednoj od sprovedenih studija je dokazano da je 5-godišnje preživljavanje kod bolesnika kod kojih je sprovedeno samo selektivno uzorkovanje medijastinalnih limfnih čvorova (za desnostrane tumore pozicija 4, 7 i 10, a za levostrane 5, 6 i 7) iznosilo 51% u odnosu na grupu bolesnika kod kojih je urađeno sistematsko uzorkovanje limfnih čvorova i njihova disekcija gde je ono iznosilo 80% (87). Velike studije su utvrdile da 5-godišnje preživljavanje bolesnika koji su operisani varira od 36 do 52% u zavisnosti od patološkog stadijuma bolesti (88,89).

Smatra se da oko 25% novootkrivenih karcinoma bronha nalazi u kliničkom stadijumu I i II i da upravo ovi bolesnici imaju veliku mogućnost za izlečenje primenom hirurške terapije. Na samoj operaciji se kod oko 20% bolesnika utvrđuje zahvatanje medijastinalnih limfnih čvorova i ovo je posebno uočeno kod adenokarcinoma. Za I i II stadijum uobičajni stepen resekcije je lobektomija, za koju bi mortalitet trebalo da se kreće oko 1% uz umerene postoperativne komplikacije. Ukupno preživljavanje za stadijum IA iznosi 67-83%, a za stadijum IB 57-75%. Na osnovu retrospektivnih serija koje su uključivale operisane bolesnike u I i II stadijumu, utvrđeno je da 5-godišnje preživljavanje za stadijum I iznosi 60 do 80%, a za stadijum II 30 do 50% (90). Suprotno ovome, podaci o nelečenim bolesnicima sa kliničkim stadijumom I ili II



### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

pokazuje loše preživljavanje, pri čemu je utvrđeno da 2-godišnje preživljavanje iznosi oko 20%, a 5-godišnje preživljavanje oko 15%. Iako ovi bolesnici nisu međusobno komparabilni, podaci o nelečenim bolesnicima se poklapaju sa činjenicom o vremenu dvostrukog uvećanja NSCLC koje je zabeleženo za period pre resekcije (91). Kompletna resekcija se definiše kao postojanje mikroskopski negativne resekcione margine uz sistematsku medijastinalnu limfadenektomiju. Takođe podrazumeva i odsustvo ekstrakapsularnog nodalnog rasta pri čemu najviša pozicija medijastinalnih limfnih čvorova mora biti ispitana, a da pri tome u tom bioptičkom materijalu nema malignih ćelija (92). Uopšteno, za sve resekcije važe ista načela. Tumor i njegovi drenažni limfni čvorovi treba da budu kompletno resecirani kad god je to moguće. Ukoliko postoji lokalna invazija tumora, uvek treba uraditi tzv en bloc resekciju priležućih struktura. Takođe uvek treba uraditi kompletnu ipsilateralnu disekciju limfnih čvorova ili bar ekstenzivno uzorkovanje. Upotrebom skrininga CT pregledom i češćom i boljom kontrolom bolesnika sa HOBP, u današnje vreme se češće otkrivaju karcinomi bronha u I stadijumu. Ovi bolesnici imaju značajan komorbiditet i iz tog razloga se danas često koriste tzv “poštedne” resekcije kao što su wedge resekcija, segmentektomija i VATS lobektomija. Međutim, međusobnim poređenjem je utvrđeno da je u odnosu na preživljavanje wedge resekcija inferiornija u odnosu na lobektomiju, ali je segmentektomija superiornija u odnosu na wedge resekciju (93). Starosna dob je još jedan od značajnih faktora za sublobarnu resekciju s obzirom da je utvrđeno da lobektomija pruža bolje preživljavanje bolesnika mlađih od 70 godina, ali benefit lobektomije nestaje kod bolesnika sa preko 70 godina. Sproveden je veliki broj studija koje su upoređivale benefit sublobarne resekcije (wedge resekcija ili segmentektomija) i lobektomije. Mnoge studije koje su ispitivale sublobarnu resekciju su uključile bolesnike koji su podvrgnuti bilo wedge resekciji bilo segmentektomiji, pri čemu je utvrđeno da je preživljavanje, a delom i stopa lokalnog relapsa, lošija u grupi bolesnika podvrgnutih wedge resekciji (94-96). Na osnovu rezultata smatra se da je sublobarna resekcija indikovana kod bolesnika koji nemaju dovoljnu funkcionalnu rezervu za lobektomiju, dok se lobektomija preporučuje kod bolesnika u I i II stadijumu NSCLC u slučaju nepostojanja limitirajućih faktora za predviđen nivo resekcije. Isto tako sublobarna resekcija se preporučuje i za bolesnike sa povećanim rizikom perioperativnog mortaliteta (s obzirom na starosnu dob ili komorbiditete) (97). Poslednjih godina je minimalno invazivna hirurška resekcija bila predmet mnogih studija. U većini sprovedenih ispitivanja utvrđeno je da je VATS lobektomija povezana sa manjom stopom komplikacija, manjom stopom perioperativnog

## ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

mortaliteta a samim tim i kraćom dužinom hospitalizacije, čak i kod bolesnika starije životne dobi (98,99).

U II stadijumu NSCLC sa N1 zahvatanjem, stepen resekcije je često viši i zahteva izvođenje ili pneumonektomije ili sleeve resekcije. U slučaju zahvaćenosti intrapulmonalnih ili hilarnih limfnih čvorova, dolazi do znatnog smanjenja 5-godišnjeg preživljavanja. Kod 20% ovih bolesnika potrebna je pneumonektomija za postizanje R0 resekcije. Međutim, neki od ovih bolesnika imaju benefit i od sleeve lobektomije (85,86,100). Smatra se da bolesnici u II stadijumu NSCLC imaju benefit od izvođenja disekcije limfnih čvorova medijastinuma u odnosu na sistematsko uzorkovanje medijastinalnih limfnih čvorova, posebno u odnosu na lokalnu kontrolu bolesti. Stoga se za bolesnike u II stadijumu NSCLC koji su podrgnuti hirurškoj resekciji, a s obzirom na dodatni benefit u preživljavanju, preporučuje disekcija medijastinuma u poređenju sa sistematskim uzorkovanjem medijastinalnih limfnih čvorova (97).

Stopa relapsa za I stadijum je najniža u odnosu na sve stadijume reseciranih karcinoma bronha. Većina relapsa je udaljena, sa svega 10% šanse za lokalnim relapsom. Kao najčešća lokalizacija udaljenog relapsa navodi se centralni nervni sistem, posebno u slučajevima tumora u gornjim režnjevima, češće desnostranih u odnosu na levostrane tumore, i češće kod adenokarcinoma ili makrocelularnog karcinoma u odnosu na skvamozni karcinom. Za II stadijum pojava relapsa je češća u odnosu na I stadijum i ponovo je češće prisutan udaljeni relaps. Takođe je i preživljavanje lošije u odnosu na IA i IB stadijum NSCLC, tako da 5-godišnje preživljavanje za IIA stadijum iznosi 36%, za IIB 25% u odnosu na IA gde iznosi 50% odnosno IB 43% (101).

Za bolesnike koji odbijaju hiruršku resekciju ili iz nekih razloga nisu pogodni za hiruršku resekciju, preporučuje se sprovođenje stereotaktične radioterapije (SBRT). Ova vrsta radioterapije se razlikuje od standardne radioterapije, jer primenjuje kraće, komfornije režime koji uključuju manja polja zračenja sa aplikacijom većih doza na željeno polje. Ova radioterapija se dobro toleriše, ne zahteva opštu anesteziju, dovodi do minimalnog oštećenja okružujućeg plućnog parenhima, a pri tome njena primena dovodi i do bolje lokalne kontrole bolesti (102,103). Kao još jedna terapijska opcija kod inoperabilnih bolesnika u I stadijumu NSCLC se u literaturi spominje radiofrekventna ablacija (RFA). Međutim, za sada ne postoje publikovane randomizovane studije koje poredi RFA i sublobarnu resekciju u visokorizičnih bolesnika. Takođe ne postoje studije koje poredi RFA i SBRT. Nekoliko referata je razmatralo bezbednost i

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

podobnost RFA u lečenju karcinoma bronha. Stope lokalne kontrole koje su utvrđene u ovim studijama su bile niže u odnosu na one postignute kod SBRT ili sublobarne resekcije (104,105). Perkutana zračna terapija je još uvek u nekim zemljama tradicionalan pristup u lečenju inoperabilnih bolesnika sa I i II stadijumom NSCLC. Međutim, danas se smatra da se bolja lokalna kontrola kao i bolje preživljavanje postiže primenom SBRT. Analizom objavljenih rezultata koji su se odnosili na procenu sublobarne resekcije, SBRT i RFA u visikorizičnih bolesnika, utvrđeno je da se RFA smatra bezbednom terapijskom opcijom koja se može koristiti kao jedini modalitet lečenja kod tumora manjih od 3cm (106).

S obzirom na činjenicu da značajan broj bolesnika sa NSCLC koji su radikalno operisani na kraju umire od sistemskog relapsa bolesti, često se razmatra uloga adjuvantne terapije. Do sada su sprovedene randomizovane studije koje su ispitivale adjuvantnu hemioterapiju ukazale na povoljan efekat hemioterapije bazirane na platini. Na osnovu sprovedenih ispitivanja prednost u adjuvantnoj hemioterapiji kod NSCLC svakako treba dati protokolima baziranim na platini u odnosu na protokole koji koriste alkilirajuće agense (107-109). Utvrđeno je i da profil ekspresije tumor-specifičnih gena može identifikovati respondere i nerespondere na adjuvantnu hemioterapiju (110,111). Većina studija nije dokazala benefit adjuvantne hemioterapije za T1N0 (IA) NSCLC, dok je LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) meta analiza čak sugerisala štetne efekte hemioterapije (109). Stoga se za bolesnike sa kompletno reseciranim stadijumom IA i IB NSCLC ne preporučuje adjuvantna hemioterapija (97). Pomenuta LACE meta analiza je ukazala na benefit u preživljavanju kod bolesnika koji su nakon kompletne resekcije u II stadijumu NSCLC primali adjuvantnu hemioterapiju. Danas postoji dovoljno dokaza koji sugerišu da hemioterapijski dublet cisplatin-vinorelbin u odnosu na druge dublete pokazuje nabolju efikasnost (112). Kod bolesnika u IIA i IIB stadijumu NSCLC sa N1 zahvatanjem, kod kojih je urađena kompletna resekcija, a koji su dobrog performans statusa, preporučuje se adjuvantna hemioterapija bazirana na platini. Još uvek ne postoji dovoljno dokaza na osnovu kojih bi se preporučivala adjuvantna hemioterapija kod reseciranih bolesnika u IIA i IIB stadijumu NSCLC, a kod kojih postoji N0 (sem u slučaju T3N0). Na osnovu do sada sprovedenih studija, adjuvantna radioterapija za kompletno resecirani stadijum I i II NSCLC se ne preporučuje (97).

U stadijumu III se dijagnostikuje 30-40% NSCLC. Ova grupa bolesnika se nalazi između grupe resektabilnih bolesnika u stadijumu I i II i grupe neresektabilnih bolesnika u stadijumu IV.

### ***Prognošički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

Odlikuje se velikom heterogenošću i smatra se da će oko 10-15% bolesnika biti kategorisani u IIIA stadijum (T3N1 i T1-3N2), a neki od njih će biti razmatrani i za hiruršku resekciju. Preostalih 20-25% bolesnika će biti kategorizovani u IIIB stadijum NSCLC (T4N0-2, T1-4N3) koji se smatra inoperabilnim, iako selektovani bolesnici sa T4N2 tumorom i zahvaćenošću jednog medijastinalnog limfnog čvora (single station N2) mogu biti razmatrani za hirurgiju. Neki od ovih bolesnika mogu dobiti indukcionu hemioterapiju ili hemioradioterapiju u cilju postizanja smanjenja stadijuma bolesti tzv “downstaginga” bolesti, ali je ovo često bezuspešno. Smatra se da 5-godišnje preživljavanje za IIIB stadijum NSCLC iznosi svega 3 do 7% (113).

Uloga hirurške resekcije u N2 stadijumu NSCLC i danas nije u potpunosti razjašnjena. Studije koje su ispitivale indukcionu terapiju i potom bolesnike podvrgli hirurškoj resekciji ili radikalnoj radioterapiji nisu dokazale prednost hirurške resekcije u preživljavanju. Smatra se da IIIA stadijum bolesti može biti potencijalno resektabilan ukoliko ne postoji medijastinalna zahvaćenost (T3N1M0) dok se i dalje vodi polemika oko resektabilnosti IIIA stadijuma sa medijastinalnim zahvatanjem (T1-3N2M0).

Nekoliko randomizovanih kontrolisanih studija nije pokazalo značajnu razliku u preživljavanju bolesnika lečenih radioterapijom ili hemioradioterapijom (114-116). Sa dobrim performans statusom bolesnika i sa komorbiditetima koji ne ograničavaju lečenje, sprovođenje terapije sa kurativnim ciljem je moguće. Multimodalni pristup se zasniva na sprovođenju hemioterapije u kombinaciji sa radioterapijom, a potom, u slučaju dobrog odgovora na sprovedenu terapiju, eventualno razmatranje hirurške resekcije. Treba naglasiti da benefit hemioradioterapije treba procenjivati u odnosu na potencijalno povišenu toksičnost ova dva terapijska režima. Postoje razne mogućnosti kombinovanja hemioterapije i radioterapije u lokalno uznapredovalom NSCLC i mnoge sprovedene studije su pokušale da utvrde koja kombinacija pokazuje najveću efikasnost u III stadijumu NSCLC. Međutim odabir pravog terapijskog režima i dalje predstavlja kompleksno pitanje. Jedan od razloga za ovo jeste heterogenost grupe lokalno uznapredovalih NSCLC uključujući histološki tip, veličinu i lokalizaciju primarnog tumora kao i stepen zahvaćenosti limfnih čvorova. Drugi razlog su faktori povezani sa bolesnicima, kao što su performans status i broj i težina komorbideiteta. Još jednu od poteškoća predstavlja i interpretacija i poređenje novih i starih studija u vezi NSCLC, koje su razmatrale različite radioterapijske režime, ali i donekle različite hemioterapijske režime. Takođe, većina studija je uključivala i bolesnike koji su u to vreme bili u inoperabilnom

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

stadijumu NSCLC, ali i bolesnike koji su u to vreme bili inoperabilni iz funkcionalnih razloga. Prednosti novih imidžing metoda i mogućnost tačnijeg određivanja stadijuma bolesti predstavlja još jedan problem u adekvatnoj komparaciji podataka iz starih i novih studija. Ovo se posebno odnosi na identifikaciju metastaza pomoću PET-a što je, za razliku od ranijih studija, u velikoj meri zastupljeno u novijim studijama. Takođe je i napredak u preoperativnom stejdžingu i identifikaciji metastatski zahvaćenih limfnih čvorova, doveo do toga da se u poslednje vreme mnogi bolesnici proglašavaju inoperabilnim. Noviji podaci su ukazali na značaj histologije i ćelijske diferencijacije kao prognostičkog faktora i kao dodatnog deskriptora terapije u slučaju uznapredovalog NSCLC.

Od ranije je poznato da u lokalno uznapredovalom NSCLC radioterapija kao jedini vid lečenja ne utiče bitno na preživljavanje. U bolesnika koji su radikalno operisani, stopa lokalnog relapsa se nije povećala sa povećanjem stadijuma, ali je bilo evidentnog povećanja u sistemskom relapsu. Ovo predstavlja osnov za kombinovanje sistemske terapije (hemioterapije) i lokalne terapije (hirurgije). Slična situacija je zapažena i kod lokalno uznapredovalih NSCLC lečenih samo radioterapijom u odnosu na kombinovane terapijske režime. Randomizovane kliničke studije i meta analize su pokazale trend u korist kombinovane hemioradioterapije u poređenju sa samo radioterapijom kao što su pokazale i benefit konkurentne u odnosu na sekvencijalnu hemioradioterapiju.

Današnji standard za lečenje bolesnika sa neresektabilnim III stadijumom NSCLC predstavlja konkurentno lečenje sa hemioterapijom baziranoj na platini i radioterapijom. Standard lečenja i dalje predstavljaju hemioterapijski protokoli bazirani na platinskim derivatima (cisplatina ili karboplatina), ali se u dublete danas najčešće uvode gemcitabin, vinorelbin, pemetreksed, docetaksel, paklitaksel, etopozid i dr. (97, 117). Kombinacije citostatika koje nisu bazirane na platini još uvek nisu adekvatno ispitane u studijama koji se bave hemioradioterapijom za lokalno uznapredovali NSCLC. Takođe se mogu koristiti i cisplatina i karboplatina. Oba, ukoliko se koriste u sklopu dubleta kod uznapredovalog NSCLC, imaju sličnu stopu 1-godišnjeg preživljavanja. Ipak se čini da je cisplatina efikasnija što se i pokazalo ukupnom boljom stopom odgovora. Međutim, cisplatina uzrokuje veću stopu toksičnosti gradusa 3 i 4 u vidu neutropenije, mučnine, povraćanja i nefrotoksičnosti. Noviji podaci ukazuju da u određenih bolesnika cisplatina rezultuje u boljem ishodu sa sličnom toksičnošću kao karboplatina (118). Međutim, mnogi bolesnici nisu pogodni za sprovođenje hemioradioterapije,

pre svega konkurentno, zbog lošeg performans statusa ili prisustva komorbiditeta težeg stepena. Iako mnogi objavljeni rezultati podržavaju primenu konkurentne hemioradioterapije za neresektabilne bolesnike u III stadijumu NSCLC i dalje su neki od podataka insuficijentni. I dalje se ispituje optimalna kombinacija hemioterapijskih agenasa, njihovog ukupnog broja ciklusa, rasporeda administracije u cilju optimalizacije efekata hemioterapije. Sprovedena su detaljna ispitivanja i indukcione i konsolidacione hemioterapije, ali nijedna od njih nije pokazala značajan benefit. Takođe je i mali broj podataka koji se odnose na optimalno sprovođenje radioterapije. Različite studije su aplikovale različite doze zračenja u odnosu na različite protokole, uključujući hiperfrakcionisanu akcelerasanu radioterapiju, ali bez dovoljno dokaza da bi se doneo zaključak. Kontinuirana hiperfrakcionisana akcelerasana radioterapija ne samo što nije dovela do dužeg preživljavanja u poređenju sa konvencionalnom frakcionisanom radioterapijom, kada se kombinuje sa hemioterapijom u kliničkim studijama, već je povećala i rizik akutne toksičnosti pre svega ezofagitisa (119). Novije tehnike, poput stereotaktične radioterapije (SBRT) i intenzitetom modulisanе radioterapije (IMRT), još uvek nisu dovoljno ispitane kao segment multimodalnog lečenja za uznapredovali NSCLC, tako da konvencionalna frakcionisana radioterapija i dalje ostaje standard lečenja. U današnje vreme se nameće potreba za poboljšanjem lečenja bolesnika sa neresektabilnim III stadijumom NSCLC. Sa sadašnjim standardnim lečenjem, postiže se suboptimalna lokalna kontrola tumora, česta je pojava udaljenih metastaza, a preživljavanje i dalje ostaje loše. Trenutno nije moguće predvideti koji bolesnici će imati benefit od hemioradioterapije, mada neke studije ukazuju da je odgovor na indukcionu hemioterapiju neophodan da bi se mogao očekivati benefit dalje primene hemioradioterapije (120). Mnoge studije su dokazale superiornost hemioterapije sa 2 ili više agenasa i konkurentne radioterapije u poređenju sa indukcionom hemioterapijom i sekvencijalnom radioterapijom (121,122). U poslednje vreme se sprovodi veći broj studija kojima se ispituju nove terapijske opcije kao sastavni segment multimodalnog lečenja NSCLC, uključujući nove radioterapijske režime i biološke agense.

Porast saznanja o metabolizmu tumora i regulaciji signalnih puteva je doveo da razvoja nove grupe agenasa poznatih pod imenom biološki agensi. Za NSCLC najviše ispitivana familija membranskih receptora koja može indukovati ćelijski rast jeste receptor za epidermalni faktor rasta (EGFR; HER1; erbB1). Aktivnost EFGR je u normalnim ćelijama ograničena, ali u NSCLC intracelularni mehanizam negativne povratne sprege ne funkcioniše zbog maligne transformacije

i sledstvene amplifikacije, prekomerne ekspresije ili mutacije tumor supresor gena ili amplifikacionih gena. Kao efekat radioterapije dolazi do povećanja odgovora EGFR-a na stimulus. Male studije sa tirozin kinaza inhibitorima (TKI) su pokazale obećavajuće rezultate. EGFR antitelo cetuximab je pokazalo terapijski efekat u kombinaciji sa radioterapijom za tumore glave i vrata. U centru aktuelnih ispitivanja biološke terapije su erlotinib, gefitinib, bevacizumab, cetuximab, figitimumab, necitumab i brojni drugi agensi, uglavnom iz grupe tirozin-kinaza inhibitora, inhibitora VEGFR ili iz grupe specifičnih monoklonalnih antitela. Cilj ovih ispitivanja jeste potencijalna identifikacija bolesnika koji bi imali benefit od personalizovane multimodalne terapije (121).

Danas se smatra da je rani stadijum (IA I IB) SCLC resektabilan. Skorašnja serija sprovedena u Londonu je utvrdila da u malom broju visoko selektovanih slučajeva SCLC, 5-godišnje preživljavanje iznosi 52% (123). Međutim iako od velikog interesa, ovakva mala selektivna studija je teška za interpretaciju u odnosu na svakodnevnu praksu.

Smatra se da oko 40% bolesnika sa NSCLC u momentu postavljanja dijagnoze imaju metastatsku bolest odnosno IV stadijum bolesti. Ovi bolesnici nemaju benefit terapije koja se odnosi na terapiju lokalne kontrole bolesti, hiruršku terapiju (sem u slučajevima izolovanih metastaza npr. u endokranijumu koja se može resecirati u slučaju moguće resektabilnosti primarnog tumora u plućima) ili na radioterapiju medijastinuma, sem u palijativne svrhe. Terapija bolesnika u IV stadijumu NSCLC podrazumeva primenu hemioterapije, radioterapije i ciljane odnosno target terapije. Cilj lečenja bolesnika u IV stadijumu NSCLC jeste palijacija, bilo u vidu poboljšanja simptoma, bilo u vidu poboljšanja preživljavanja. Hemioterapija je postala standard u lečenju uznapredovalog NSCLC još od vremena meta analize kliničkih studija koje su poredile najbolju suportivnu negu i najbolju suportivnu negu u kombinaciji sa hemioterapijom baziranoj na platini, pri čemu su sve sprovedene studije utvrdile značajan benefit u preživljavanju u grupi koja je lečena i hemioterapijom. Ove studije su uključile bolesnike u IV stadijumu bolesti sa dobrim performans statusom. Hemioterapija kod karcinoma bronha se primenjuje od kasnih 1970-ih godina, i to najpre sa pojedinačnim lekom, a potom sa kombinacijom dva i više citostatika, s obzirom na činjenicu da različiti citostatici deluju na različite faze ćelijskog ciklusa u kojima se nalaze pojedine tumorske ćelije. Smatra se da bi svaki hemioterapijski režim trebao da bude sastavljen od citostatika čija kombinacija dovodi do sinergizma njihovog antitumorskog dejstva, čiji se toksični efekti ne kumuliraju, koje je potrebno

### ***Prognošički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

primeniti u njihovim optimalnim dozama i da interval između aplikacije određenog protokola bude dovoljan za oporavak organizma, pre svega koštane srži (3-4 nedelje). U prošlosti, aplikacija hemioterapije se bazirala uglavnom na stadijumu bolesti, performans statusu, komorbiditetima i profilu toksičnosti, bez uzimanja u obzir histološkog tipa NSCLC. Danas je poznato da se NSCLC može podeliti u 3 velike histološke podgrupe: adenokarcinom (oko 45%), skvamozni karcinom (oko 23%) i makrocelularni karcinom (3%), dok ostali histološki podtipovi ne spadaju ni u jednu od navedenih grupa. Sprovedenim studijama došlo se do zaključka da je kod bolesnika sa neskvamoznim karcinomom bronha indikovano aplikovati hemioterapiju sa cisplatinom i paklitakselom sa antiangiogenim agensom bevacizumabom. Godine 2008.g. je odobrena upotreba pemetrekseda u prvoj liniji hemioterapije u kombinaciji sa cisplatinom za bolesnike sa neskvamoznim karcinomom bronha u uznapredovalom stadijumu. Ovo je usledilo kao rezultat velike randomizovane studije koja je poredila standardnu hemioterapiju kombinacijom cisplatina i gemcitabina sa kombinacijom cisplatina i pemetrekseda. Iako se nijedan od navedenih protokola nije pokazao superiornijim, histologija neskvamoznog karcinoma je predvidela benefit u preživljavanju bolesnika koji su u terapiji imali pemetreksed, dok su bolesnici sa histologijom skvamoznog karcinoma imali lošiju prognozu sa pemetreksedom (124). Nadalje su sprovedena ispitivanja III faze randomizovanih bolesnika sa uznapredovalim NSCLC u cilju odabira hemioterapijskog agensa za drugu liniju hemioterapije, uključujući docetaksel i pemetreksed. Rezultati su utvrdili sličnu efikasnost oba agensa, ali je toksičnost bila manje izražena kod pemetrekseda u odnosu na docetaksel. Retrospektivna analiza sprovedene studije u odnosu na histološki tip je kasnije utvrdila manju prednost u preživljavanju bolesnika sa neskvamoznim karcinom lečenih pemetreksedom, dok su bolesnici sa skvamoznim karcinomom imali bolji benefit kada su lečeni docetakselom (125). I pored brojnih ispitivanja u cilju iznalaženja optimalnog broja hemioterapijskih ciklusa, optimalne kombinacije citostatika, danas je prihvaćeno da se hemioterapija, u zavisnosti od protokola primenjuje 4 do 6 ciklusa u razmacima od 2, 3 ili 4 nedelje. Kod NSCLC se najčešće koriste hemioterapijski dubleti bazirani na platinskim derivatima (cisplatinom ili karboplatinom) a koji najčešće uključuju gemcitabin, vinorelbin, pemetreksed, docetaksel, paklitaksel, etopozid i dr. Ako se tokom sprovođenja ili nakon sprovođenja prve linije hemioterapije verifikuje progresija bolesti, a performans status bolesnika je i dalje zadovoljavajući prelazi se na aplikaciju druge linije hemioterapije (erlotinib, docetaksel, pemetreksed), a potom i treće linije hemioterapije (erlotinib). U hemioterapijskim



### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

protokolima za lečenje SCLC, a u slučaju postojanja ograničene bolesti, indikovana je aplikacija hemioterapije i radioterapije, pri čemu se kao standardni hemioterapijski protokol smatra dublet baziran na platinskim derivatima. U slučaju odgovora na kompletno sprovedenu terapiju ograničenog stadijuma SCLC, preporučuje se sprovođenje profilaktičkog zračenja endokranijuma. Za drugu liniju hemioterapije kod SCLC preporučuju se topotekan, irinotekan, taksani, vinkristin, vinblastin i dr. (126,127).

U današnje vreme se sve više ispituje ciljana tj target terapija, iako ovaj naziv nije u potpunosti adekvatan s obzirom da svaki antineoplastični agens deluje na svoje ciljno mesto. Razlika je u tome što većina konvencionalnih hemioterapijskih agenasa deluje unutar jedra inhibišući deobu svake ćelije koja se rapidno deli, dok tzv target lekovi inhibišu molekularne puteve izvan jedra ili ponekad i izvan maligne ćelije, a koji su ključni za malignu proliferaciju. Trenutno su u centru interesovanja terapije karcinoma bronha dva molekularna puta odnosno mehanizma: put receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR) u tumorskim ćelijama i put receptora vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGFR) u endotelnim ćelijama, koji je odgovoran za snabdevanje tumora krvlju. Smatra se da rast malignih ćelija može biti uzrokovan ili nekontrolisanim stvaranjem i autokrinom sekrecijom specifičnih molekula npr EGF od strane malignih ćelija ili pojačanom ekspresijom njihovih odgovarajućih receptora na površini maligne ćelije (EGFR). Opisani mehanizmi odnosno molekularni putevi se mogu inhibisati na nekoliko načina: putem monoklonalnih antitela (cetuksimab) na ekstracelularnom domenu EGFR-a, ili tirozin-kinaza inhibitorima (erlotinib, gefitinib, vandetanib) na intracelularnom domenu EGFR-a, ili pak multikinaza inhibitorima (sorafenib) na intracelularnom domenu receptora. Utvrđeno je da se EGFR mutacija pojavljuje u oko 10% NSCLC populacije zapadnog sveta, a, iz do sada neobjašnjenih razloga, 2 do 3 puta češće kod bolesnika iz istočne Azije (164). Sproveden je veliki broj studija čiji su rezultati ukazali na bolju stopu odgovora, značajno produženje perioda bez progresije bolesti, ali i samog preživljavanja bolesnika kao i bolji toksični profil bolesnika koji su lečeni target terapijom u odnosu na bolesnike lečene hemioterapijom baziranoj na platini. Iz tog razloga kod bolesnika sa utvrđenom mutacijom EGFR koji su u IV stadijumu bolesti, preporučuje se u prvoj liniji terapije upotreba EGFR tirozin-kinaza inhibitora. U odnosu na inhibitore vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGFR) najviše je ispitivan bevacizumab, monoklonalno antitelo, a od studija koje su imale najveći uticaj za njegovo uvođenje u terapiju uznapredovalog karcinoma bronha ubraja se velika randomizovana faza III koju je sprovela

## ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

ECOG grupa (ECOG 4599). U ovoj studiji su randomizovani bolesnici sa uznapredovalim NSCLC, neskvamoznog karcinoma, koji su podeljeni u grupu koja je primala karboplatinu i paklitaksel i u grupu koja je pored navedena dva agensa primala i bevacizumab. Utvrđeno je da su bolesnici koji su lečeni sa karboplatinom, paklitakselom i bevacizumabom imali značajno bolju stopu odgovora, duži period do progresije bolesti kao i duže preživljavanje (127,128,129). S toga se kod selektovanih bolesnika u IV stadijumu bolesti (neskvamozna histologija, odsustvo moždanih metastaza i odsustvo hemoptizija) kao i sa dobrim performans statusom, preporučuje dodatak bevacizumaba hemioterapijskoj kombinaciji karboplatina i paklitaksela. Potrebno je naglasiti da je za adekvatnu primenu target terapije, neophodna molekularna tipizacija tumora, jer se samo na taj način selektuju bolesnici koji će imati benefit od target terapije.

Uz navedene vrste lečenja, u širokoj upotrebi je i suportivna ili palijativna terapija, koja ima za cilj poboljšanje kvaliteta života bolesnika, smanjenjem specifičnih simptoma poput bola, dispneje, disfagije, anoreksije, kaheksije, depresije, anksioznosti itd.

### **1.2. IIIA (N2) I IIIB (N3) stadijum nemikrocelularnog karcinoma bronha**

#### **1.2.1. 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 neresektabilnim. 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

## ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

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 Mountain-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 (prilog 7) (6).

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 (prilog 7)

## ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

Dugi niz godina je u upotrebi bila stratifikacija navedenih 14 pozicija limfnih čvorova u :

1. gornje medijastinalne limfne čvorove – pozicija 1, 2, 3 i 4
2. aortne limfne čvorove – pozicija 5 i 6
3. donje medijastinalne limfne čvorove - pozicija 7, 8 i 9
4. N1 limfne čvorove – pozicija 10, 11, 12, 13 i 14

Međutim, 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 (130).

### 1.2.2. Dijagnostika medijastinalnih limfnih čvorova

Određivanje stadijuma bolesti (stejdžing) je najbitniji segment u evaluaciji svakog bolesnika s karcinomom bronha. Utvrđivanje zahvaćenosti medijastinalnih limfnih čvorova karcinomom je od posebne važnosti, jer je u velikom broju slučajeva upravo nodalni status faktor koji određuje primenu hirurškog lečenja.

U sklopu neinvazivnog stejdžinga medijastinuma koriste se CT i PET, koji danas predstavljaju komplementarne metode. CT je najšire prihvaćena i najčešće korišćena neinvazivna procedura za evaluaciju medijastinuma u bolesnika sa karcinomom bronha. Većina studija je procenjivala ulogu CT-a u neinvazivnom stejdžingu medijastinuma uz upotrebu intravenskog kontrasta. Korišćenje intravenskog kontrasta nije neophodno, ali može dati korisne informacije (odvajanje vaskularnih struktura od limfnih čvorova i procena medijastinalne invazije centralno lokalizovanim tumorima). Najčešće korišten kriterijum za procenu zahvaćenosti medijastinalnih limfnih čvorova je dijametar kraće ose limfnog čvora koji treba da je veći od 1cm na poprečnim CT skenovima. Sprovedene studije su utvrdile da je prevalenca medijastinalnih metastaza oko 30%. Utvrđeno je da srednja senzitivnost CT-a za identifikaciju metastatski zahvaćenih

medijastinalnih limfnih čvorova iznosi 55%, a specifičnost 81%. Uobičajno je da CT pruži uvid u najbolji odabir invazivne tehnike za selektivnu biopsiju medijastinalnih limfnih čvorova, uključujući transbronhijalnu, transtorakalnu ili transezofagealnu iglenu aspiraciju, medijastinoskopiju ili ekstenzivnije hirurške procedure. Međutim, utvrđena je određena ograničenost CT-a u evaluaciji medijastinalnih limfnih čvorova, s obzirom na činjenicu da 5 do 15% bolesnika sa kliničkim T1N0 stadijumom (IA) naknadnim hirurškim uzorkovanjem limfnih čvorova imaju dokazanu zahvaćenost istih. Stoga se smatra da CT može i preceniti, ali i potceniti zahvaćenost medijastinalnih limfnih čvorova, tako da nijedna veličina limfnog čvora ne može biti dovoljno pouzdana u smislu procene stadijuma bolesti. U slučajevima postavljanja sumnje na metastatski zahvaćene limfne čvorove medijastinuma, u nastavku se ova sumnja mora potvrditi histološkim ili citološkim nalazom materijala dobijenog jednom od invazivnih metoda. CT i dalje pruža kliničaru najbolji uvid za odabir invazivnih metoda kojim će se na najbrži i najefikasniji način dobiti adekvatan uzorak (131,132).

PET je imidžing metoda koja se zasniva na biološkoj aktivnosti tumorskih ćelija. Ćelije karcinoma bronha u većoj meri preuzimaju glukozu i imaju veći stepen glikolize u poređenju sa normalnim ćelijama. Radio-obeleženi analog glukoze G-fluoro-2-deoksi-d-glukoza (FDG) podleže pod isti model ćelijskog preuzimanja kao i glukoza, a potom se fosforiliše od strane heksokinaze, gradeći FDG-6-fosfat. Kombinacija povećanog preuzimanja FDG-a i smanjene defosforilacije od strane glukoza-6-fosfataze u malignim ćelijama dovodi do akumulacije FDG-9-fosfata u malignim ćelijama. Akumulirani izotop se tada može identifikovati upotrebom PET scan kamere. Stoga se smatra da je PET metabolička imidžing metoda koja se zasniva više na funkciji tkiva, a manje na samoj anatomiji. Nažalost, danas nisu jasno određeni kvantitativni kriterijumi po kojima je nalaz PET-a pozitivan. Kvalitativna procena se obično zasniva na upoređivanju preuzimanja od strane lezije ili strukture koja se razmatra i aktivnosti okolnog plućnog tkiva. Ponekad se kao standard preuzimanja malignih ćelija uzima vrednost od preko 2,5 ali ova vrednost se bazira na preuzimanju perifernih masa prečnika preko 2cm, tako da primenjivost na medijastinalne limfne čvorove ostaje diskutabilna. Uprkos ovome, PET se pokazao kao korisna metoda u diferenciranju malignih i normalnih tkiva. Međutim, utvrđeno je da granulomatozne i druge inflamatorne bolesti kao i infekcije mogu takođe dovesti do povećanog preuzimanja FDG-a i na taj način uzrokovati lažno pozitivne rezultate. Još jedno ograničenje jeste veličina ispitivane lezije, s obzirom na činjenicu da je najmanji dijametar lezije

koja se može proceniti PET-om 7 do 10mm. U nekim slučajevima se mogu detektovati i lezije manje od navedenog dijametra, u zavisnosti od intenziteta preuzimanja izotopa od strane malignih ćelija. Takođe je poznato da određeni dobro diferentovani “low grade” maligniteti, pre svega adenokarcinomi in situ, dobro diferentovani invazivni adenokarcinomi i tipični karcinoidi mogu dati i lažno negativne rezultate. Sprovedene studije su utvrdile da srednja prevalenca medijastinalnih metastaza upotrebom kombinovanog PET-CT-a ili PET-a uz korelaciju sa anatomskim lokalizacijama lezija na CT-u iznosi 28%. Srednja senzitivnost za identifikaciju medijastinalnih metastaza iznosi 80%, a srednja specifičnost 80%. Na ovaj način je potvrđena superiornost PET-a u odnosu na CT za tačan stejdžing medijastinuma bolesnika sa karcinomom bronha (133,134). Nedostatak PET-a jeste njegova ograničena prostorna rezolucija što dovodi do slabijeg određivanja anatomskih struktura. Iz tog razloga je često PET insuficijentan u razlikovanju medijastinalnih i hilarnih limfnih čvorova ili u razlikovanju centralnog primarnog tumora i metastatski izmenjenog limfnog čvora čak i slučajevima kada nalazi PET-a koreliraju sa nalazima CT-a. S obzirom na ovu činjenicu, razvijen je dvomodalni ili integrisani PET-CT. Sprovedene su mnoge kliničke studije koje su ispitivale benefit PET-CT-a. Iako je utvrđena nešto veća specifičnost PET-CT-a u odnosu na PET, rezultati su ukazali i na značajno manju senzitivnost PET-CT-a u odnosu na PET. Razlog ove niže senzitivnosti u navedenim studijama nije mogao biti objašnjen (135,136). I dalje se ispituje uloga PET/CT-a u medijastinalnom restejdžingu nakon sprovedene indukciono terapije kod bolesnika sa NSCLC, mada se smatra da je invazivnim procedurama tačnost odnosno preciznost u proceni medijastinuma veća u odnosu na PET/CT (137).

U minimalno invazivne i invazivne procedure u cilju određivanja zahvaćenosti medijastinalnih limfnih čvorova se ubrajaju: transtorakalna iglena aspiracija (TTNA), transbronhijalna iglena aspiracija (TBNA), EBUS-TBNA, EUS-FNA, medijastinoskopija i videoasistirana torakoskopija (VATS).

Transtorakalna iglena aspiracija (TTNA) ili biopsija u cilju stejdžinga medijastinuma se u mnogome razlikuje od transtorakalne iglene aspiracije parenhimske mase u cilju postavljanja dijagnoze bolesti. Mogućnost TTNA u postavljanju dijagnoze i stejdžinga medijastinuma se u literaturi navodi kao relativno velika (oko 90%) iako oko 10% bolesnika zahteva drenažu zbog nastanka arteficiojnog pneumotoraksa. Bolesnici kod kojih se izvodi TTNA obično imaju ekstenzivno zahvatanje medijastinuma, pri čemu su medijastinalni limfni čvorovi prečnika preko

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

1,5cm. Iako se smatra da se gotovo svi medijastinalni limfni čvorovi 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, TTNA je ipak u kliničkoj praksi nepodobna za biopsiju većeg broja medijastinalnih limfnih čvorova (63).

Transbronhijalna iglena aspiracija (TBNA) se kao i većina bronhoskopskih procedura može izvesti bezbedno i bez značajnog morbiditeta, te se često sprovodi u ambulantnim uslovima. Utvrđeno je da je mogućnost dobijanja adekvatnog uzorka putem TBNA oko 80-90%. Sprovedene studije su utvrdile da ukupna srednja senzitivnost za TBNA iznosi 78% (14-100%), specifičnost 100%, a stopa lažno pozitivnih rezultata 0%. Srednja negativna prediktivna vrednost je iznosila oko 77%. Bolesnici koji su uključeni u studije koje su ispitivale TBNA su uglavnom imali veliku prevalencu zahvaćenosti N2 i N3 medijastinalnih limfnih čvorova (prosečno 81%) i osnovni uslov je bio da postoji značajno uvećanje medijastinalnih limfnih čvorova. Visoka stopa lažno negativnih rezultata čini ovu proceduru manje pogodnom za stejdžing medijastinuma bolesnika sa normalnom veličinom limfnih čvorova. Negativni rezultati TBNA ne mogu sa sigurnošću isključiti zahvaćenost medijastinalnih limfnih čvorova te stoga u nastavku dijagnostike treba primeniti još neku od invazivnih procedura (138-140).

Endobronhijalnim ultrazvukom navođena transbronhijalna iglena aspiracija (EBUS-TBNA) takođe spada u minimalno invazivne tehnike za evaluaciju medijastinalnih limfnih čvorova. Procedura se može obaviti u ambulantnim uslovima, u analgoznoj ili u opštoj anesteziji. Pravilo je da se uvek prvo uzorkuju N3 limfni čvorovi (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. EBUS-TBNA tehnikom se mogu uzorkovati medijastinalni limfni čvorovi pozicije 2L, 2D, 4L, 4D, 7, 10D i 10L. Sprovedenim studijama u cilju ispitivanja medijastinalnog stejdžinga upotrebom EBUS-NA, utvrđeno je da je ova tehnika imala srednju senzitivnost od 89% (46 – 97%), sa srednjom negativnom prediktivnom vrednošću od 91%. Važna činjenica jeste i da stopa lažno negativnih nalaza EBUS-TBNA iznosi oko 20%, te iz tog razloga u slučaju dobijanja negativnog nalaza aspirata, bolesnika treba podvrgnuti daljem invazivnom stejdžingu medijastinuma (141-143). U poslednje vreme se potencira i uloga linearnog EBUS-TBNA u restejdžingu medijastinalne bolesti nakon sprovedene indukciono terapije. Ponavljana hirurška evaluacija medijastinuma je često komplikovana zbog adhezija i hirurzi se nerado opredeljuju za remedijastinoskopiju. Herth

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

i saradnici su evaluirali 126 bolesnika sa IIIA (N2) stadijumom bolesti koji su najpre bili podvrgnuti indukcionoj hemioterapiji. U ovih bolesnika, EBUS-TBNA je imao senzitivnost od 76% za detekciju rezidualnih medijastinalnih metastaza i s toga se smatra da ova metoda ima značajno mesto u restajdzingu NSCLC (144).

Ezofagealnim ultrazvukom navođena iglena aspiracija (EUS-FNA) medijastinalnih limfnih čvorova kroz zid jednjaka se izvodi sa neznatnim rizikom od infekcije ili krvarenja i obično je izvode gastroenterolozi. Ova metoda je posebno korisna za evaluaciju medijastinalnih limfnih čvorova pozicija 4L, 5, 7, 8 i 9. Evaluacija i uzorkovanje medijastinalnih limfnih čvorova koji se nalaze anterolateralno od traheje (pozicija 2R, 2L i 4R) je otežana ovom metodom. Utvrđeno je da je za detekciju zahvaćenosti medijastinalnih limfnih čvorova (N2 ili N3), srednja senzitivnost EUS-FNA iznosila 89%, specifičnost 100%, a srednja negativna prediktivna vrednost 86%. Limfni čvorovi dijametra ispod 1cm takođe mogu biti uspešno uzorkovani sa EUS-FNA. Međutim, kao i kod drugih minimalno invazivnih procedura za uzorkovanje medijastinalnih limfnih čvorova, negativni rezultati se moraju potvrditi hirurškim pristupom. U poslednje vreme se ispituje mogućnost kombinovane tehnike EUS/EBUS pri čemu je utvrđeno da pomenuta kombinacija ima srednju senzitivnost od 91%, specifičnost 100%, sa prevalencom karcinoma bronha u ovoj populaciji od 33%. Srednja negativna prediktivna vrednost je iznosila 96% (142, 145).

Medijastinoskopija je hirurška procedura koja se izvodi kako u cilju evaluacije zahvaćenosti medijastinalnih limfnih čvorova kod bolesnika sa dokazanim karcinomom bronha i procene svrsishodnosti hirurške resekcije, tako i kod bolesnika kod kojih prethodno sprovedenim invazivnim procedurama nije postavljena dijagnoza bolesti, a kod kojih je imidžing metodama uočeno postojanje medijastinalne limfadenomegalije određene lokalizacije. Cervikalna medijastinoskopija tzv metoda po Carlensu, podrazumeva hiruršku proceduru kod koje se najpre napravi poprečna incizija na vratu, dužine 3 do 4cm, na 1 do 2cm iznad gornje ivice manubrijuma sternuma. Potom se incizija produži kroz platizmu i uzdužni mišići vrata se razdvoje i ekarterima povuku lateralno sve do pretrahealne fascije. Ispod istmusa tireoideje se pristupa traheji, pa se potom poprečno otvori pretrahealna fascija iznad samog prednjeg zida traheje. Potom se manuelno, vrhom prsta, ulazi u prostor između fascije i prednjeg zida traheje i tzv tupom disekcijom se nastavlja sve do bifurkacije traheje. Nakon digitalne eksploracije medijastinuma, u stvoreni kanal duž prednjeg zida traheje se plasira medijastinoskop. Svaka



dalja disekcija se vrši kroz medijastinoskop. Cervikalnom medijastinoskopijom se mogu identifikovati i biopsirati medijastinalni limfni čvorovi pozicije 1 obostrano, pozicije 2 obostrano, pozicije 3, pozicije 4 obostrano i pozicije 7 (napred). Prednja medijastinostomija tzv metoda po Chamberlainu predstavlja levu paramedijastinalnu medijastinostomiju pri kojoj se vrši incizija u drugom ili trećem međurebarnom prostoru levo uz sam sternum uz resekciju rebarne hrskavice, a kojom se vrši evaluacija subaortnog prostora (pozicija 5). Pristup subaortalnim i paraaortalnim limfnim čvorovima (pozicija 5 i 6) se može postići upotrebom proširene cervikalne medijastinoskopije tzv metode po Ginsbergu koja predstavlja kombinaciju cervikalne medijastinoskopije i medijastinoskopske evaluacije subaortnog prostora. Kod ove metode se medijastinoskop uvodi iznad manubrijuma sternuma, ali se potom direktno ide lateralno do aortnog luka. Neki od autora se utvrdili da kod bolesnika sa primarnim tumorom u levom gornjem režnju, za identifikaciju zahvaćenosti medijastinalnih limfnih čvorova pozicije 5 i 6, standardna medijastinoskopija udružena sa proširenom medijastinoskopijom ima srednju senzitivnost od 71%, pri čemu je negativna prediktivna vrednost iznosila 91% (146,147). Prednja medijastinoskopija je modifikovana metoda prednje medijastinostomije koja se koristi za evaluaciju subaortnog i paraaortnog prostora (pozicija 5 i 6). Kao i sve invazivne procedure i medijastinoskopija ima svoje moguće komplikacije. U velikim serijama stopa mortaliteta iznosi od 0% do 0,08%. Komplikacije se javljaju u do oko 3% slučajeva, ali su težeg stepena u manje od 0,5%. U najčešće komplikacije se ubrajaju krvarenje, pneumotoraks, paraliza levog n. laryngeus rekurensa, povreda jednjaka i traheje kao i infekcija rane (146). Najčešće se u praksi koristi cervikalna medijastinoskopija, te je u velikom broju sprovedenih studija ispitivana njena preciznost u evaluaciji zahvaćenosti medijastinalnih limfnih čvorova. U studijama koje su ispitivale značaj standardne cervikalne medijastinoskopije (kojom nije moguća eksploracija pozicije 7 pozadi) utvrđeno je da je kod karcinoma bronha u cilju evaluacije medijastinalnih limfnih čvorova postignuta srednja senzitivnost od 78%, pri čemu negativna prediktivna vrednost iznosi 91%. Neki od autora su utvrdili da je oko polovine lažno negativnih nalaza (42-57%) uzrokovano medijastinalnim limfnim čvorovima koji nisu dostupni standardnoj medijastinoskopiji. Idealno bi trebalo eksplorisati ukupno pet pozicija (2 desno, 2 levo, 4 desno, 4 levo i 7). Smatra se da je videomedijastinoskopija superiornija od standardne medijastinoskopije, pri čemu je utvrđeno da njena senzitivnost iznosi preko 89%, specifičnost 100%, a lažno pozitivni nalazi nisu utvrđeni. Za razliku od standardne medijastinoskopije, kod

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

---

videomedijastinoskopije, koja je uvedena u kliničku praksu u ranim 90-im godinama prošlog veka, medijastinoskop je povezan sa video kamerom. Na taj način hirurg može usmeriti medijastinoskop, disecirati tkivo koristeći sukciju kauterom i bioptirati limfne čvorove putem video slike što sve zajedno dovodi do preciznije disekcije normalnih i patoloških struktura kao i preciznijeg bioptiranja. Takođe se videomedijastinoskopijom mogu uzorkovati i limfni čvorovi pozicije 7 pozadi (147,148).

Često se u literaturi poredi preciznost CT-a, PET-a i medijastinoskopije u stejdžingu medijastinuma, pri čemu medijastinoskopija ima najveću tačnost i preciznost u odnosu na pomenute neinvazivne dijagnostičke procedure (Tabela 1) (146).

Tabela 1. Tačnost CT-a, PET-a i medijastinoskopije u stejdžingu medijastinuma

|   | CT         | PET         | medijastinoskopija |
|---|------------|-------------|--------------------|
| senzitivnost (%)                          | 51 (20-96) | 74 (40-100) | 78 (40-97)         |
| specifičnost (%)                          | 86 (31-94) | 85 (43-100) | 100 (100)          |
| pozitivna prediktivna vrednost (%)        | 57 (16-96) | 75 (40-100) | 100 (100)          |
| negativna prediktivna vrednost (%)        | 80 (47-96) | 90 (50-100) | 90 (83-97)         |
| prevalenca pozitivnih limfnih čvorova (%) | 28 (7-70)  | 29 (5-93)   | 39 (15-71)         |

Kontraindikacija za izvođenje medijastinoskopije su: velika struma, ekstenzivna kalcifikacija ili aneurizma arterije inoimate i stalna traheostomija nakon laringektomije i zračenja. Postoje još neki faktori, koji iako ne predstavljaju kontraindikaciju, mogu značajno otežati izvođenje medijastinoskopije. To su: ranija stomotomija ili incizija vrata kao i ranija medijastinoskopija koja je povezana sa peritrahealnom fibrozom koja se proteže i u medijastinum. Međutim, utvrđeno je da je remedijastinoskopija u većini slučajeva izvodljiva i bezbedna procedura, koja je razmatrana posebno nakon sprovođenja indukcionne hemioterapije (185).

Videoasistirana torakoskopija (VATS) se koristi za evaluaciju medijastinalnih limfnih čvorova. Izvodi se u opštoj anesteziji i njena ograničenost se ogleda u činjenici da se može

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

---

proceniti samo jedna strana medijastinuma. Pristup desnostranim medijastinalnim limfnim čvorovima je lakši u odnosu na levostrane paratrahealne limfne čvorove. U objavljenim studijama nije prijavljen mortalitet VATS-a za medijastinalni stejdžing, a komplikacije su u proseku bile prisutne u 2% slučajeva (od 0 do 9%). VATS se takođe može koristiti i za evaluaciju T stadijuma. Radiološki suspektan T4 stadijum je izvođenjem VATS-a u 38% (29-50%) slučajeva dokazan kao negativan. Rutinskim izvođenjem VATS-a je u oko 4% (0-5%) nađeno maligno zahvatanje pleure na koje se do tada nije posumnjalo (149,150).

1.2.3. Terapija IIIA (N2) i IIIB (N3) stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha

U lokalno uznapredovale NSCLC spadaju tumori koji su tehnički teško resektabilni bilo zbog njihove lokalizacije, bilo zbog lokalne invazije i tumori koji imaju lošu prognozu ili zbog kontralateralno metastatski zahvaćenih limfnih čvorova (N3 bolest) ili zbog klinički detektovanog zahvatanja više pozicija ipsilateralnih medijastinalnih limfnih čvorova. Smatra se da 5-godišnje preživljavanje bolesnika u stadijumu IIIA - T3N1M0 iznosi 9%, u stadijumu T1-3N2M0 iznosi 13%, dok je za stadijum IIIB - T4N0-2M0 ono 7%, a za T1-4N3M0 svega 3%. Prema ACCP (American College of Chest Physicians) razlikuju se 4 podgrupe IIIA (N2) stadijuma NSCLC (Tabela 2.) (151).

Tabela 2. Podgrupe IIIA(N2) stadijuma NSCLC

| podgrupa | nalaz  |
|----------|--|
| 1        | incidentalna metastaza u limfnom čvoru nađena u definitivnom patohistološkom pregledu                                  |
| 2        | metastaza u jednom medijastinalnom limfnom čvoru (single station) nađena intraoperativno                               |
| 3        | metastaze u medijastinalnim limfnim čvorovima (jednom ili više) utvrđene preoperativno (medijastinoskopski ili PET-om) |
| 4        | bulky višespratna (multi station) neresektabilna N2 bolest   |

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

Stadijum III NSCLC predstavlja heterogenu populaciju s obzirom da se bolest može prezentovati od resektabilnih tumora sa okultnim mikrometastazama u medijastinalnim limfnim čvorovima do neresektabilnih tumora sa velikim metastatski zahvaćenim tzv bulky medijastinalnim limfnim čvorovima. S obzirom da upravo bolesnici sa IIIA (N2) stadijumom NSCLC predstavljaju najveći terapijski izazov, ACCP je dalje predložio uprošćenu ranije navedenu podelu IIIA (N2) stadijuma NSCLC na bolesnike sa:

1. infiltrativnim stadijumom III (N2/N3) - jasno ekstenzivno zahvatanje medijastinuma sa tumorskom infiltracijom medijastinuma obično sa obuhvatanjem velikih struktura (krvnih sudova, traheje) za koje se smatra da invazivni stejdžing medijastinuma nije ni potreban
2. diskretnim klinički jasnim N2 zahvatanjem (CT-om ili CT-PET-om) pri čemu se preoperativnim imidžing metodama uočavaju pojedinačni medijastinalni limfni čvorovi koji su invazivnim procedurama i preoperativno dokazani.
3. okultnim N2 zahvatanjem uprkos adekvatno sprovedenom preoperativnom stejdžingu (zahvaćenost N2 limfnih čvorova je nađena intraoperativno ili postoperativno)

Kod infiltrativnog stadijuma III (N2/N3) NSCLC je standard lečenja hemio i radioterapija. Smatra se da je uprkos različitim dozama i rasporedu aplikacije, radioterapija kao samostalna terapijska opcija za IIIA I IIIB stadijum dovela do lošeg 5-godišnjeg preživljavanja (5 do 10%) sa tradicionalnim dozama i frakcionisanom aplikacijom (1,8 do 2 Gy po frakciji dnevno do 60-70 Gy unutar 6-7 nedelja). Iako bolesnici sa neresektabilnim, bulky, lokalno uznapredovalim IIIA stadijumom NSCLC postižu simptomatsko poboljšanje upotrebom radioterapije, ishod ovakvog lečenja je loš, što je često uzrokovano pojavom udaljenih ekstratorakalnih metastaza. Razvojem efikasnijih hemioterapijskih protokola baziranih na platini, istraživači su pokušali da poboljšaju preživljavanje smanjenjem udaljenog relapsa kombinovanjem hemioterapije sa radioterapijom. Hemioterapija se kombinovala sa radioterapijom na više načina: hemioterapija koja je sekvencijalno praćena radioterapijom, konkurentna hemioradioterapija, indukciona hemioterapija praćena konkurentnom hemioradioterapijom ili konkurentna hemioradioterapija praćena konsolidacionom hemioterapijom. Studije koje su koristile hemioterapijske protokole bazirane na platini u kombinaciji sa radioterapijom su utvrdile dobru stopu odgovora tumora i poboljšanje u preživljavanju (152,153). Glavni cilj u lečenju bolesnika sa III stadijumom NSCLC jeste eradikacija vidljive intratorakalne bolesti i redukcija sistemskih ekstratorakalnih metastaza.

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

Lokalna kontrola se može postići radioterapijom pri čemu veće doze generalno dovode do bolje kontrole, ali i veće toksičnosti koja ograničava upotrebu ovih visokih doza radioterapije. Sistemska hemioterapija ima dva cilja. Jedan je da kao radiosenzitizer poveća terapijski efekat radioterapije, a drugi je da kao citotoksični agens spreči nastanak udaljenih metastaza. Mnoge studije su poredile hemioterapiju koja je data konkurentno sa radioterapijom u odnosu na hemioterapiju koja je data sa radioterapijom sekvencijalno. Svaka od ovih studija je pokazala benefit za bolesnike koji su lečeni konkurentnom hemioradioterapijom u odnosu na one lečene sekvencijalno. Lokoregionalna kontrola bolesti je poboljšana upotrebom konkurentne hemioradioterapije, ali ne postoji razlika u odnosu na stopu udaljenih metastaza (154,155). Sekvencijalna hemioterapija praćena radioterapijom može se bode od koristi kod bolesnika koji zahtevaju veliko zračno polje ili koji imaju značajno smanjen performans status. Još uvek nije utvrđena optimalna kombinacija citostatika, iako su najviše ispitivani pemetreksed, taksani i inhibitori EGFR. Optimalna doza radioterapije za konkurentno lečene bolesnike je obično 60 do 70 Gy. U novije vreme, upotreba trodimenzionalne i četvorodimenzionalne konformalne tehnike su smanjili prenošenje zračenja na pluća, kičmenu moždinu i jednjak (198). Različiti eksperimentalni protokoli su ispitivali i upotrebu hiperfrakcionisane radioterapije ili IMRT u cilju optimalizovanja doze zračenja (156). Iako se sa sprovođenjem konkurentne hemioradioterapije poboljšala lokalna kontrola bolesti i produžilo preživljavanje, stopa udaljenih metastaza je i dalje ostala visoka. U cilju smanjenja incidence ekstratorakalnih metastaza, sprovedena su ispitivanja u kojima je hemioterapija data u punoj dozi pre konkurentne hemioradioterapije (indukciona) ili nakon konkurentne hemioradioterapije (konsolidaciona) (157). Značaj konsolidacione hemioterapije je i danas nejasan u potpunosti. Sprovedene studije II faze koje su uključile docetaxel ili cisplatin i etopozid nakon definitivne hemioradioterapije su utvrdile dobre rezultate (158-160). Konkurentna hemioradioterapije ima nekoliko nedostataka kao što je poteškoća u održavanju pune doze hemioterapije potrebne za lečenje sistemske bolesti, s obzirom da neki od citostatika, poput gemcitabina, docetaksela i paklitaksela zahtevaju redukciju doze kada se daju konkurentno sa radioterapijom. Takođe, konkurentna hemioradioterapija je povećala pojavu lokalnih neželjenih efekata kao što su ezofagitis i pneumonitis. Iako je konkurentna superiorna u odnosu na sekvencijalnu hemioradioterapiju, preživljavanje za bolesnike sa III stadijumom NSCLC je i dalje loše. Novi biološki agensi su moguć teorijski izbor bilo u kombinaciji sa konkurentnom hemioradioterapijom, kao potencijalni

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

radiosenzitizeri, bilo u sklopu konsolidacione terapije. Za utvrđivanje njihove uloge u lečenju neresektabilnog III stadijuma NSCLC, neophodno je sprovođenje novih kliničkih studija.

Drugu terapijski grupu čine bolesnici sa diskretnim zahvatanjem medijastinalnih limfnih čvorova odnosno sa klinički jasnim N2 zahvatanjem koje je utvrđeno preoperativnim imidžing metodama. Smatra se da bolesnici kod kojih se sumnja da postoji zahvatanje N2 medijastinalnih limfnih čvorova, moraju proći kroz adekvatan preoperativni stejdžing. Ova evaluacija treba da obuhvati kako ispitivanje postojanja udaljenih metastaza tako i invazivno ispitivanje medijastinuma. Sprovedeno je nekoliko kontrolisanih randomizovanih studija koje su poredile ishod grupe bolesnika koja je bila inicijalno operisana u odnosu na grupu bolesnika koja je najpre lečena preoperativnom terapijom (indukcionom) pa potom operisana. Neke od sprovedenih studija su dokazale stalan trend boljeg 2-godišnjeg i 5-godišnjeg preživljavanja nakon sprovođenja indukcione terapije u odnosu na bolesnike koji su inicijalno operisani (161,162). Međutim, većina studija je uključila relativno mali broj ispitanika i razlike među grupama nisu bile statistički značajne. Na osnovu sprovedenih meta analiza, utvrđeno je da je primarna hirurška resekcija za preoperativno dokazan N2 IIIA stadijum NSCLC inferiorna u poređenju sa indukcijom terapijom (163). Nekoliko sprovedenih kontrolisanih randomizovanih studija je procenjivalo ulogu operativnog lečenja nakon indukcione terapije u poređenju sa nehirurškim terapijskim strategijama koje su imale kurativnu nameru (114,116). Uključeni bolesnici su lečeni različitim kombinacijama i različitim dozama hemioterapije bazirane na cisplatinu kao i različitim dozama i načinima sprovođenja radioterapije. Rezultati ovih studija su ukazali da je ishod bolesnika lečenih indukcijom terapijom koja je potom praćena operativnim lečenjem sličan ishodu bolesnika lečenih samo hemioradioterapijom. Ipak, rezultati jedne od studija su ukazali na bolje preživljavanje do progresije bolesti u grupi bolesnika lečenih indukcijom terapijom i hirurškom resekcijom. Takođe je utvrđena i statistički značajna razlika u boljoj lokalnoj kontroli bolesti u grupi bolesnika kod kojih je sprovedena hirurška resekcija nakon indukcione terapije, ali bez većih razlika u broju udaljenih metastaza (164). U literaturi se često postavlja pitanje koje grupe bolesnika mogu imati benefit od hirurške resekcije nakon sprovedene indukcione terapije. Predloženo je više pozitivnih prognostičkih faktora, ali nijedan od njih do sada nije potvrđen u kontrolisanoj randomizovanoj studiji. Neki od njih su: neuvećani, ne-bulky zahvaćeni N2 medijastinalni limfni čvorovi, zahvaćenost jedne pozicije medijastinalnih limfnih čvorova (single station), postignut odgovor na sprovedenu indukcijom terapiju

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

(smanjenje medijastinalnih limfnih čvorova, smanjenje tumora, smanjene u preuzimanju FDG na PET-u), bolesnici kod kojih nije neophodna pneumonektomija odnosno kod kojih je kao stepen resekcije dovoljna lobektomija i dr. Predloženi su i negativni prognostički faktori za hiruršku resekciju nakon sprovedene indukciono terapije: potreba za pneumonektomijom, izostanak smanjenja medijastinalnih limfnih čvorova ili tumora i izostanak odgovora na kontrolnom CT-u ili PET-u. Smatra se da ukoliko dođe do progresije bolesti u vidu pojave udaljenih metastaza ili ukoliko ne postoji mogućnost da se postigne R0 hirurška resekcija, hirurška resekcija nije opravdana. Isto važi i za bolesnike kod kojih komorbiditeti mogu značajno povećati operativni mortalitet (133,165). Odluku za lečenje bolesnika sa diskretnim nodanim uvećanjem treba da donesu članovi multidisciplinarnog tima sastavljenog od grudnog hirurga, onkologa i radiologa.

U grupu bolesnika sa okultnim zahvatanjem N2 medijastinalnih limfnih čvorova uprkos adekvatno sprovedenom preoperativnom stejdžingu spadaju oni kod kojih je zahvaćenost medijastinalnih limfnih čvorova utvrđena intraoperativno, a isključuju se bolesnici kod kojih je nodalna zahvaćenost klinički verifikovana preoperativno CT-om ili PET-om. Utvrđeno je da oko 25% bolesnika sa negativnim zahvatanjem medijastinuma po nalazu CT-a ili PET-a, ali sa prisutnim centralnim tumorom ili sa N1 zahvaćenošću, ipak ima zahvatanje N2 limfnih čvorova. Upravo iz tog razloga, invazivni stejdžing medijastinuma je neophodan. U literaturi se napominje značaj postojanja određenih kategorija unutar ove grupe bolesnika. Ove kategorije su: "ignorisani" N2 medijastinalni limfni čvorovi (uvećani ili PET-om pozitivni limfni čvorovi, ali bez uzimanja biopsija), "potcenjeni" N2 medijastinalni limfni čvorovi (gde je prisutan visok rizik od lažno negativnog nalaza CT-a ili PET-a, ali bez uzimanja biopsija) i "zaista neposumnjani" N2 medijastinalni limfni čvorovi (otkriveni na samoj operaciji uprkos adekvatno sprovedenom invazivnom stejdžingu medijastinuma preoperativno) (165). Pozitivni N2 limfni čvorovi se mogu otkriti intraoperativno ili postoperativno. Novije analize ukazuju na činjenicu da se bolesnici kod kojih postoje "zaista neposumnjani" N2 medijastinalni limfni čvorovi nalaze u oko 10% hirurških bolesnika (od 5 do 16%) (166). Mnoge studije predlažu određene prognostičke faktore koji mogu napraviti razliku u bolesnicima sa dobrim i lošim ishodom. Tako se kao markeri bolje prognoze navode cN0/N1, zahvaćenost jedne pozicije medijastinalnog limfnog čvora (single station) i T1/2 tumori kod kojih je ostvareno 5-godišnje preživljavanje od 25 do 30% (165). Sa druge strane, kao negativni prognostički faktori navode se CT pregledom utvrđeni cN2, zahvaćenost više pozicija medijastinalnih limfnih čvorova (multi station), T3 tumori ili

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

zahvaćenost subkarinalnih limfnih čvorova sa ostvarenim 5-godišnjim preživljavanjem od oko 15%. Faktori za koje se pretpostavlja da imaju malo prognostičkog značaja su histološki tip, stepen resekcije (lobektomija ili pneumonektomija), lokalizacija tumora (gornji ili donji režanj) kao i prisustvo zahvaćenih N1 limfnih čvorova (skip metastaze). Iako navedeni faktori imaju određenu prognostičku vrednost, oni još uvek imaju ograničenu upotrebu u selekciji bolesnika za hirurško lečenje. Smatra se da ukoliko se utvrdi N2 zahvaćenost za vreme hirurške resekcije, a svi zahvaćeni limfni čvorovi i primarni tumor su tehnički resektabilni, hirurg treba da nastavi sa planiranom hirurškom resekcijom uz medijastinalnu limfadenektomiju. Ako kompletna resekcija nije moguća, treba odustati od planirane hirurške resekcije s obzirom da u ovom slučaju 5-godišnje preživljavanje iznosi manje od 5% (165). Intraoperativno zbrinjavanje medijastinuma može uključiti kompletnu disekciju medijastinalnih limfnih čvorova (MLND), sistematsku disekciju limfnih čvorova ili selektivnu disekciju limfnih čvorova. MLND podrazumeva ukljanjanje svih limfnih čvorova, ostavljajući iza sebe samo traheju, frenični nerv, aortu i gornju šuplju venu. Sistematska disekcija limfnih čvorova podrazumeva da se pleura koja pre pokriva svaku ipsilateralnu poziciju limfnog čvora otvara i eksploriše, a potom se resekira svo masno i limfno tkivo svih tipičnih pozicija. Sam hirurg vrši selekciju tipičnih limfnih pozicija. Selektivna limfadenektomija uključuje disekciju samo određenih medijastinalnih limfnih čvorova za koje se pretpostavlja da su zahvaćeni. Neki autori preporučuju i sistematsku disekciju za lobus specifičnog limfnog čvora koja se sastoji od kompletne resekcije onih regija limfnih čvorova koje su najčešće zahvaćene tumorom u određenom lobusu (167). Postojeće smernice preporučuju da se za vreme resekcije uradi sistematska disekcija limfnih čvorova, kompletna MLND ili lobus-specifična MLND. Ove preporuke se zasnivaju na činjenici da je tačnost stejdžinga bolja sa MLND ili sistematskom disekcijom u odnosu na selektivnu limfadenektomiju, ali sa malom razlikom između MLND i sistematske disekcije (164,165,167). Sprovedene kontrolisane randomizovane studije koje su procenjivale terapijsku ulogu MLND još uvek nisu utvrdile njegov benefit u preživljavanju.

U literaturi se najčešće spominje nekoliko kontrolisanih randomizovanih studija koje su se ispitivale efikasnost adjuvantne hemioterapije, pre svega postoperativne hemioterapije bazirane na cispladini, kod bolesnika sa III stadijumom NSCLC (109,168-171). Na osnovu njihovih rezultata, ustanovljen je trend boljeg preživljavanja bolesnika sa adjuvantnom hemioterapijom, ali ovo često nije bilo statistički značajno. Nije iznenađujuća činjenica da



adjuvantna hemioterapija, koja je i dizajnirana da bi sprečila pojavu udaljenih metastaza, ima veće efekte u III stadijumu u poređenju sa I i II stadijumom NSCLC. Ako se uzme sve u obzir, studije i meta analize ukazuju na apsolutni benefit u 5-godišnjem preživljavanju od oko 5%. Međutim, nijedna kontrolisana randomizovana studija nije ukazala koji hemioterapijski protokol je optimalan, koliko je potrebno ciklusa dati ili kada treba započeti sa sprovođenjem adjuvantne hemioterapije. Novije studije koriste hemioterapiju baziranu na cispladini zajedno sa još jednim agensom ukupno u 3 do 4 ciklusa. Preporuka je da se sa hemioterapijom započne unutar 8, najviše 12 nedelja od hirurške resekcije. Neke od studija su uključile samo adjuvantnu hemioterapiju, a druge su uključile i adjuvantnu radioterapiju (obično sekvencijalnu sa hemioterapijom). Meta analiza velikih studija je ukazala da je benefit adjuvantne hemioterapije sličan bilo da se ona daje sa ili bez adjuvantne radioterapije (109). Na osnovu ovih podataka, u literaturi se preporučuje davanje adjuvantne hemioterapije bolesnicima sa kompletno reseciranim NSCLC kod kojih je incidentalno otkriven III stadijum bolesti, osim ako postoji sumnja da je rizik od nastanka hemioterapijom uzrokovanih komplikacija neobično visok, pre svega u odnosu opšteg stanja bolesnika i u odnosu na komorbiditete (165). Za sada postoje ograničeni i oprečni podaci o ulozi adjuvantne radioterapije u reseciranih bolesnika u III(N2) stadijumu NSCLC (172,173). Iako izgleda da adjuvantna radioterapija može imati benefit kod nekih bolesnika, njeno sprovođenje se ne preporučuje za neselektirane bolesnike, nego je treba razmotiri u selektiranih bolesnika kod kojih postoji rizik od lokalnog relapsa. Iz tog razloga, veći značaj postoperativne terapije treba dati hemioterapiji koja ima dokazan benefit u preživljavanju. Ukoliko je potrebno sprovesti i adjuvantnu radioterapiju, treba je dati sekvencijalno u odnosu na hemioterapiju (165).

## **2. CILJ I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**

Cilj istraživanja je da se utvrdi da li postoje prognostički značajni faktori za rezultat lečenja medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha.

Hipoteze koje ova doktorska disertacija ima za cilj da evaluiru su:

1. ECOG performans status 0 i 1 kod bolesnika sa medijastinoskopski dokazanim N2 i N3 stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha je povezan sa boljim preživljavanjem u odnosu na bolesnike sa višim ECOG performans statusom.
2. Pridružena hronična opstruktivna bolest pluća je negativni prognostički faktor za dužinu preživljavanja bolesnika sa N2 i N3 stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha.
3. Srčana oboljenja sa simptomatologijom NYHA II i III klase su negativni prognostički faktor za dužinu preživljavanja bolesnika sa N2 i N3 stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha.
4. Skvamozni karcinom u N2 i N3 stadijumu je povoljan prognostički faktor u odnosu na adenokarcinom i makrocelularni karcinom.
5. T stadijum 3 i 4 je negativni prognostički faktor za dužinu preživljavanja kod bolesnika sa N2 i N3 stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha.
6. Veći broj zahvaćenih limfnih čvorova je negativan prognostički faktor za dužinu preživljavanja bolesnika sa N2 i N3 stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha.
7. Bolesnici sa N2 i N3 stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha lečeni hemioradioterapijom imaju bolju stopu odgovora na primenjenu terapiju u odnosu na bolesnike lečene samo hemioterapijom.

### **3. MATERIJAL I METODE**

#### 3.1. Metode rada, konstrukcija i način izbora uzorka

Studija je bila nerandomizovana, delom retrospektivnog, a delom prospektivnog karaktera. U studiju je uključeno 60 bolesnika lečenih u Institutu za plućne bolesti Vojvodine tokom 2006., 2007. i 2008. godine. Kod svih uključenih bolesnika medijastinoskopijom je dokazana propagacija nemikrocelularnog karcinoma u medijastinalne limfne čvorove.

U radu su analizirani:

- demografski podaci (pol i starost)
- klinički status (performans status)
- pridruženo plućno oboljenje (hronična opstruktivna bolest pluća) i pridružena srčana oboljenja koja mogu dovesti do srčane slabosti (ishemijska bolest srca, kardiomiopatije, stečene srčane mane, oboljenja perikarda, miokarditis)
- histološki tip karcinoma bronha
- stadijum bolesti prema T faktoru
- lokalizacija zahvaćenih limfnih čvorova i ukupan broj zahvaćenih lokalizacija
- vrsta primenjenog lečenja (u IIIA(N2) stadijumu NSCLC: indukciona hemioterapija ili indukciona hemioradioterapija, nakon toga restejdžing i eventualna hirurška terapija, a nakon operacije u zavisnosti od definitivnog TNM stadijuma bolesti u nekim slučajevima i adjuvantna hemioterapija i/ili radioterapija; u IIIB(N3) stadijumu bolesti: definitivna hemioterapija i radioterapija)
- rezultat lečenja (odgovor na terapiju i preživljavanje)

U radu su korištene standardne klasifikacije i metode:

- performans status po ECOG skali (prilog 8)
- histološki tip karcinoma bronha po klasifikaciji karcinoma bronha prihvaćenoj od WHO 2004. godine: Travis DW, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, World Health Organization Classification of Tumors Pathology and Genetics. IARC Press, Lyon; 2004: 9-11.

***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

- TNM stadijum bolesti po TNM klasifikaciji: Mountain F.C. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111: 1710-1717. (prilog 2)
- broj i lokalizacija zahvaćenih medijastinalnih limfnih čvorova po ATS / North American LCSG modifikaciji Naruke sheme: Mountain CF, Dresler MC. Regional lymph node classification for Lung Cancer Staging. Chest 1997; 111: 1718-1723. (prilog 7)
- odgovor na primenjenu terapiju: kompletan odgovor (CR), parcijalni odgovor (PR), stabilna bolest (SD) i progresija bolesti (PD): Therasse P, Arbuck GS, Eisenhauer AE, Wanders J, Kaplan SR, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom TA, Christian CR, Gwyther GS. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. Journal of the National Cancer Institute 2000; 92 (3): 205-216. (prilog 9).
- Preživljavanje : Kaplan-Meier model

Svi podaci su korišteni iz dokumentacije Instituta za plućne bolesti Vojvodine (IPBV), iz bolničke dokumentacije, iz kartona Onkološke komisije i izveštaja Dnevne bolnice IPBV. Od dokumentacije su korištene istorije bolesti sa anamnestičkim podacima i podacima o kliničkom statusu bolesnika, analizirani su bronhološki izveštaji, radiološki izveštaji sa opisom kompjuterizovane tomografije grudnog koša i abdomena sa ili bez kontrasta, ultrazvučni pregledi abdomena, izveštaji Centra za kliničku biohemiju sa analizom biohemijskih parametara, krvne slike i koagulacionog statusa, izveštaji patofiziologa sa nalazima plućne funkcije i gasne analize, ehokardiografski i kardiološki pregled, operativne liste, dok su sve histološke i citološke analize uzetih materijala pregledane u Centru za patologiju IPBV. Nakon standardne preoperativne pripreme, kod svih bolesnika je medijastinoskopija urađena na Klinici za grudnu hirurgiju IPBV, pri čemu su uzete biopsije limfnih čvorova sa tipičnih pozicija. Hemioterapija je aplikovana u Dnevnoj bolnici IPBV za bolesnike sa područja fonda Južno Bačkog okruga, a drugim bolesnicima je hemioterapija aplikovana u onkološkim dispanzerima i pulmološkim odeljenjima regionalnih zdravstvenih ustanova, tako da su podaci o sprovedenom lečenju dobijeni iz izveštaja o sprovedenoj hemioterapiji ili iz onkoloških kartona. Podaci o sprovedenoj radioterapiji su dobijeni iz istorija bolesti, ukoliko je bolesnik bio hospitalizovan ili iz izveštaja o sprovedenom zračenju nadležne ustanove ili iz onkološkog kartona. Kontrola bolesnika i odgovor na terapiju je procenjivan tokom rehospitalizacije u IPBV ili na pregledu na Onkološkoj komisiji IPBV nakon

## ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

drugog ili četvrtog ciklusa hemioterapije odnosno mesec dana nakon sprovedene kompletne radioterapije grudnog koša. Operativno lečenje nakon restejdžinga bolesti je sprovedeno na Klinici za grudnu hirurgiju IPBV. Podaci o datumu smrti su dobiveni iz baze podataka IPBV i iz evidencije MUP-a Srbije.

Bolesnici koji su uključeni u studiju su lečeni na standardan način po kliničkim protokolima usvojenim u IPBV. Bolesnici u stadijumu IIIA nakon primenjene indukciono hemioterapije ili hemioradioterapije su uključeni u restejdžing radi procene kliničkog odgovora na primenjeno onkološko lečenje. Kod bolesnika sa kompletnim ili parcijalnim odgovorom ili selektivno kod bolesnika sa stabilnom bolešću je primenjeno hirurško lečenje. Kod bolesnika u IIIB stadijumu je primenjena hemioterapija i radioterapija. U daljem toku lečenja primenjeno je palijativno lečenje kod pojave sistemskog ili lokalnog relapsa bolesti. Kod selektiranih bolesnika nakon završenog konzervativnog ili hirurškog lečenja, kod pojave sistemskog ili lokalnog relapsa bolesti, je primenjena hemioterapija druge linije.

U ispitivanju je kod određenog broja bolesnika sprovedena indukciona hemioradioterapija sekvencijalnog tipa koja podrazumeva aplikaciju najpre hemioterapije prema nekom od protokola koji su standardni u IPBV, a potom je sprovedeno perkutano zračenje grudnog koša prema standardnom režimu IOV. Kod ostalih bolesnika je primenjena hemioterapija i radioterapija grudnog koša kao definitivno lečenje takođe prema standardima IPBV i IOV.

U IPBV se od 2004. godine svim bolesnicima radi medijastinoskopija pre definitivne odluke o hirurškom lečenju dokazanog nemikrocelularnog karcinoma bronha. Medijastinoskopija se kao stejdžing procedura radi bolesnicima sa potencijalno resektabilnim tumorom i u opštem stanju koje dozvoljava hirurško lečenje.

Medijastinoskopija se radi i bolesnicima koji imaju nedokazan tumor u plućima. Ukoliko nakon pregleda sputuma, bronhoskopije i transtorakalne punkcije nije dobijena citološka ili patohistološka dijagnoza bolesti, a na CT pregledu grudnog koša postoji uvećanje medijastinalnih limfnih čvorova, medijastinoskopija se radi kao uobičajena dijagnostička procedura. U ovoj grupi bolesnika lokalni status tumora ne determiniše odluku o izvođenju medijastinoskopije, kao ni performans status.

## ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

Svi bolesnici uključeni u studiju morali su ispunjavati sve kriterijume za uključenje, a nisu smeli imati ni jedan kriterijum za isključenje.

Kriterijumi za uključenje u studiju su:

- bolesnici kojima je medijastinoskopijom dokazana propagacija nemikrocelularnog karcinoma u medijastinalne limfne čvorove
- bolesnici kod kojih je klinički performans status procenjen kao ECOG 0, 1 i 2
- bolesnici koji su potpisali pristanak za ulazak u istraživanje

Kriterijumi za isključenje su:

- bolesnici koji imaju metastatski nemikrocelularni karcinom u stadijumu M1, a medijastinoskopija je urađena radi histološke verifikacije bolesti
- bolesnici sa medijastinoskopski dokazanim mikrocelularnim karcinomom kod kojih prethodno sprovedene dijagnostičke procedure nisu utvrdile tip karcinoma
- bolesnici kod kojih je klinički performans status procenjen kao ECOG 3 i 4
- bolesnici sa komorbiditetom koji kontraindikuje opštu anesteziju
- bolesnici koji odbijaju saradnju u procesu lečenja

### 3.2. Osnovne statističke metode obrade podataka

Za statističku obradu podataka korišteni su Excel i statistički paket Statistica 12 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA), univerzitetska licenca za Univerzitet u Novom Sadu.

Prilikom statističke obrade podataka, računane su deskriptivne statistike: prosečna vrednost, medijana, standardna devijacija, minimum, maksimum, intervali poverenja, procenti. Podaci su predstavljeni tabelarno i grafički pomoću stubičastih dijagrama i Kaplan Majerovih kriva. U statističkoj analizi korišćen je t test, Men Vitnjev test, hi kvadrat test. Takođe je sprovedena analiza preživljavanja, a za testiranje univarijantnih modela korišten je log rang test. Za multivarijantnu analizu formiran je Koksov proporcionalni hazard model. Kao mere relativnog rizika računati su hazard odnosi (količnik trenutnih stopa incidencije preživljavanja) i odgovarajući intervali poverenja. Razlike za koje je p vrednost bila manja od 0,05 uzete su kao statistički značajne.

#### 4. REZULTATI

##### 4.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

Ukupno je u ispitivanje uključeno 60 ispitanika, i pri tome je većina ispitanika bila muškog pola 47 (78,3%), dok je žena bilo 13 (21,7%). Odnos između broja muškaraca i žena iznosio je 3,6:1 u korist muškaraca (Tabela 3).

Tabela 3. Distribucija ispitanika u odnosu na pol

| pol      | N2     | N3     | ukupno |
|----------|--------|--------|--------|
| muškarci | 31     | 16     | 47     |
|          | 79,49% | 76,19% | 78,33% |
| žene     | 8      | 5      | 13     |
|          | 20,51% | 23,81% | 21,67% |
| ukupno   | 39     | 21     | 60     |

U odnosu na starosnu dob, ispitanici su podeljeni u 4 kategorije. Najveći broj ispitanika je bio u starosnoj kategoriji od 56 do 65 godina, njih 22 (36,7%), nešto manje u kategoriji od 46 do 55 godina, njih 20 (33,3%), u kategoriji od 66 do 75 godina je bilo 14 (23,3%) ispitanika, dok je svega 4 (6,7%) ispitanika bilo u kategoriji od 35 do 45 godina. Prosečna starosna dob svih ispitanika je bila 58,2 ±9,2 godina (od 35 godina do 75 godina) (Tabela 4).

Tabela 4. Distribucija ispitanika u odnosu na starosnu dob

| godine grupe | N2     | N3     | ukupno |
|--------------|--------|--------|--------|
| 35-45        | 3      | 1      | 4      |
|              | 75,00% | 25,00% | 6,67   |
| 46-55        | 12     | 8      | 20     |
|              | 60,00% | 40,00% | 33,33  |
| 56-65        | 16     | 6      | 22     |
|              | 72,73% | 27,27% | 36,67  |
| 66-75        | 8      | 6      | 14     |
|              | 57,14% | 42,86% | 23,33  |
| ukupno       | 39     | 21     | 60     |

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

---

Prosečna starost ispitanika muškog pola je bila 58,4 ±9,7 godine. Najviše bolesnika muškog pola, njih 16 (34%), je bilo u starosnoj grupi 55-65 godina. Prosečna starost ispitanika ženskog pola je bila 57,6 ±7,4 godine. Najviše bolesnika ženskog pola, po 6 (46,15%), je bilo podjednako zastupljeno u dve grupe: u starosnoj grupi 46-55 godina i od 56-65 godina (Tabela 5).

Tabela 5. Distribucija ispitanika u odnosu na starosnu dob i pol

| godine grupe | muškarci | žene   | ukupno |
|--------------|----------|--------|--------|
| 35-45        | 4        | 0      | 4      |
|              | 8,51%    | 0,00%  |        |
| 46-55        | 14       | 6      | 20     |
|              | 29,79%   | 46,15% |        |
| 56-65        | 16       | 6      | 22     |
|              | 34,04%   | 46,15% |        |
| 66-75        | 13       | 1      | 14     |
|              | 27,66%   | 7,69%  |        |
| ukupno       | 47       | 13     | 60     |

U tabeli 6 je prikazan performans status (ECOG), koji je kod 7 (11,7%) ispitanika bio ECOG 0, kod 51 (85%) ispitanika ECOG 1, a kod svega 2 (3,3%) ispitanika je bio ECOG 2.

Tabela 6. Distribucija ispitanika u odnosu na performans status (ECOG)

| ECOG   | N2     | N3     | ukupno |
|--------|--------|--------|--------|
| 0      | 5      | 2      | 7      |
|        | 12,82% | 9,52%  | 11,67% |
| 1      | 34     | 17     | 51     |
|        | 87,18% | 80,96% | 85,00% |
| 2      | 0      | 2      | 2      |
|        | 0,00%  | 9,52%  | 3,33%  |
| ukupno | 39     | 21     | 60     |

U odnosu na histološki tip NSCLC, najčešće je bio zastupljen adenokarcinom, kod 33 (55%) ispitanika, potom skvamozni karcinom, kod 23 (38,4%), pa makrocelularni karcinom kod 2 (3,3%) ispitanika i pleomorfni karcinom kod 2 (3,3%) ispitanika (Tabela 7).



**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

---

Tabela 7. Distribucija ispitanika u odnosu na histološki tip NSCLC

| histološki tip          | N2     | N3     | ukupno |
|-------------------------|--------|--------|--------|
| adenokarcinom           | 22     | 11     | 33     |
|                         | 56,41% | 52,38% | 55,00% |
| skvamozni karcinom      | 14     | 9      | 23     |
|                         | 35,90% | 42,86% | 38,34% |
| makrocelularni karcinom | 2      | 0      | 2      |
|                         | 5,13%  | 0,00%  | 3,33%  |
| pleomorfni karcinom     | 1      | 1      | 2      |
|                         | 2,56%  | 4,76%  | 3,33%  |
| ukupno                  | 39     | 21     | 60     |

U tabeli 8 je prikazana zastupljenost hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) kod ispitanika, pri čemu se uočava da većina ispitanika nije imala pridruženu HOBP, njih 41 (68,3%), dok je 19 (31,7%) ispitanika imalo HOBP.

Tabela 8. Distribucija ispitanika u odnosu na pridruženu HOBP

| HOBP   | N2     | N3     | ukupno |
|--------|--------|--------|--------|
| ne     | 22     | 19     | 41     |
|        | 56,41% | 90,48% | 68,33% |
| da     | 17     | 2      | 19     |
|        | 43,59% | 9,52%  | 31,67% |
| ukupno | 39     | 21     | 60     |

Analizom distribucije stepena težine HOBP-a prema klasifikaciji GOLD-u, (prilog 11), zapaža se da je većina ispitanika imala HOBP stadijuma I, njih 14 (73,7%), potom stadijuma II, njih (21%), a samo 1 (5,3%) ispitanik je imao HOBP stadijuma III (Tabela 9).

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

---

Tabela 9. Distribucija ispitanika u odnosu na težinu HOBP-a po GOLD-u

| stepen težine HOBP<br>po GOLD-u | N2     | N3     | ukupno |
|---------------------------------|--------|--------|--------|
| I                               | 13     | 1      | 14     |
|                                 | 76.47% | 50.00% | 73.68% |
| II                              | 3      | 1      | 4      |
|                                 | 17.64% | 50.00% | 21.06% |
| III                             | 1      | 0      | 1      |
|                                 | 56.88% | 0,00%  | 5.26%  |
| ukupno                          | 17     | 2      | 19     |

Tabela 10. prikazuje distribuciju ispitanika u odnosu na pridruženu kardiovaskularnu bolest sa simptomatologijom koja je stepenovana u odnosu na NYHA klasifikaciju (prilog 10). Uočava se da je kardiovaskularni komorbiditet sa NYHA simptomatologijom bio prisutan kod 12 (20%) ispitanika, dok njih 48 (80%) nije imalo simptomatologiju kardiovaskularne bolesti klasifikovanu prema NYHA.

Tabela 10. Distribucija ispitanika u odnosu na pridruženo kardiovaskularno oboljenje sa NYHA simptomatologijom

| NYHA<br>simptomatologija | N2     | N3     | ukupno |
|--------------------------|--------|--------|--------|
| ne                       | 31     | 17     | 48     |
|                          | 79,49% | 80,95% | 80,00% |
| da                       | 8      | 4      | 12     |
|                          | 20,51% | 19,05% | 20,00% |
| ukupno                   | 39     | 21     | 60     |

U tabeli 11 je prikazana distribucija pridruženog kardiovaskularnog oboljenja sa NYHA simptomatologijom, pri čemu je kod 10 (83,3%) ispitanika bilo prisutno kardiovaskularno oboljenje sa NYHA klasom I, a kod 2 (16,7 %) ispitanika sa NYHA klasom II. U osnovi simptomatologije kardiovaskularne bolesti je kod 8 ispitanika bila hipertenzivna kardiomiopatija, kod 3 ispitanika ishemijska kardiomiopatija, a kod 1 ispitanika valvularna kardiomiopatija.

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

---

Tabela 11. Distribucija ispitanika u odnosu na pridruženo kardiovaskularno oboljenje sa simptomatologijom prema NYHA klasifikaciji

| NYHA   | N2      | N3     | ukupno |
|--------|---------|--------|--------|
| I      | 8       | 2      | 10     |
|        | 100,00% | 50,00% | 83,33% |
| II     | 0       | 2      | 2      |
|        | 0%      | 50,00% | 16,67% |
| ukupno | 8       | 4      | 12     |

U odnosu na lokalizaciju primarnog tumora, uočava se da je primarni tumor bio najčešće lokalizovan u desnom gornjem režnju, kod 31 (51,7%) ispitanika, potom u levom gornjem režnju, kod 13 (21,7%) ispitanika, u desnom donjem režnju kod 11 (18,3%) ispitanika, u srednjem režnju kod 3 (5%) ispitanika, dok je u svega 2 (3,3%) ispitanika primarni tumor bio lokalizovan u levom donjem režnju (Tabela 12).

Tabela 12. Distribucija ispitanika u odnosu na lokalizaciju plućnog režnja u kome se nalazi primarni tumor

| lokazacija tumora   | N2     | N3     | ukupno |
|---------------------|--------|--------|--------|
| desni gornji režanj | 22     | 9      | 31     |
|                     | 56,41% | 42,86% | 51,67% |
| srednji režanj      | 1      | 2      | 3      |
|                     | 2,56%  | 9,52%  | 5,00%  |
| desni donji režanj  | 7      | 4      | 11     |
|                     | 17,95% | 19,05% | 18,33% |
| levi gornji režanj  | 8      | 5      | 13     |
|                     | 20,51% | 23,81% | 21,67% |
| levi donji režanj   | 1      | 1      | 2      |
|                     | 2,56%  | 4,76%  | 3,33%  |
| ukupno              | 39     | 21     | 60     |

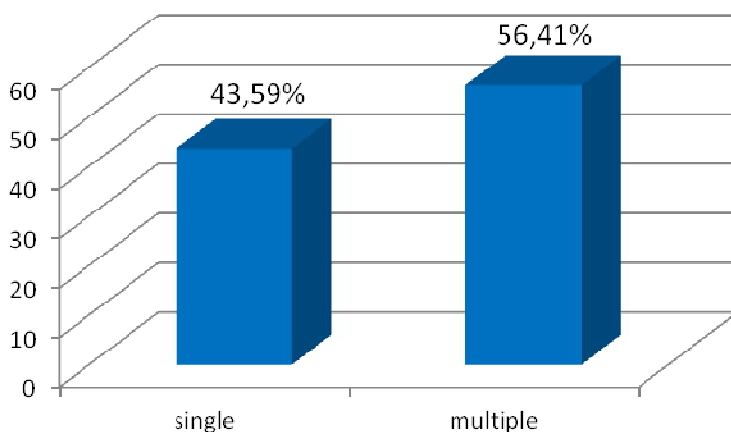
**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha**

U tabeli 13 je prikazana distribucija ispitanika u odnosu na T faktor. Zapaža se da je T1 bio prisutan kod 7 (11,7%) ispitanika, T2 kod 24 (40%) ispitanika, T3 kod 23 (38,3%) ispitanika, dok je T4 bio prisutan kod 6 (10%) ispitanika.

Tabela 13. Distribucija ispitanika u odnosu na T faktor

| T faktor | N2     | N3     | ukupno |
|----------|--------|--------|--------|
| T4       | 5      | 1      | 6      |
|          | 12,82% | 4,76%  | 10,00% |
| T3       | 16     | 7      | 23     |
|          | 41,03% | 33,33% | 38,33% |
| T2       | 14     | 10     | 24     |
|          | 35,90% | 47,62% | 40,00% |
| T1       | 4      | 3      | 7      |
|          | 10,26% | 14,29% | 11,67% |
| ukupno   | 39     | 21     | 60     |

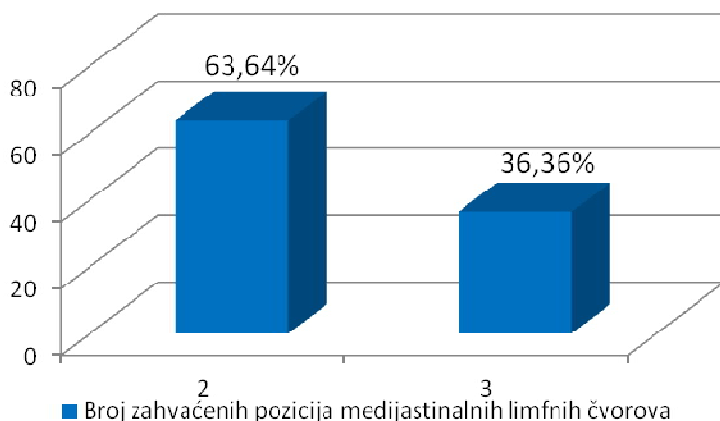
U odnosu na broj metastatski zahvaćenih pozicija medijastinalnih limfnih čvorova, uočeno je da je u grupi ispitanika sa N2 stadijumom bilo prisutno 17 (43,6%) ispitanika koji su imali jednu poziciju limfnog čvora zahvaćenu malignim procesom koja je dokazana medijastinoskopski (single station N2), dok je 22 (56,4%) ispitanika imalo više zahvaćenih pozicija (dve ili tri) limfnih čvorova malignim procesom (multi station N2) (Grafikon 10).



Grafikon 10. Procenat ispitanika sa single station i multi station N2 stadijumom NSCLC

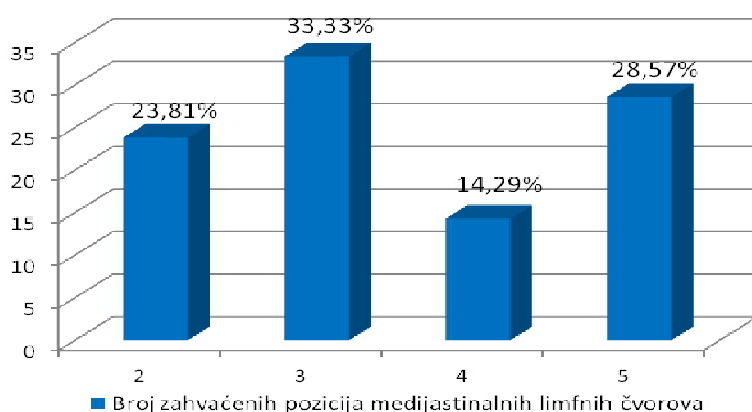
**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha**

Kod multi station N2 stadijuma bolesti, kod 14 (63,6%) ispitanika su bile zahvaćene dve pozicije medijastinalnih limfnih čvorova, dok je njih 8 (36,4%) imalo zahvaćene tri pozicije medijastinalnih limfnih čvorova (Grafikon 11).



Grafikon 11. Distribucija ispitanika sa multi station N2 stadijumom NSCLC

U odnosu na broj zahvaćenih pozicija limfnih čvorova u grupi ispitanika sa N3 stadijumom, uočeno je da su kod 5 (23,8%) ispitanika bile metastatski zahvaćene dve pozicije limfnog čvora dokazane medijastinoskopski, kod 7 (33,3%) ispitanika tri pozicije, kod 3 (14,3%) ispitanika četiri pozicije, a kod 6 (28,6%) ispitanika svih pet pozicija medijastinalnih limfnih čvorova uzorkovanih medijastinoskopski (Grafikon 12).



Grafikon 12. Distribucija ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC u odnosu na broj zahvaćenih pozicija medijastinalnih limfnih čvorova

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

---

U tabeli 14 je prikazana vrsta sprovedene inicijalne terapije, koja kod ispitanika sa N2 stadijumom predstavlja indukcionu terapiju, a kod ispitanika sa N3 stadijumom definitivnu terapiju. Utvrđeno je da je kod većine ispitanika u N2 stadijumu NSCLC sprovedena indukciona hemioterapija (HT), kod 31 (81,6%) ispitanika, dok je kod 7 (18,4%) ispitanika sprovedena indukciona hemioradioterapija (HT+RT). Kod jednog ispitanika je tokom medijastinoskopije utvrđena metastatska zahvaćenost limfnog čvora pozicije 7, ali je u nastavku urađena hirurška resekcija (lobektomija), a s obzirom na pTNM, ispitanik je nakon toga adjuvantno primio hemio i radioterapiju, te nije uključen u ovu analizu. Takođe je većina ispitanika u N3 stadijumu NSCLC inicijalno primila hemioterapiju (HT), njih 13 (68,4%), dok je svega 6 (31,6%) ispitanika primilo i hemio i radioterapiju (HT+RT). Kod 2 ispitanika sa N3 stadijumom zbog performans statusa ECOG 2, nije sprovedena antitumorska terapija, te oni nisu uključeni u ovu analizu.

Tabela 14. Vrsta sprovedene terapije kod ispitanika

| spovedena terapija | N2     | N3     | ukupno |
|--------------------|--------|--------|--------|
| HT+RT              | 7      | 6      | 13     |
|                    | 18,42% | 31,58% |        |
| HT                 | 31     | 13     | 44     |
|                    | 81,58% | 68,42% |        |
| ukupno             | 38     | 19     | 57     |

U odnosu na postignut radiološki odgovor na sprovedenu terapiju ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC, uočeno je da je u grupi ispitanika lečenih indukcionom hemioterapijom, parcijalni odgovor (PR) postignut kod 16 (42,1%) ispitanika, stabilna bolest (SD) kod 14 (36,8%) ispitanika dok je progresija bolesti uočena kod 8 (21,1%) ispitanika. Nije zabeležena nijedna kompletna regresija (CR). Kod ispitanika u N3 stadijumu bolesti lečenih hemio i radioterapijom, kod većine ispitanika je utvrđena SD, kod njih 12 (63,2%), PD je utvrđena kod 6 (31,6%), dok je PR postignuta kod samo 1 (5,2%) ispitanika. Kod jednog ispitanika je inicijalno urađena lobektomija, a dva ispitanika sa performans statusom ECOG 2 nisu primila antitumorsku terapiju, te oni nisu uključeni u analizu odgovora na sprovedenu terapiju (Tabela 15).

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

Tabela 15. Odgovor na sprovedenu terapiju kod ispitanika

| odgovor na terapiju | N2     | N3     | ukupno |
|---------------------|--------|--------|--------|
| PR                  | 16     | 1      | 17     |
|                     | 42,11% | 5,26%  | 29,82% |
| SD                  | 14     | 12     | 26     |
|                     | 36,84% | 63,16% | 45,61% |
| PD                  | 8      | 6      | 14     |
|                     | 21,05% | 31,58% | 24,56% |
| ukupno              | 38     | 19     | 57     |

Kod ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC je 7 (18,4%) ispitanika primilo indukcionu hemioradioterapiju (HT+RT), dok je većina ispitanika, njih 31 (81,6%) primila indukcionu hemioterapiju (HT). U odnosu na postignut odgovor na sprovedenu indukcionu terapiju, uočeno je da je kod ispitanika lečenih indukcionom hemioterapijom, odgovor u vidu PR postignut u 10 (32,3%) ispitanika, SD kod 14 (45,1%), a PD kod 7 (22,6%) ispitanika. Kod bolesnika sa N2 stadijumom NSCLC kod kojih je sprovedena indukciona hemioradioterapija PR je postignut kod 6 (85,7%) ispitanika, PD kod 1 (14,3%) bolesnika, dok nije zabeležen odgovor u vidu SD. Kod jednog ispitanika je inicijalno urađena lobektomija, te on nije uključen u analizu odgovora na sprovedenu terapiju (Tabela 16).

Tabela 16. Odgovor na sprovedenu indukcionu terapiju kod ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC

| sprovedena terapija | odgovor na terapiju u N2 grupi |        |        |        |
|---------------------|--------------------------------|--------|--------|--------|
|                     | PR                             | SD     | PD     | Ukupno |
| HT+RT               | 6                              | 0      | 1      | 7      |
|                     | 85,71%                         | 0,00%  | 14,29% | 18,42% |
| HT                  | 10                             | 14     | 7      | 31     |
|                     | 32,26%                         | 45,16% | 22,58% | 81,58% |
| ukupno              | 16                             | 14     | 8      | 38     |

Kod ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC je 6 (31,6%) ispitanika primilo hemioterapiju i radioterapiju (HT+RT), dok je većina ispitanika, njih 13 (68,4%) primilo samo hemioterapiju (HT). U odnosu na postignut odgovor kod ispitanika lečenih hemioterapijom, 8 (61,5%)

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

ispitanika je imalo SD, a 5 (38,5%) ispitanika PD, dok PR i CR nisu zabeležene u ovoj grupi ispitanika. Kod ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC koji su lečeni hemioterapijom i radioterapijom kod 1 (16,7%) bolesnika je zabeležena PR, kod 4 (66,6%) je zabeležena SD, a kod 1 (16,7%) ispitanika PD. Dva ispitanika sa performans statusom ECOG 2 nisu primila antitumorsku terapiju i oni nisu uključeni u analizu odgovora na sprovedenu terapiju (Tabela 17).

Tabela 17. Odgovor na sprovedenu terapiju kod ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC

| sprovedena terapija | odgovor na terapiju u N3 grupi |        |        |        |
|---------------------|--------------------------------|--------|--------|--------|
|                     | PR                             | SD     | PD     | ukupno |
| HT+RT               | 1                              | 4      | 1      | 6      |
|                     | 16,67%                         | 66,67% | 16,67% | 31,58% |
| HT                  | 0                              | 8      | 5      | 13     |
|                     | 0,00%                          | 61,54% | 38,46% | 68,42% |
| ukupno              | 1                              | 12     | 6      | 19     |

Kod svih uključenih ispitanika, operativno lečenje je sprovedeno kod 14 (23,3%) ispitanika, dok u lečenju većine ispitanika, 46 (76,7%) operativno lečenje nije bilo sprovedeno. Kod ispitanika sa stadijumom N2 NSCLC operativno lečenje je sprovedeno kod 13 (33,3%) ispitanika, dok je kod samo 1 (4,8%) ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC sprovedeno operativno lečenje (Tabela 18).

Tabela 18. Distribucija ispitanika u odnosu na operativno lečenje

| operacija | N2     | N3     | ukupno |
|-----------|--------|--------|--------|
| ne        | 26     | 20     | 46     |
|           | 66,67% | 95,24% | 76,67% |
| da        | 13     | 1      | 14     |
|           | 33,33% | 4,76%  | 23,33% |
| ukupno    | 39     | 21     | 60     |

U odnosu na vrstu hirurške resekcije utvrđeno je da je kod operisanih ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC kod većine ispitanika, njih 7 (53,8%), urađena lobektomija, kod 5 (38,5%) ispitanika je urađena pneumonektomija, dok je kod samo 1 (7,7%) ispitanika urađena atipična



**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

---

resekcija reznja sa resekcijom rebara. Kod jedinog ispitanika sa N3 stadijumom bolesti koji je operisan je urađena lobektomija (Tabela 19).

Tabela 19. Distribucija ispitanika u odnosu na vrstu hirurške resekcije

| vrsta hirurške resekcije                | N2     | N3      | ukupno |
|---|--------|---------|--------|
| lobektomija                             | 7      | 1       | 8      |
|   | 53,85% | 100,00% | 57,14% |
| pneumonektomija                         | 5      | 0       | 5      |
|   | 38,46% | 0,00%   | 35,71% |
| atipična resekcija sa resekcijom rebara | 1      | 0       | 1      |
|   | 7,69%  | 0,00%   | 7,14   |
| ukupno                                  | 13     | 1       | 14     |

U tabeli 20 je prikazano da je od ukupno 60 ispitanika, njih 6 (10%) i danas živo, dok je njih 54 (90%) umrlo. Pri tome je u grupi ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC, njih 5 (12,8%) živo, dok je samo 1 (4,8%) ispitanik iz grupe N3 stadijuma NSCLC živ (Tabela 20).

Tabela 20. Distribucija ispitanika u odnosu na smrtni ishod

| živ/umro | N2      | N3     | ukupno |
|----------|---------|--------|--------|
| umro     | 34      | 20     | 54     |
|          | 87,18,% | 95,24% | 90,00% |
| živ      | 5       | 1      | 6      |
|          | 12,82%  | 4,76%  | 10,00% |
| ukupno   | 39      | 21     | 60     |

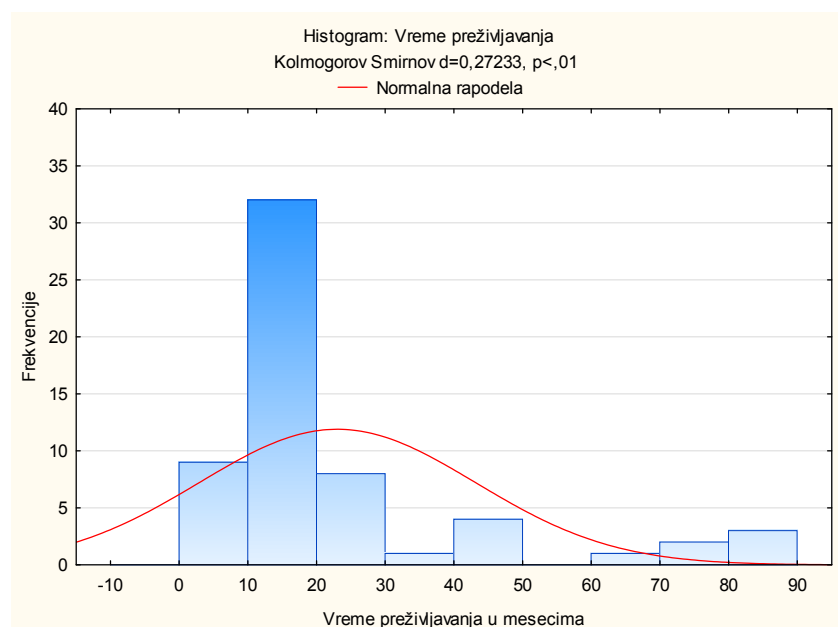
#### 4.2 Analiza preživljavanja ispitanika u odnosu na pojedine prognostičke faktore

U tabeli 21 su prikazane osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja 60 ispitanika sa medijastinoskopski dokazanim N2 i N3 stadijumom NSCLC, pri čemu se uočava da je prosečno preživljavanje svih ispitanika iznosilo 23 meseca ( $\pm 20,1$  SD), medijana preživljavanja je iznosila 14,6 meseci (najkraće vreme preživljavanja je bilo 3,8 meseci, a najduže vreme preživljavanja 83,7 meseci).

Tabela 21. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja svih ispitanika

|                      | Deskriptivne statistike |        |         |      |       |               |                |          |
|----------------------|-------------------------|--------|---------|------|-------|---------------|----------------|----------|
|                      | Broj                    | Prosek | Mediana | Min  | Max   | Donji kvartil | Gornju kvartil | Std.Dev. |
| Vreme preživljavanja | 60                      | 23,04  | 14,63   | 3,77 | 83,73 | 11,45         | 23,55          | 20,12    |

Na prikazanom histogramu frekvencija (Grafikon 13) se vidi da vreme preživljavanja nema normalnu raspodelu.



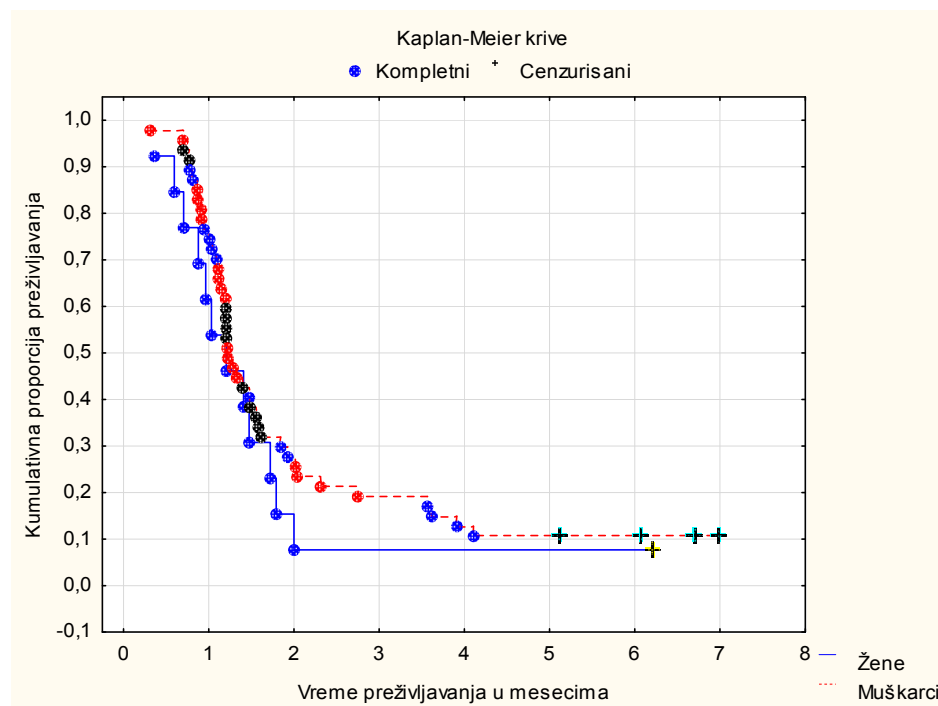
Grafikon 13. Histogram frekvencija ispitanika

**Prognoštički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

U tabeli 22 su prikazane osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja u odnosu na pol. Analizom vremena preživljavanja ispitanika u odnosu na polnu strukturu nisu utvrđene statistički značajne razlike ( $p=0,39$ ) (Grafikon 14).

Tabela 22. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika u odnosu na pol

| Pol      | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |      |       |               |                |          |
|----------|---|--------|---------|------|-------|---------------|----------------|----------|
|          | Broj  | Prosek | Mediana | Min  | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| Muškarci | 47  | 24,22  | 14,67   | 3,77 | 83,73 | 12,10         | 24,43          | 20,75    |
| Žene     | 13  | 18,77  | 14,47   | 4,33 | 74,47 | 10,53         | 20,67          | 17,74    |



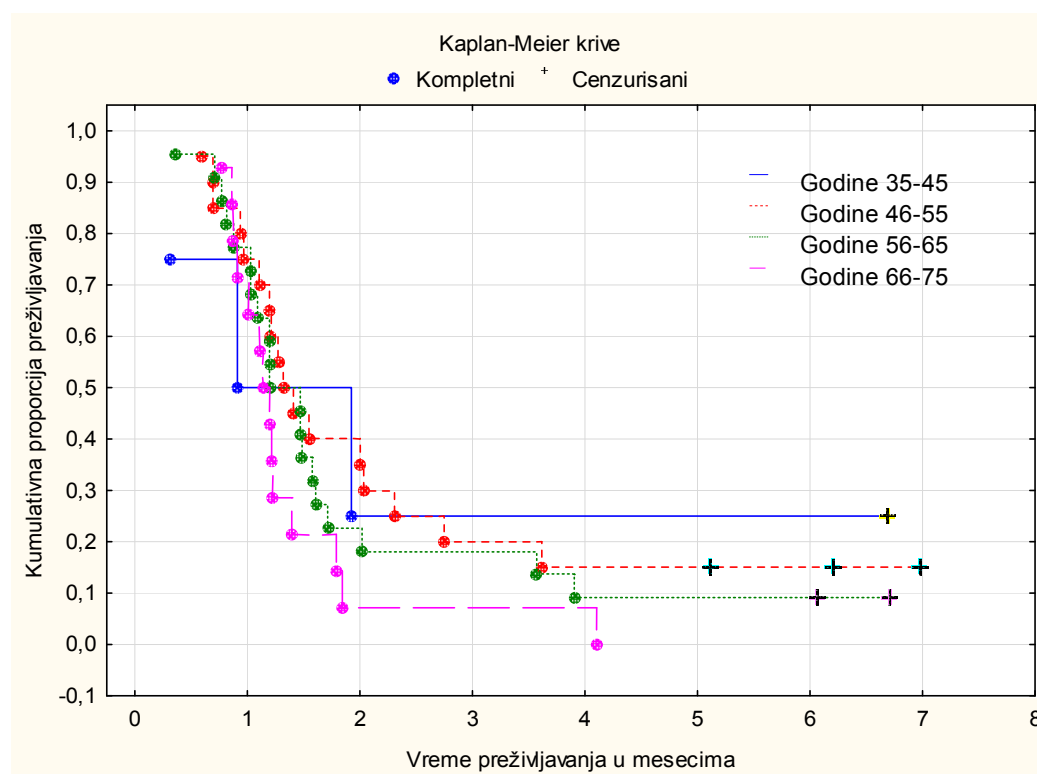
Grafikon 14. Preživljavanje ispitanika u odnosu na polnu strukturu

U tabeli 23 su prikazane osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja u odnosu na starosnu dob, pri čemu su ispitanici grupisani u 4 starosne kategorije, a analizom vremena preživljavanja ispitanika u odnosu na starosnu dob, nisu utvrđene statistički značajne razlike na vreme preživljavanja ( $p=0,65$ ) (Grafikon 15).

**Prognošički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

Tabela 23. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika u odnosu na starosnu dob

| godine | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |      |       |               |                |          |
|--------|---|--------|---------|------|-------|---------------|----------------|----------|
|        | Broj  | Prosek | Mediana | Min  | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| 35-45  | 4   | 29,52  | 17,02   | 3,77 | 80,27 | 7,35          | 51,68          | 34,76    |
| 46-55  | 20  | 26,39  | 16,40   | 7,13 | 83,73 | 12,47         | 30,35          | 22,33    |
| 56-65  | 22  | 22,85  | 16,05   | 4,33 | 80,47 | 12,37         | 20,67          | 20,10    |
| 66-75  | 14  | 16,68  | 14,07   | 9,27 | 49,27 | 10,97         | 16,73          | 10,14    |



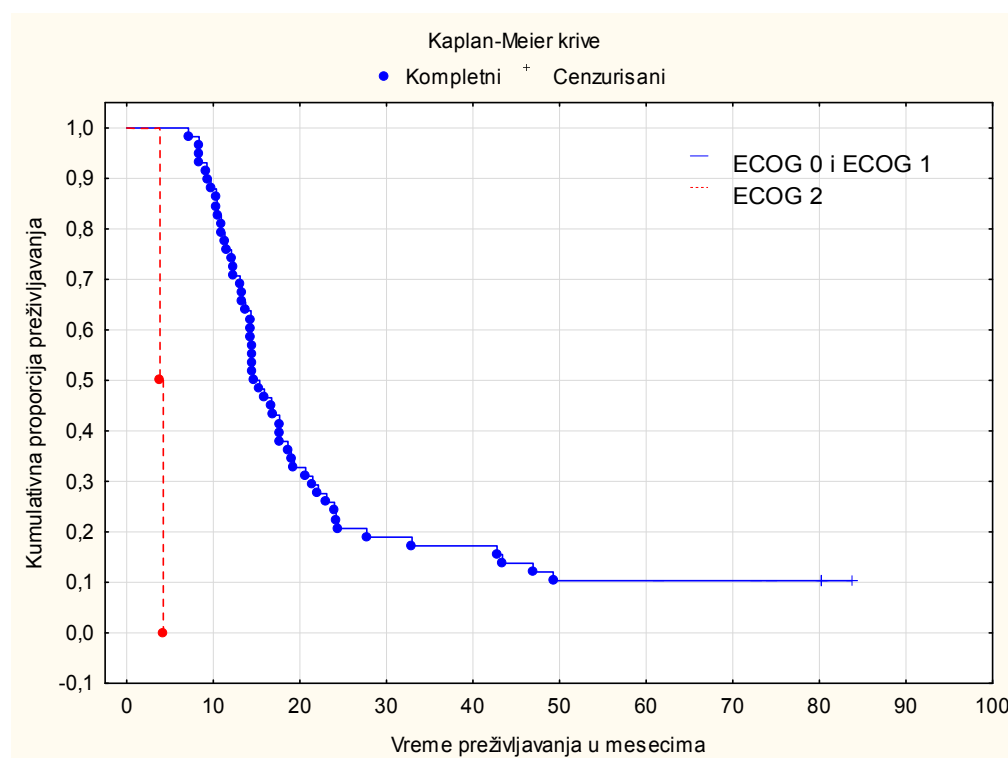
Grafikon 15. Preživljavanje ispitanika u odnosu na starosnu strukturu

U tabeli 24 su prikazane osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja u odnosu na ECOG ispitanika, a analizom vremena preživljavanja ispitanika i ECOG-a su utvrđene statistički značajne razlike u smislu dužeg vremena preživljavanja ispitanika sa ECOG 0 i 1 u odnosu na ispitanike sa ECOG 2 ( $p=0,00000$ ) (Grafikon 16).

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

Tabela 24. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika u odnosu na ECOG performans status

| ECOG | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |      |       |               |                |          |
|------|---|--------|---------|------|-------|---------------|----------------|----------|
|      | Broj  | Prosek | Mediana | Min  | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| 0-1  | 58  | 23,69  | 15,02   | 7,13 | 83,73 | 12,10         | 24,00          | 20,15    |
| 2    | 2   | 4,05   | 4,05    | 3,77 | 4,33  | 3,77          | 4,33           | 0,40     |



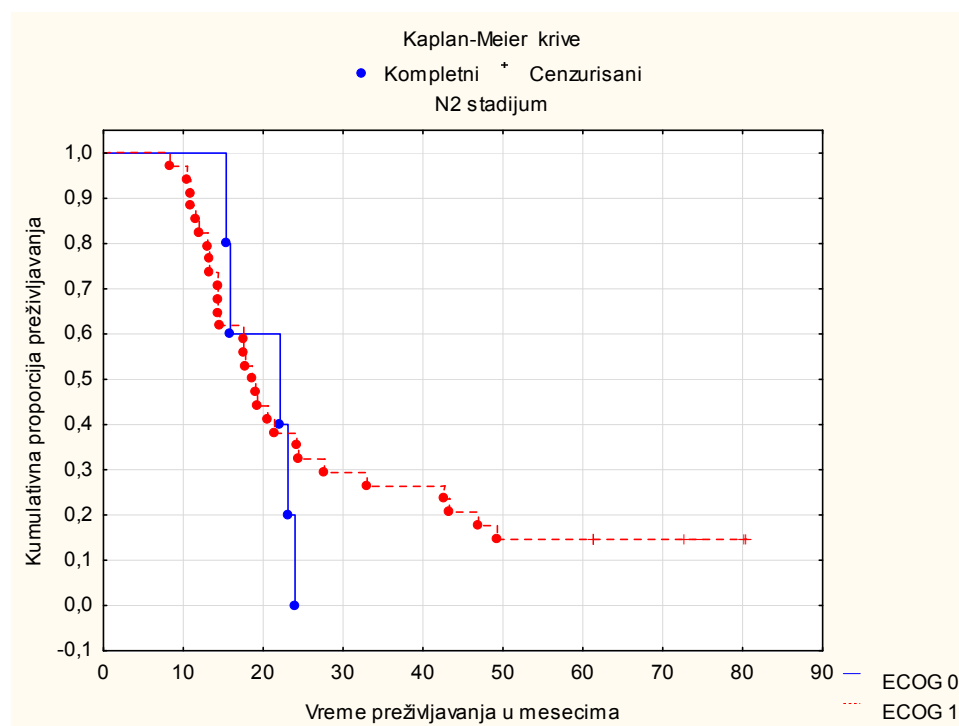
Grafikon 16. Preživljavanje ispitanika u odnosu na ECOG performans status

Tabela 25 prikazuje osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja u odnosu na ECOG ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC, a analizom vremena preživljavanja navedenih ispitanika nisu utvrđene statistički značajne razlike na vreme preživljavanja ispitanika sa ECOG 0 i ECOG 1 ( $p=0,55$ ) (Grafikon 17).

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

Tabela 25. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC u odnosu na ECOG

| ECOG u N2 grupi | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |       |       |               |                |          |
|-----------------|---|--------|---------|-------|-------|---------------|----------------|----------|
|                 | Broj  | Prosek | Mediana | Min   | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| 0               | 5   | 20,10  | 22,13   | 15,37 | 24,00 | 15,90         | 23,10          | 4,13     |
| 1               | 34  | 28,69  | 18,82   | 8,47  | 80,47 | 13,37         | 42,77          | 21,95    |



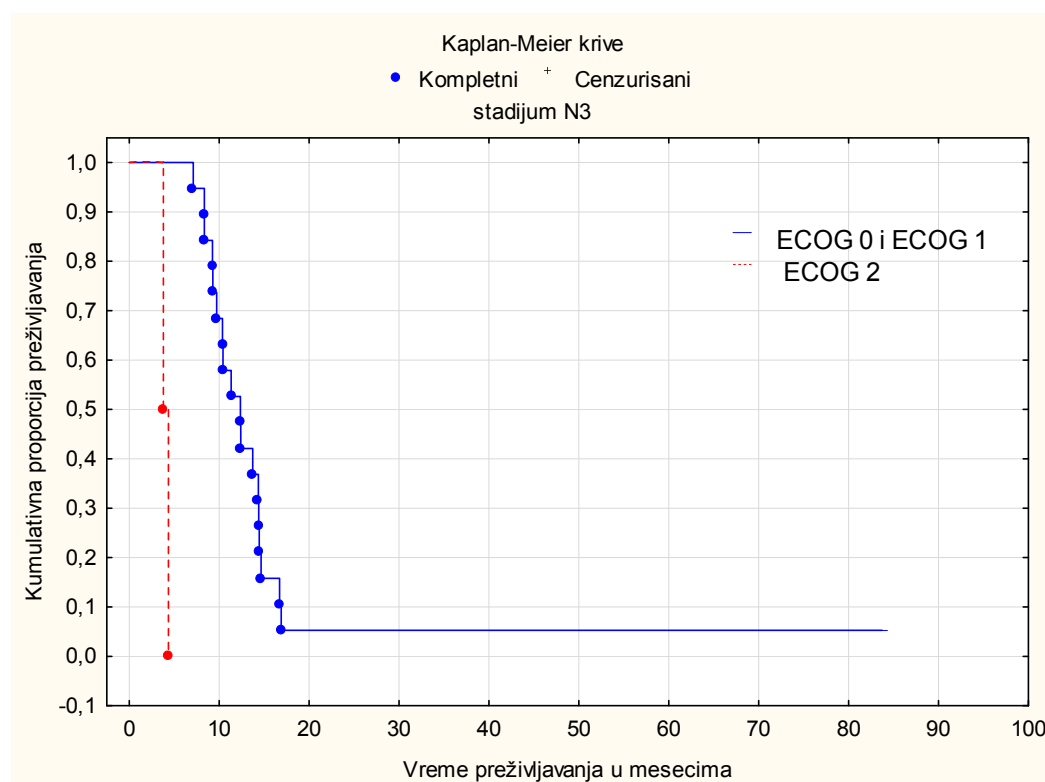
Grafikon 17. Preživljavanje ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC u odnosu na ECOG performans status

Tabela 26 prikazuje osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja u odnosu na ECOG ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC, a analizom vremena preživljavanja navedenih ispitanika utvrđene su statistički značajne razlike u smislu dužeg vreme preživljavanja ispitanika sa ECOG 0 i ECOG 1 u odnosu na ispitanike sa ECOG 2 ( $p=0,00000$ ) (Grafikon 18).

**Prognošički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

Tabela 26. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC u odnosu na ECOG performans status

| ECOG u N3 grupi | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |      |       |               |                |          |
|-----------------|---|--------|---------|------|-------|---------------|----------------|----------|
|                 | Broj  | Prosek | Mediana | Min  | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| 0-1             | 19  | 15,69  | 12,37   | 7,13 | 83,73 | 9,30          | 14,47          | 16,73    |
| 2               | 2   | 4,05   | 4,05    | 3,77 | 4,33  | 3,77          | 4,33           | 0,40     |



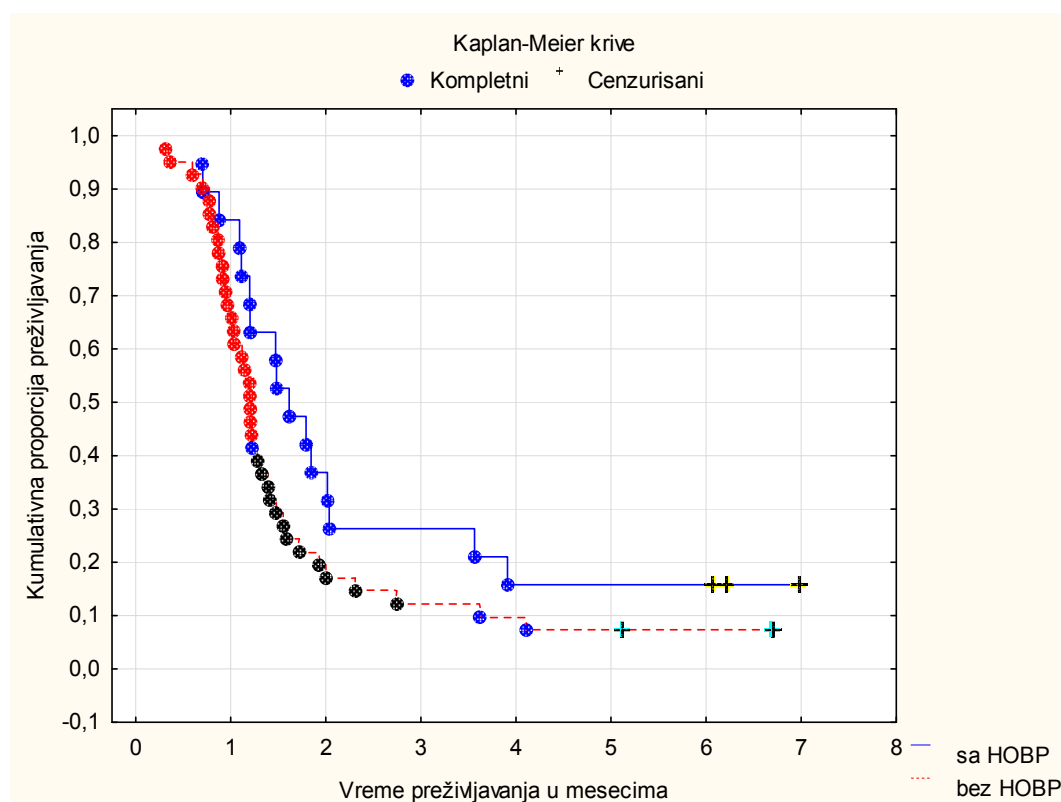
Grafikon 18. Preživljavanje ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC u odnosu na ECOG performans status

U tabeli 27 su prikazane osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja u odnosu na pridruženu hroničnu opstruktivnu bolest pluća (HOBP), a analizom vremena preživljavanja ispitanika u odnosu na pridruženu HOBP nisu utvrđene statistički značajne razlike ( $p=0,11$ ) (Grafikon 19).

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

Tabela 27. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika u odnosu na pridruženu HOBP

| HOBP | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |      |       |               |                |          |
|------|---|--------|---------|------|-------|---------------|----------------|----------|
|      | Broj  | Prosek | Mediana | Min  | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| da   | 19  | 28,97  | 19,37   | 8,37 | 83,73 | 13,33         | 42,77          | 23,68    |
| ne   | 41  | 20,29  | 14,43   | 3,77 | 80,47 | 10,97         | 19,00          | 17,89    |



Grafikon 19. Preživljavanje ispitanika u odnosu na pridruženu HOBP

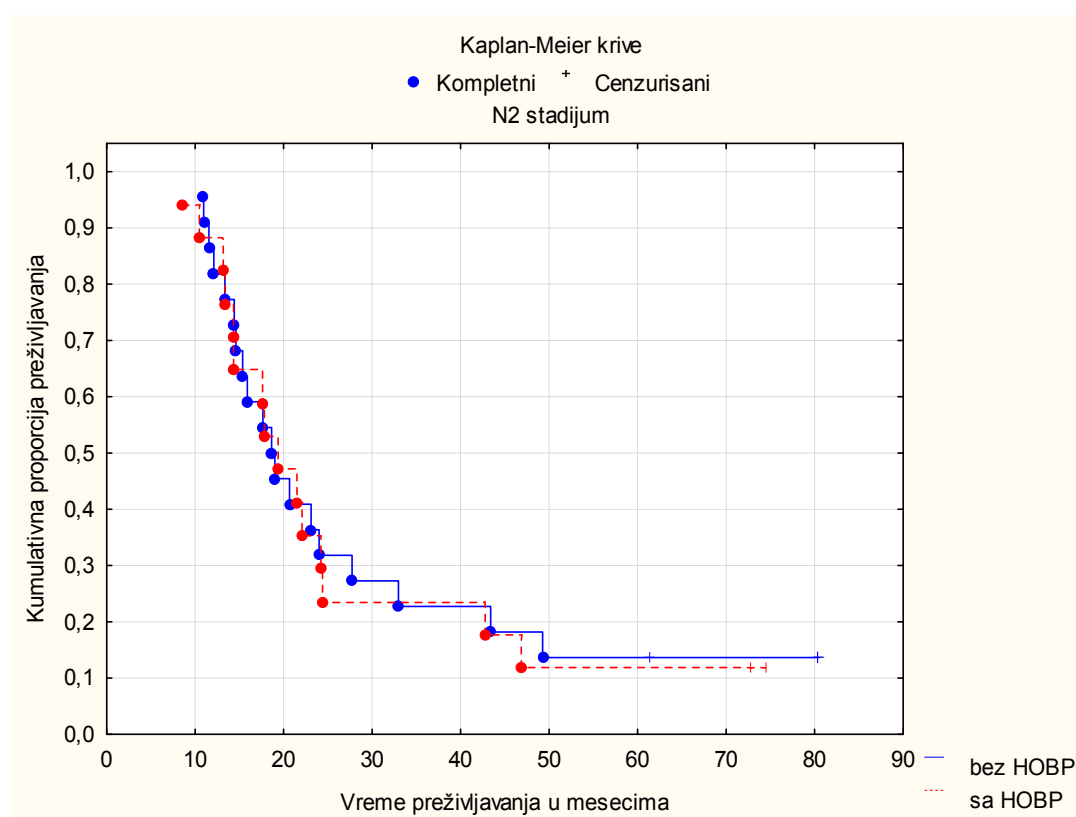
Tabela 28 prikazuje osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja u odnosu na pridruženu HOBP ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC, a analizom vremena preživljavanja navedenih ispitanika nisu utvrđene statistički značajne razlike na vreme preživljavanja u odnosu na pridruženu HOBP ( $p=0,86$ ) (Grafikon 20).



**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

Tabela 28. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC u odnosu na pridruženu HOBP

| HOBP u N2 grupi | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |       |       |               |                |          |
|-----------------|---|--------|---------|-------|-------|---------------|----------------|----------|
|                 | Broj  | Prosek | Mediana | Min   | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| ne              | 22  | 28,08  | 18,82   | 10,93 | 80,47 | 14,43         | 32,97          | 21,46    |
| da              | 17  | 26,96  | 19,37   | 8,47  | 74,47 | 14,40         | 24,43          | 20,32    |



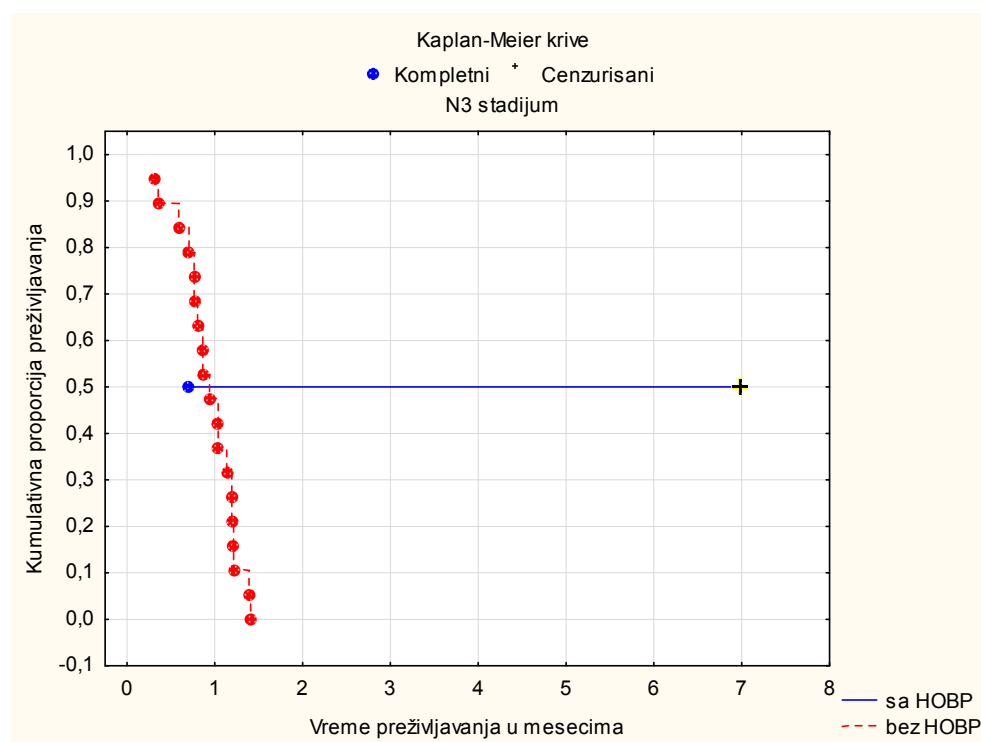
Grafikon 20. Preživljavanje ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC u odnosu na pridruženu HOBP

U tabeli 29 su prikazane osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja u odnosu na pridruženu HOBP ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC, a analizom vremena preživljavanja navedenih ispitanika nisu utvrđene statistički značajne razlike na vreme preživljavanja u odnosu na pridruženu HOBP ( $p=0,2$ ) (Grafikon 21).

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

Tabela 29. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC u odnosu na pridruženu HOBP

| HOBP u N3 grupi | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |      |       |               |                |          |
|-----------------|---|--------|---------|------|-------|---------------|----------------|----------|
|                 | Broj  | Prosek | Mediana | Min  | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| ne              | 19  | 11,27  | 11,33   | 3,77 | 16,90 | 9,27          | 14,40          | 3,75     |
| da              | 2   | 46,05  | 46,05   | 8,37 | 83,73 | 8,37          | 83,73          | 53,29    |



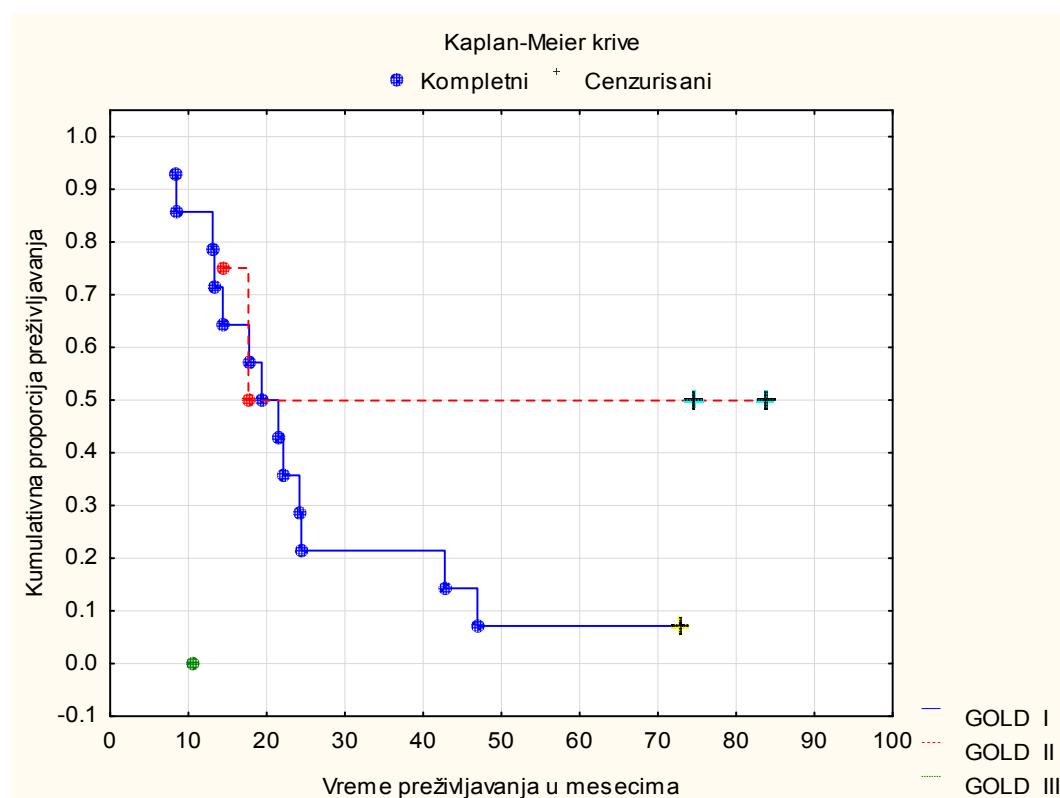
Grafikon 21. Preživljavanje ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC u odnosu na pridruženu HOBP

Tabela 30 prikazuje osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika koji su imali pridruženu HOBP u odnosu na stepen težine HOBP po GOLD-u, a analizom vremena preživljavanja navedenih ispitanika nisu utvrđene statistički značajne razlike na vreme preživljavanja u odnosu na stepen težine pridružene HOBP ( $p=0,28$ ) (Grafikon 22).

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

Tabela 30. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika sa pridruženom HOBP u odnosu na stepen težine HOBP po GOLD-u

| HOBP po GOLD-u | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |       |       |               |                |          |
|----------------|---|--------|---------|-------|-------|---------------|----------------|----------|
|                | Broj  | Prosek | Mediana | Min   | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| I              | 14  | 24,97  | 20,43   | 8,37  | 72,77 | 13,33         | 24,43          | 17,81    |
| II             | 4   | 47,58  | 46,07   | 14,43 | 83,73 | 16,05         | 79,10          | 36,62    |
| III            | 1   | 10,53  | 10,53   | 10,53 | 10,53 | 10,53         | 10,53          |          |



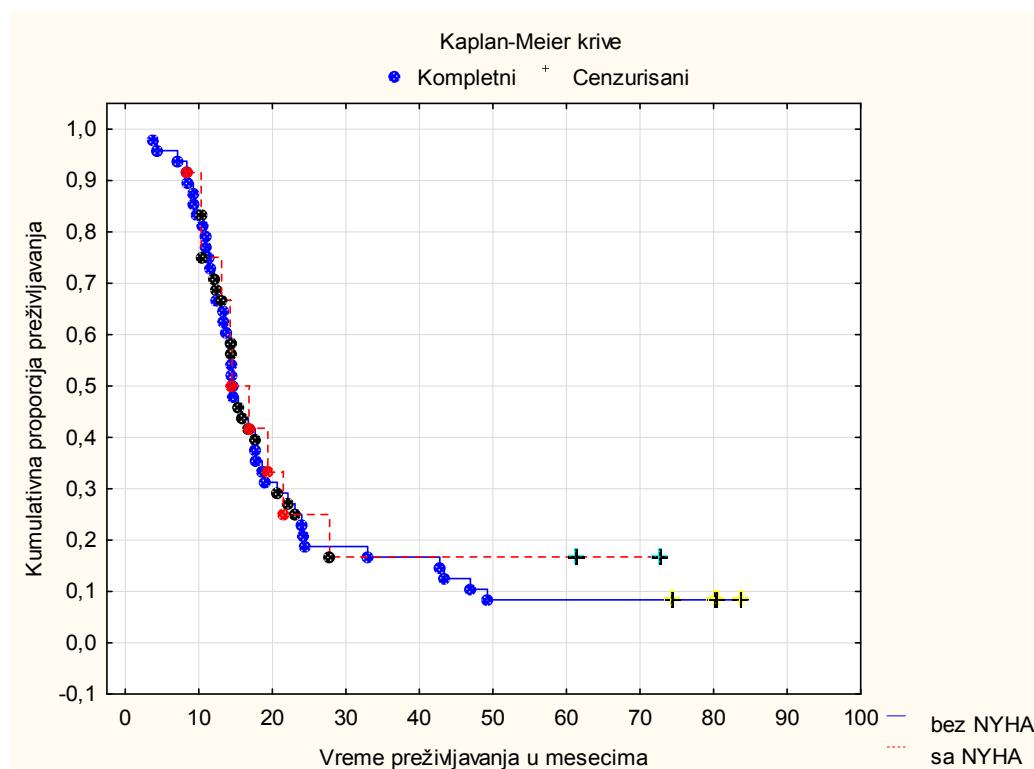
Grafikon 22. Preživljavanje ispitanika sa pridruženom HOBP u odnosu na stepen težine HOBP

Kod uključenih 60 ispitanika, njih 12 je imalo kardiovaskularno oboljenje sa simptomatologijom NYHA klase I i II, dok u ispitivanju nije bilo bolesnika sa kardiovaskularnim oboljenjima i višim NYHA klasama. U tabeli 31 su prikazane osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika u odnosu na pridruženo kardiovaskularno oboljenje sa NYHA simptomatologijom, a analizom vremena preživljavanja ispitanika nisu utvrđene statistički značajne razlike na vreme preživljavanja u odnosu na pridruženo kardiovaskularno oboljenje sa NYHA simptomatologijom ( $p=0,64$ ) (Grafikon 23).

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

Tabela 31. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika odnosu na pridruženo kardiovaskularno oboljenje sa NYHA simptomatologijom

| NYHA | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |      |       |               |                |          |
|------|---|--------|---------|------|-------|---------------|----------------|----------|
|      | Broj  | Prosek | Mediana | Min  | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| ne   | 48  | 22,74  | 14,63   | 3,77 | 83,73 | 11,45         | 23,55          | 20,15    |
| da   | 12  | 24,23  | 15,67   | 8,37 | 72,77 | 11,77         | 24,62          | 20,85    |



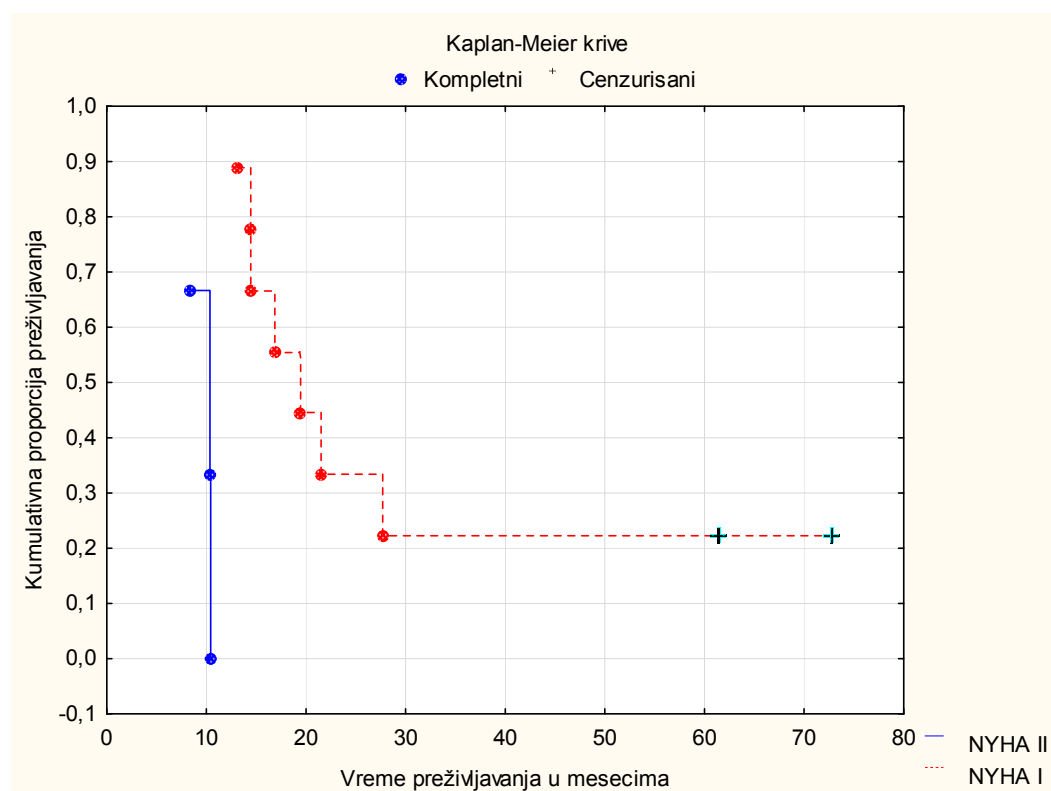
Grafikon 23. Preživljavanje ispitanika u odnosu na pridruženo kardiovaskularno oboljenje sa NYHA simptomatologijom

Tabela 32 prikazuje osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika u odnosu na pridruženo kardiovaskularno oboljenje sa NYHA I i NYHA II, a analizom vremena preživljavanja ispitanika je utvrđena statistički značajna razlika na vreme preživljavanja u smislu lošijeg preživljavanja ispitanika sa kardiovaskularnim oboljenjem i simptomatologijom NYHA II u odnosu na NYHA I ( $p=0,003$ ) (Grafikon 24).

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

Tabela 32. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika u odnosu na pridruženo kardiovaskularno oboljenje sa NYHA I i NYHA II simptomatologijom

| NYHA | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |       |       |               |                |          |
|------|---|--------|---------|-------|-------|---------------|----------------|----------|
|      | Broj  | Prosek | Mediana | Min   | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| I    | 10  | 27,19  | 18,13   | 10,37 | 72,77 | 14,40         | 27,73          | 21,74    |
| II   | 2   | 9,40   | 9,40    | 8,37  | 10,43 | 8,37          | 10,43          | 1,46     |



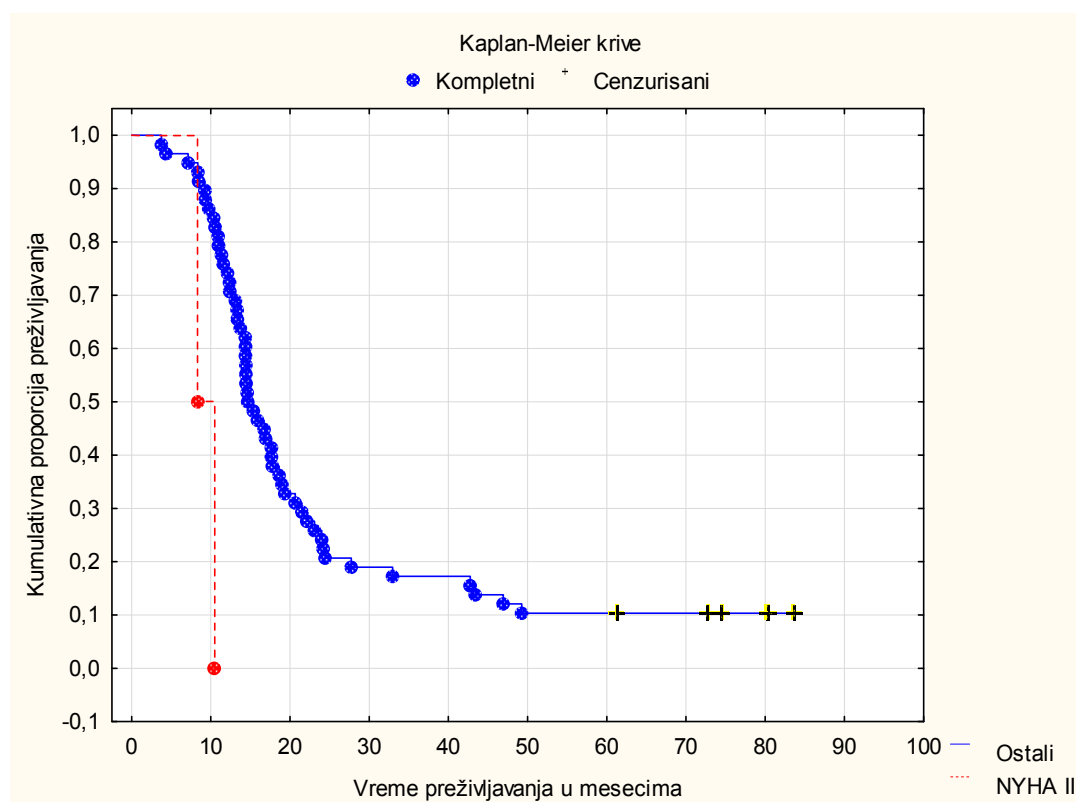
Grafikon 24. Preživljavanje ispitanika u odnosu na pridruženo kardiovaskularno oboljenje sa NYHA I i NYHA II

U tabeli 33 su prikazane osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika u odnosu na pridruženo kardiovaskularno oboljenje sa NYHA II i ostalih ispitanika, a analizom vremena preživljavanja ispitanika je utvrđena statistički značajna razlika na vreme preživljavanja u smislu lošijeg preživljavanja ispitanika sa kardiovaskularnim oboljenjem i simptomatologijom NYHA II u odnosu na ostale ispitanike ( $p=0,00113$ ) (Grafikon 25).

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

Tabela 33. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika u odnosu na pridruženo kardiovaskularno oboljenje sa simptomatologijom NYHA II

| NYHA | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |      |       |               |                |          |
|------|---|--------|---------|------|-------|---------------|----------------|----------|
|      | Broj  | Prosek | Mediana | Min  | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| <II  | 58  | 23,51  | 15,02   | 3,77 | 83,73 | 12,10         | 24,00          | 20,30    |
| II   | 2   | 9,40   | 9,40    | 8,37 | 10,43 | 8,37          | 10,43          | 1,46     |



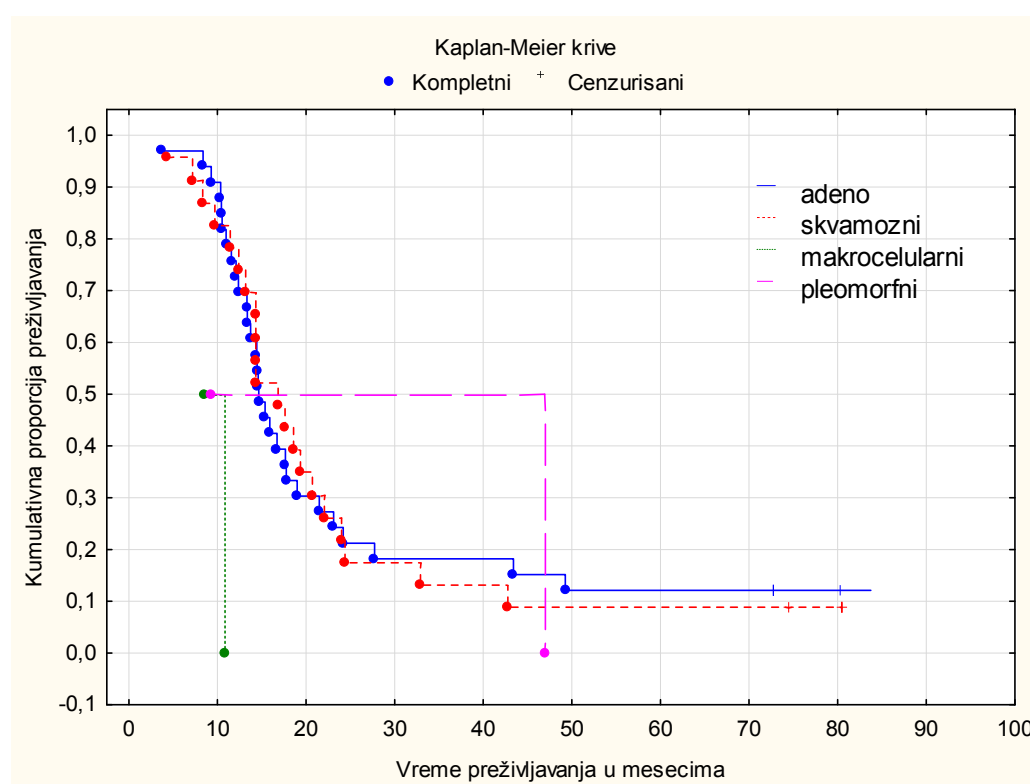
Grafikon 25. Preživljavanje ispitanika u odnosu na pridruženo kardiovaskularno oboljenje sa simptomatologijom NYHA II i ostalih ispitanika

U tabeli 34 su prikazane osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja u odnosu na histološki tip NSCLC, a analizom vremena preživljavanja ispitanika u odnosu na histološki tip NSCLC nisu utvrđene statistički značajne razlike ( $p=0,39$ ) (Grafikon 26).

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

Tabela 34. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika u odnosu na histološki tip NSCLC

| histološki tip NSCLC | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |      |       |               |                |          |
|----------------------|---|--------|---------|------|-------|---------------|----------------|----------|
|                      | Broj  | Prosek | Mediana | Min  | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| adeno                | 33  | 23,88  | 14,67   | 3,77 | 83,73 | 12,10         | 23,10          | 21,33    |
| skvamozni            | 23  | 22,54  | 16,90   | 4,33 | 80,47 | 12,40         | 24,00          | 19,28    |
| makro                | 2   | 9,70   | 9,70    | 8,47 | 10,93 | 8,47          | 10,93          | 1,74     |
| pleomorfni           | 2   | 28,10  | 28,10   | 9,27 | 46,93 | 9,27          | 46,93          | 26,63    |



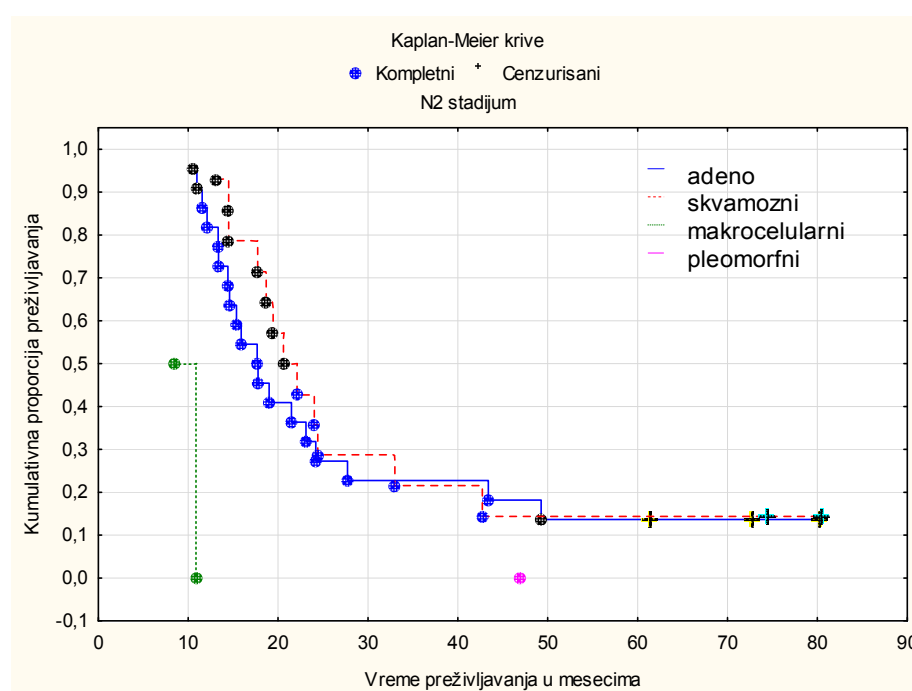
Grafikon 26. Preživljavanje ispitanika u odnosu na histološki tip NSCLC

Tabela 35 prikazuje osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC u odnosu na histološki tip NSCLC, a analizom vremena preživljavanja ispitanika u odnosu na histološki tip NSCLC nađene su razlike, ali one nisu statistički značajne ( $p=0,06$ ). Uočava se da najlošije preživljavanje imaju ispitanici sa makrocelularnim karcinomom (Grafikon 27).

**Prognošički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

Tabela 35. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC u odnosu na histološki tip NSCLC

| histološki tip NSCLC u grupi N2 | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |       |       |               |                |          |
|---------------------------------|---|--------|---------|-------|-------|---------------|----------------|----------|
|                                 | Broj  | Prosek | Mediana | Min   | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| adeno                           | 22  | 26,83  | 17,72   | 10,53 | 80,27 | 13,37         | 27,73          | 20,82    |
| skvamozni                       | 14  | 29,96  | 21,40   | 13,10 | 80,47 | 17,67         | 32,97          | 21,62    |
| makro                           | 2   | 9,70   | 9,70    | 8,47  | 10,93 | 8,47          | 10,93          | 1,74     |
| pleomorfni                      | 1   | 46,93  | 46,93   | 46,93 | 46,93 | 46,93         | 46,93          |          |



Grafikon 27. Preživljavanje ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC u odnosu na histološki tip NSCLC

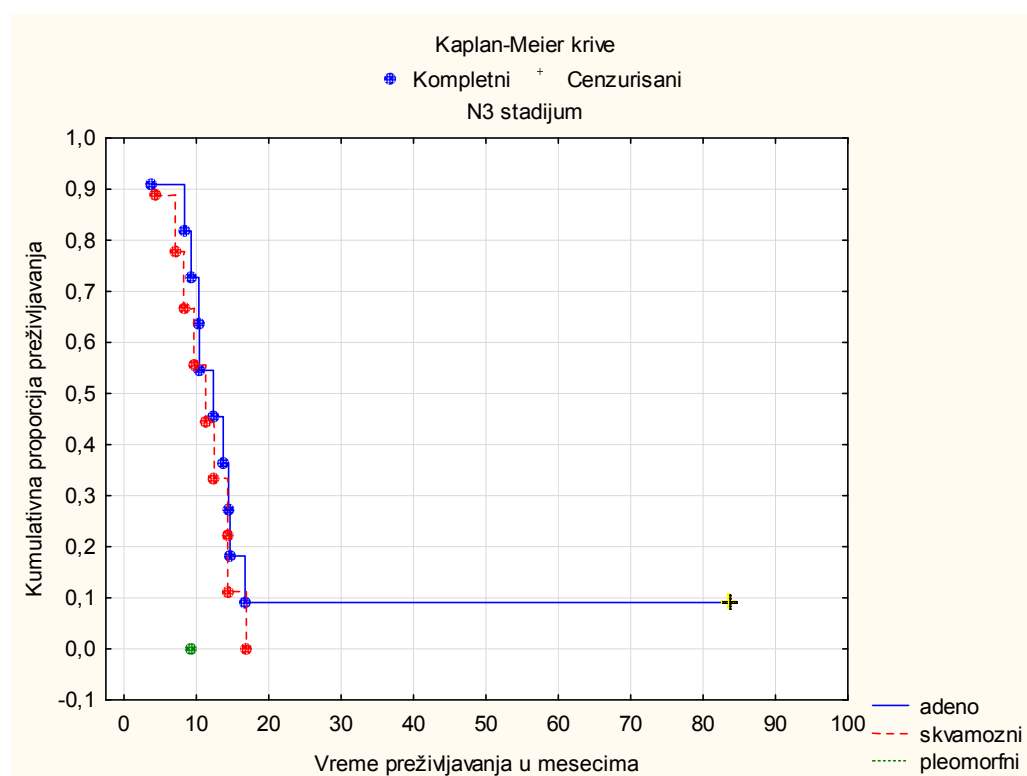
U tabeli 36 su prikazane osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC u odnosu na histološki tip NSCLC, a analizom vremena preživljavanja ispitanika u odnosu na histološki tip NSCLC nisu nađene statistički značajne razlike za vreme preživljavanja ( $p=0,58$ ) (Grafikon 28).



**Prognošički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

Tabela 36. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC u odnosu na histološki tip NSCLC

| histološki tip NSCLC u grupi N3 | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |      |       |               |                |          |
|---------------------------------|---|--------|---------|------|-------|---------------|----------------|----------|
|                                 | Broj  | Prosek | Mediana | Min  | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| adeno                           | 11  | 17,99  | 12,37   | 3,77 | 83,73 | 9,30          | 14,67          | 22,10    |
| skvamozni                       | 9   | 11,00  | 11,33   | 4,33 | 16,90 | 8,37          | 14,37          | 4,00     |
| pleomorfni                      | 1   | 9,27   | 9,27    | 9,27 | 9,27  | 9,27          | 9,27           |          |



Grafikon 28. Preživljavanje ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC u odnosu na histološki tip NSCLC

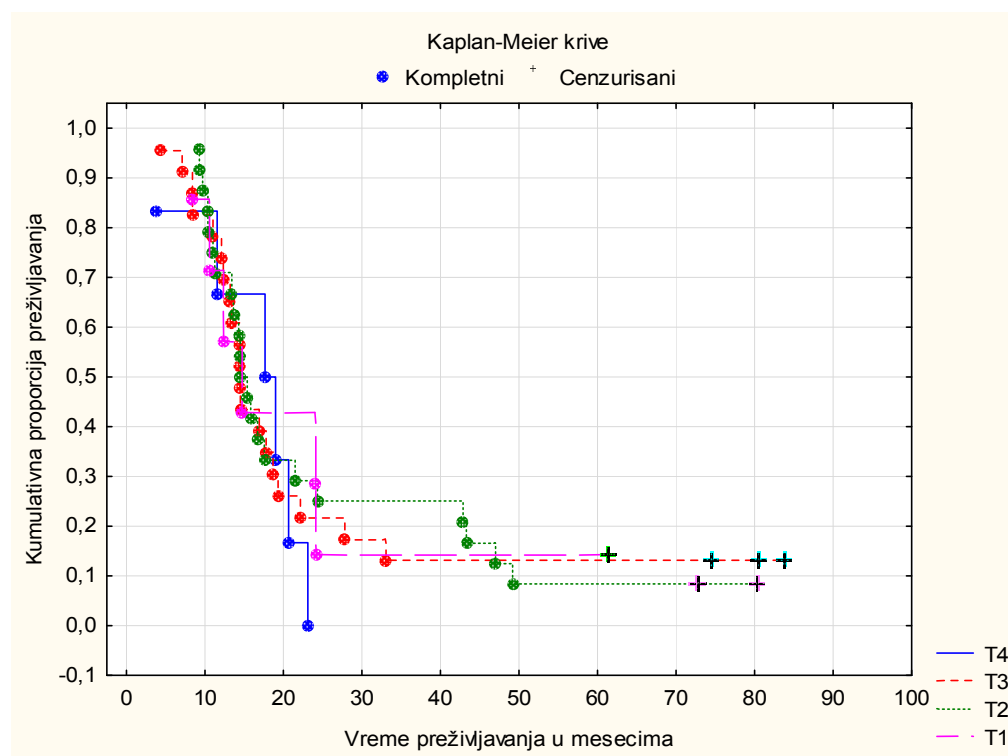
Tabela 37 prikazuje osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika u odnosu na T faktor, a analizom vremena preživljavanja ispitanika u odnosu na T faktor nisu nađene statistički značajne razlike za vreme preživljavanja između grupe ispitanika sa T1, T2, T3 i T4 faktorom ( $p=0,99$ ) (Grafikon 29). Uočava se da T4 stadijum ima najkraće prosečno

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

preživljavanje (15,96 meseci) i najmanje maksimalno preživljavanje (23,1 mesec), ali bez statističke značajnosti u odnosu na druge T deskriptore.

Tabela 37. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika u odnosu na T faktor

| T faktor | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |      |       |               |                |          |
|----------|---|--------|---------|------|-------|---------------|----------------|----------|
|          | Broj  | Prosek | Mediana | Min  | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| T1       | 7   | 22,22  | 14,67   | 8,37 | 61,37 | 10,53         | 24,20          | 18,36    |
| T2       | 24  | 24,53  | 14,92   | 9,27 | 80,27 | 11,15         | 33,60          | 20,32    |
| T3       | 23  | 23,57  | 14,43   | 4,33 | 83,73 | 12,10         | 22,13          | 23,10    |
| T4       | 6   | 15,96  | 18,33   | 3,77 | 23,10 | 11,57         | 20,67          | 7,12     |



Grafikon 29. Preživljavanje ispitanika u odnosu na T faktor

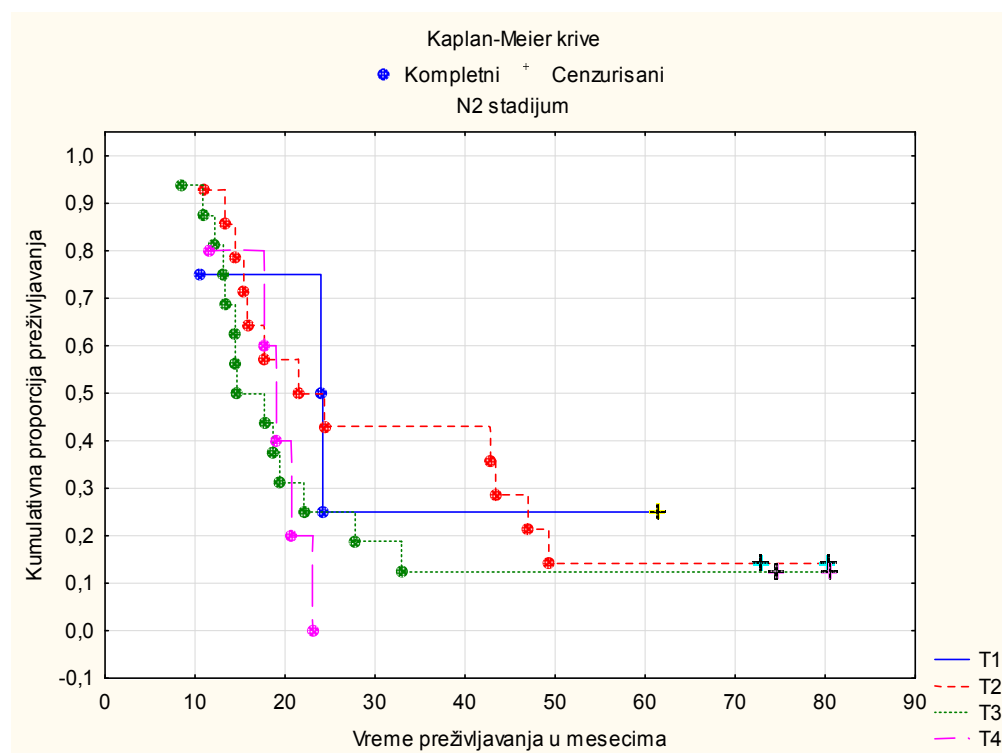
Tabela 38 prikazuje osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC u odnosu na T faktor, a analizom vremena preživljavanja ovih ispitanika u odnosu na T faktor nisu nađene statistički značajne razlike za vreme preživljavanja između grupe ispitanika sa T1, T2, T3 i T4 faktorom ( $p=0,47$ ) (Grafikon 30). I ovde je takođe uočeno da

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

T4 stadijum ima najkraće prosečno preživljavanje (18,4 meseci) i najmanje maksimalno preživljavanje (23,1 mesec), ali bez statističke značajnosti u odnosu na druge T faktore.

Tabela 38. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC u odnosu na T faktor

| T faktor u grupi N2 | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |       |       |               |                |          |
|---------------------|---|--------|---------|-------|-------|---------------|----------------|----------|
|                     | Broj  | Prosek | Mediana | Min   | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| T1                  | 4   | 30,03  | 24,10   | 10,53 | 61,37 | 17,27         | 42,78          | 21,85    |
| T2                  | 14  | 33,50  | 22,97   | 10,97 | 80,27 | 15,37         | 46,93          | 22,76    |
| T3                  | 16  | 24,68  | 16,18   | 8,47  | 80,47 | 13,23         | 24,93          | 21,56    |
| T4                  | 5   | 18,40  | 19,00   | 11,57 | 23,10 | 17,67         | 20,67          | 4,32     |



Grafikon 30. Preživljavanje ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC u odnosu na T faktor

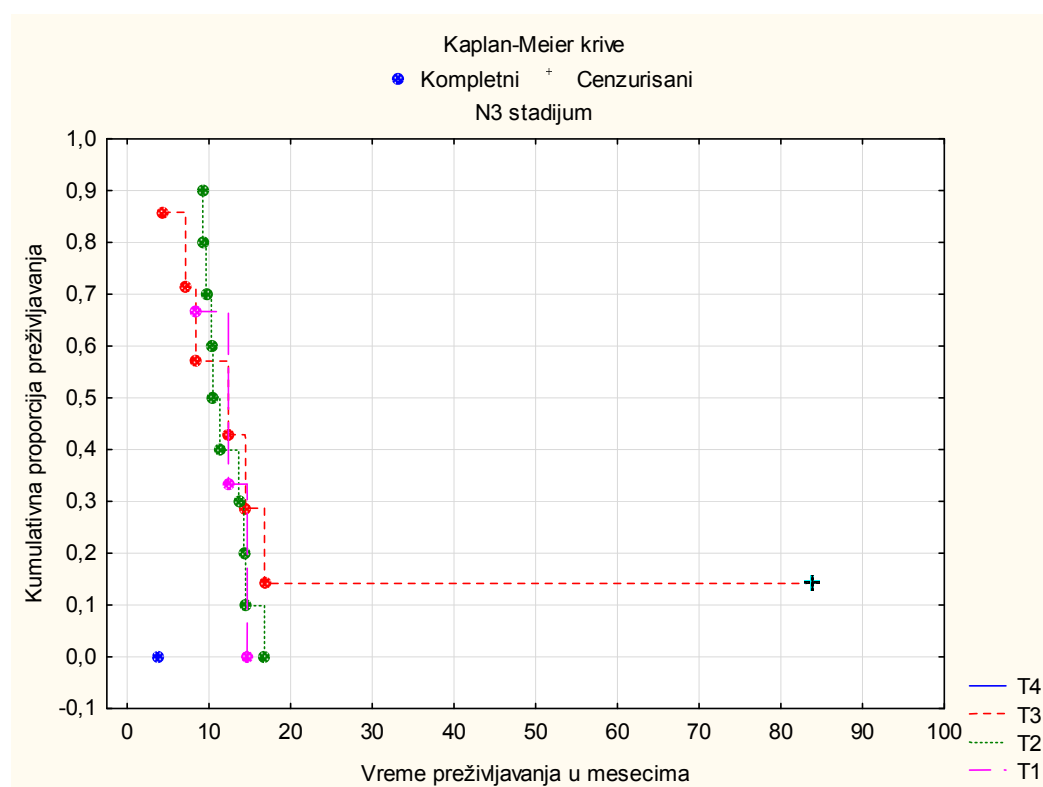
U tabeli 39 su prikazane osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC u odnosu na T faktor, a analizom vremena preživljavanja

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

ovih ispitanika u odnosu na T faktor nisu nađene statistički značajne razlike za vreme preživljavanja između grupe ispitanika sa T1, T2, T3 i T4 faktorom ( $p=0,43$ ) (Grafikon 31).

Tabela 39. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC u odnosu na T faktor

| T faktor u grupi N3 | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |      |       |               |                |          |
|---------------------|---|--------|---------|------|-------|---------------|----------------|----------|
|                     | Broj  | Prosek | Mediana | Min  | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| T1                  | 3   | 11,81  | 12,40   | 8,37 | 14,67 | 8,37          | 14,67          | 3,19     |
| T2                  | 10  | 11,97  | 10,88   | 9,27 | 16,73 | 9,73          | 14,37          | 2,64     |
| T3                  | 7   | 21,03  | 12,37   | 4,33 | 83,73 | 7,13          | 16,90          | 27,99    |
| T4                  | 1   | 3,77   | 3,77    | 3,77 | 3,77  | 3,77          | 3,77           |          |



Grafikon 31. Preživljavanje ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC u odnosu na T faktor

Tabela 40 prikazuje osnovne deskriptivne statistike za ispitanike u odnosu na zahvaćenost ipsilateralnih medijastinalnih limfnih čvorova (N2) i kontralateralnih medijastinalnih limfnih

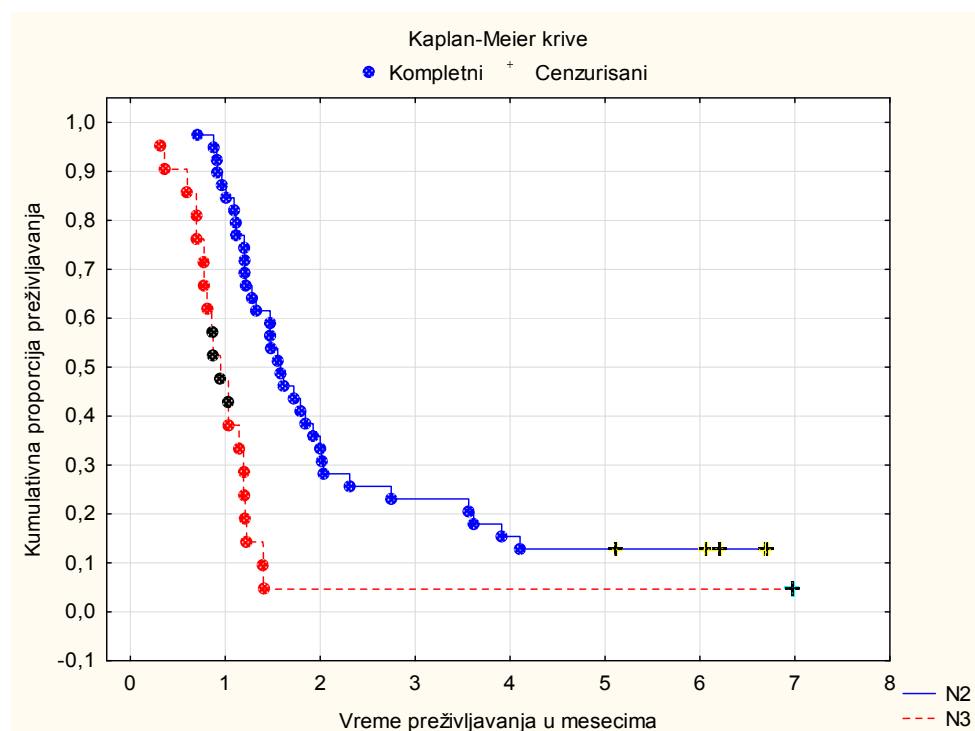
**Prognošički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

čvorova (N3), pri čemu se uočava da medijana preživljavanja ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC iznosi 19 meseci, a ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC 11,3 meseci.

Tabela 40. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika u odnosu na zahvaćenost medijastinalnih limfnih čvorova

| grupa | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |      |       |               |                |          |
|-------|---|--------|---------|------|-------|---------------|----------------|----------|
|       | Broj  | Prosek | Mediana | Min  | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| N2    | 39  | 27,59  | 19,00   | 8,47 | 80,47 | 14,40         | 32,97          | 20,70    |
| N3    | 21  | 14,58  | 11,33   | 3,77 | 83,73 | 9,27          | 14,40          | 16,25    |

Analizom vremena preživljavanja ispitanika u odnosu na zahvaćenost medijastinalnih limfnih čvorova metastatskim procesom utvrđene su statistički značajne razlike u smislu dužeg preživljavanja ispitanika sa N2 stadijumom (metastatski zahvaćeni ipsilateralni medijastinalni limfni čvorovi) u odnosu na ispitanike sa N3 stadijumom (metastatski zahvaćeni kontralateralni medijastinalni limfni čvorovi) ( $p=0,00003$ ) (Grafikon 32).



Grafikon 32. Preživljavanje ispitanika u odnosu na ipsilateralnu (N2) ili kontralateralnu (N3) zahvaćenost medijastinalnih limfnih čvorova

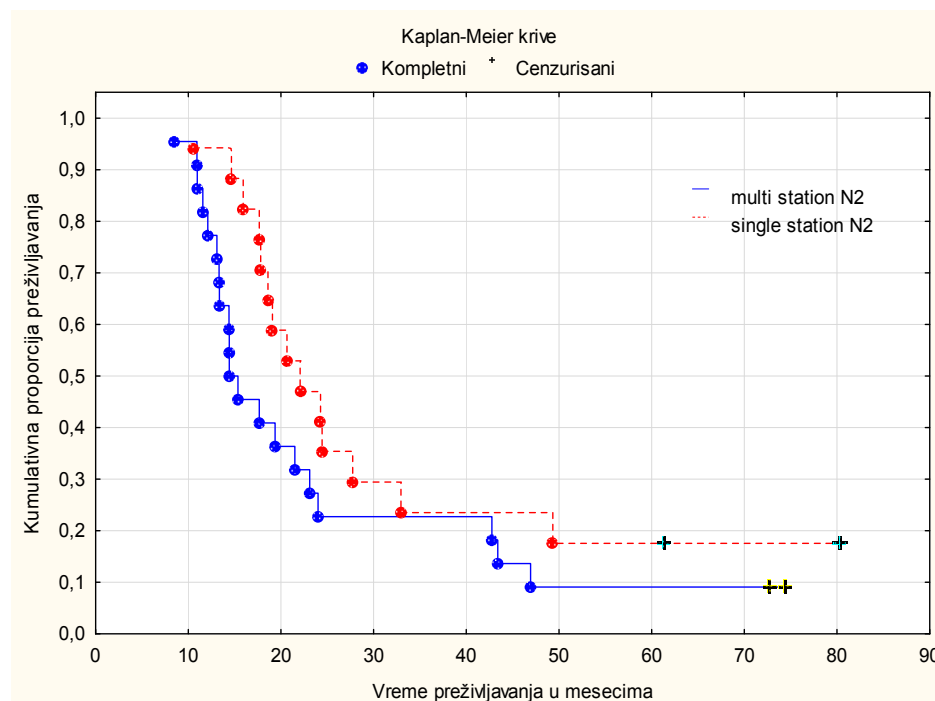
**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

U tabeli 41 su prikazane osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC u odnosu na broj metastatski zahvaćenih medijastinalnih limfnih čvorova u smislu zahvatanja jedne pozicije (single station) ili više pozicija (multi station).

Tabela 41. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC u odnosu na broj zahvaćenih medijastinalnih limfnih čvorova (lgl)

| Broj zahvaćenih lgl u grupi N2 | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |       |       |               |                |          |
|--------------------------------|---|--------|---------|-------|-------|---------------|----------------|----------|
|                                | Broj  | Prosek | Mediana | Min   | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| single                         | 17  | 31,62  | 22,13   | 10,53 | 80,47 | 17,77         | 32,97          | 22,33    |
| multi                          | 22  | 24,47  | 14,90   | 8,47  | 74,47 | 13,10         | 24,00          | 19,29    |

Analizom vremena preživljavanja u odnosu na broj metastatski zahvaćenih medijastinalnih limfnih čvorova ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC utvrđene su razlike koje su na granici statističke značajnosti ( $p=0,05385$ ), u smislu dužeg preživljavanja bolesnika sa zahvaćenom samo jednom pozicijom medijastinalnih limfnih čvorova (single station) u odnosu na zahvaćenost više pozicija (multi station) (Grafikon 33).



Grafikon 33. Preživljavanje ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC u odnosu na broj metastatski zahvaćenih medijastinalnih limfnih čvorova (single station i multi station)

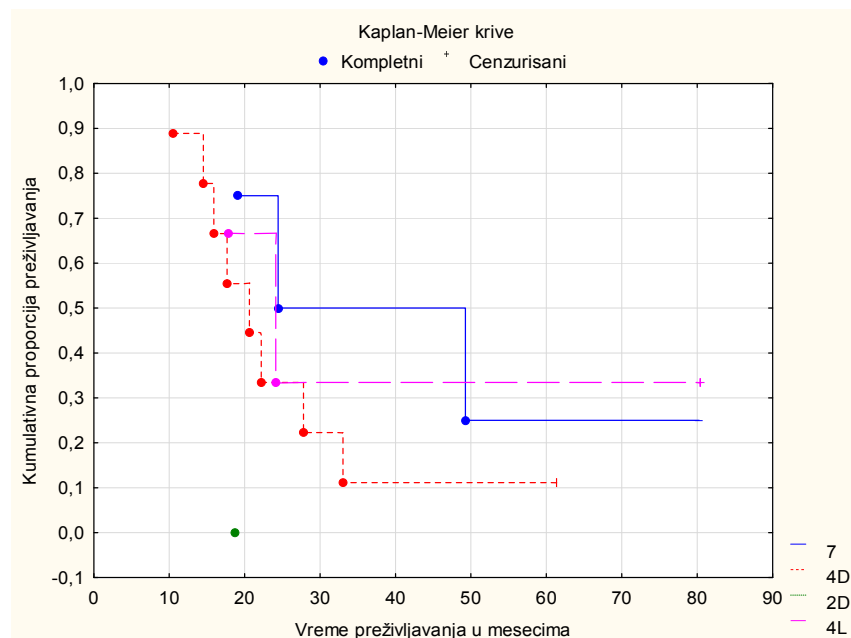
**Prognošički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

U tabeli 42 su prikazane osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika sa single station N2 stadijumom NSCLC u odnosu na poziciju metastatski zahvaćenog medijastinalnog limfnog čvora.

Tabela 42. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika sa single station N2 stadijumom NSCLC u odnosu na poziciju zahvaćenog medijastinalnog limfnog čvora (Igl)

| pozicija<br>Igl u grupi<br>N2 single | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |       |       |               |                |          |
|--------------------------------------|---|--------|---------|-------|-------|---------------|----------------|----------|
|                                      | Broj  | Prosek | Mediana | Min   | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| 2D                                   | 1   | 18,63  | 18,63   | 18,63 | 18,63 | 18,63         | 18,63          |          |
| 4D                                   | 9   | 23,83  | 18,63   | 10,53 | 61,37 | 15,90         | 22,13          | 15,39    |
| 7                                    | 4   | 43,24  | 36,85   | 19,00 | 80,27 | 21,72         | 64,77          | 27,98    |
| 4L                                   | 3   | 40,81  | 24,20   | 17,77 | 80,47 | 17,77         | 80,47          | 34,49    |

Analizom preživljavanja ispitanika sa single station N2 stadijumom NSCLC u odnosu na poziciju metastatski zahvaćenog medijastinalnog limfnog čvora, nije utvrđena statistički značajna razlika u vremenu preživljavanja ( $p=0,4$ ) (Grafikon 34). Uočava se da najkraće preživljavanje imaju ispitanici sa single station N2 stadijumom NSCLC kod kojih je metastatski zahvaćena pozicija 4D i ono iznosi 10,5 meseci, ali bez statističke značajnosti.



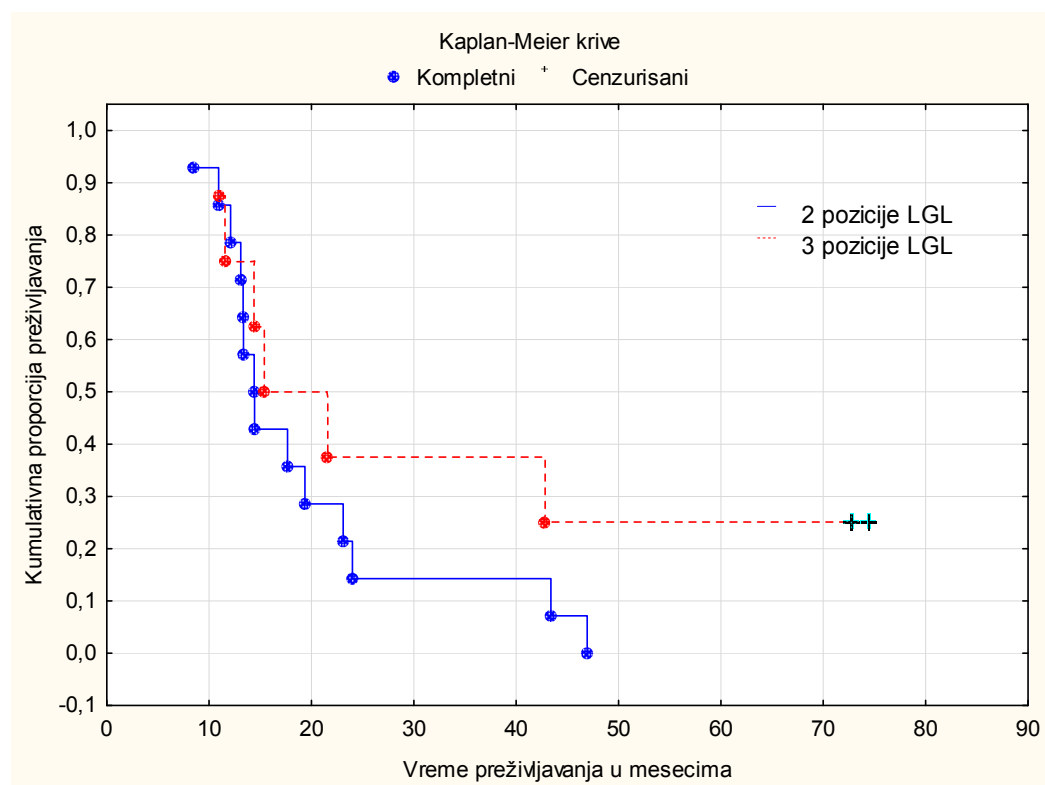
Grafikon 34. Preživljavanje ispitanika sa single station N2 stadijumom NSCLC u odnosu na poziciju metastatski zahvaćenog medijastinalnog limfnog čvora

**Prognošički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

U tabeli 43 su prikazane osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika sa multi station N2 stadijumom NSCLC u odnosu na broj zahvaćenih pozicija medijastinalnih limfnih čvorova, a analizom vremena preživljavanja navedenih ispitanika u odnosu na zahvaćenost 2 ili 3 pozicije medijastinalnih limfnih čvorova, nisu nađene statistički značajne razlike ( $p = 0,19602$ ) (Grafikon 35).

Tabela 43. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika sa multi station N2 stadijumom NSCLC u odnosu na zahvaćene 2 ili 3 pozicije medijastinalnih limfnih čvorova (lgl)

| broj zahvaćenih lgl u grupi N2 multi | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |       |       |               |                |          |
|--------------------------------------|---|--------|---------|-------|-------|---------------|----------------|----------|
|                                      | Broj  | Prosek | Mediana | Min   | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| 2                                    | 14  | 19,61  | 14,42   | 8,47  | 46,93 | 13,10         | 23,10          | 11,70    |
| 3                                    | 8   | 32,98  | 18,43   | 10,97 | 74,47 | 13,00         | 57,77          | 27,07    |



Grafikon 35. Preživljavanje ispitanika sa multi station N2 stadijumom NSCLC u odnosu na broj metastatski zahvaćenih medijastinalnih limfnih čvorova (2 pozicije i 3 pozicije)



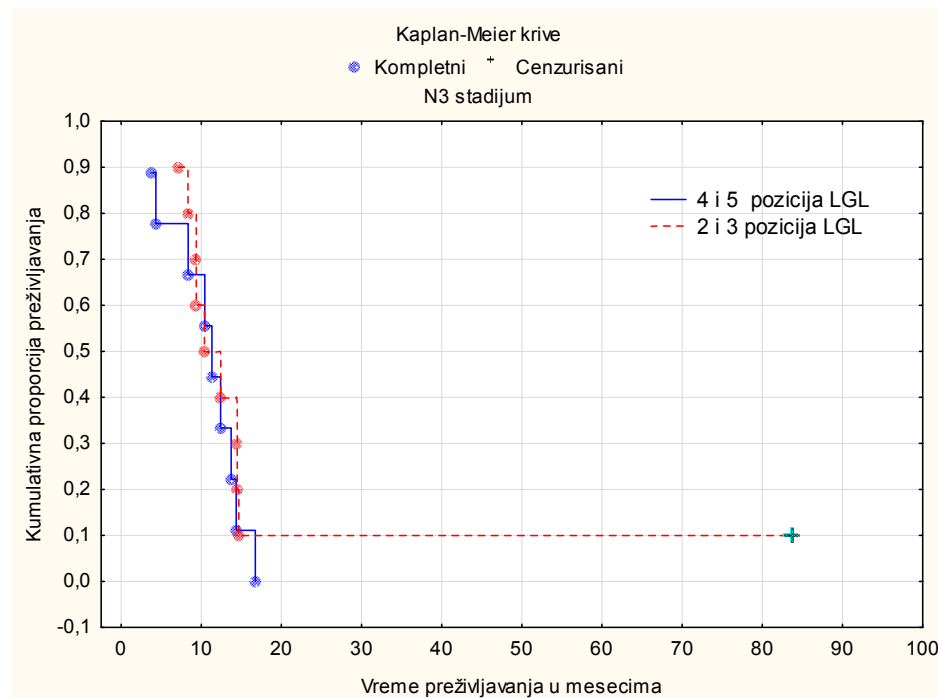
**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

U tabeli 44 su prikazane osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC u odnosu na broj zahvaćenih pozicija medijastinalnih limfnih čvorova.

Tabela 44. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC u odnosu na zahvaćene 2 i 3 pozicije u odnosu na zahvaćenih 4 i 5 pozicija medijastinalnih limfnih čvorova

| broj zahvaćenih<br>lgl u grupi<br>N3 | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |      |       |               |                |          |
|--------------------------------------|---|--------|---------|------|-------|---------------|----------------|----------|
|                                      | Broj  | Prosek | Mediana | Min  | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| 2+3                                  | 12  | 17,56  | 11,37   | 7,13 | 83,73 | 9,28          | 14,57          | 21,06    |
| 4+5                                  | 9   | 10,61  | 11,33   | 3,77 | 16,73 | 8,37          | 13,73          | 4,42     |

Analizom vremena preživljavanja navedenih ispitanika u odnosu na zahvaćenost 2 i 3 pozicije u odnosu na 4 i 5 pozicija medijastinalnih limfnih čvorova, nisu nađene statistički značajne razlike u vremenu preživljavanja ( $p=0,5$ ) (Grafikon 36). Uočava se da kraće prosečno preživljavanje imaju ispitanici sa zahvaćenih 4 i 5 pozicija (10, 6 meseci) u odnosu na 2 i 3 pozicije medijastinalnih limfnih čvorova (17,6 meseci), ali ova razlika nije statistički značajna.



Grafikon 36. Preživljavanje ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC u odnosu na broj metastatski zahvaćenih medijastinalnih limfnih čvorova (2+3 pozicije i 4+5 pozicije)

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

---

U tabeli 45 je analiziran odgovor u odnosu na inicijalno sprovedenu terapiju u vidu hemioterapije (HT) ili hemioradioterapije (HT+RT), pri čemu su ispitanici podeljeni na one koji su imali parcijalni odgovor (PR) i koji su razmatrani za hirurško lečenje i na one koji su imali kao odgovor na terapiju stabilnu bolest (SD) i progresiju bolesti (PD) i koji nisu razmatrani za eventualno hirurško lečenje. Kao što je ranije napomeuto, u analizu nisu uključena 3 ispitanika (jedan zbog inicijalnog hirurškog lečenja i dva zbog lošeg ECOG performans statusa).

Tabela 45. Odgovor na sprovedenu terapiju kod ispitanika

| sprovedena terapija | odgovor na terapiju |        |        |
|---------------------|---------------------|--------|--------|
|                     | SD+PD               | PR     | ukupno |
| HT+RT               | 6                   | 7      | 13     |
|                     | 46,15%              | 53,85% |        |
| HT                  | 34                  | 10     | 44     |
|                     | 77,27%              | 22,73% |        |
| ukupno              | 40                  | 17     | 57     |

Stopa odgovora je za ispitanike lečene hemioraditerapijom iznosila 53,85%, a za ispitanike lečene samo hemioterapijom 22,73%.

Analizom odgovora na sprovedenu hemioterapiju i hemioradioterapiju, utvrđene su statistički značajne razlike, u smislu postizanja boljeg odgovora (PR) ispitanika koji su lečeni hemioradioterapijom u odnosu na ispitanike koji su lečeni hemioterapijom ( $p=0,03118$ ).

Tabela 46 prikazuje odgovor na sprovedenu indukcionu terapiju kod ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC, pri čemu su ispitanici podeljeni na one koji su imali parcijalni odgovor (PR) i koji su razmatrani za hirurško lečenje i na one koji su imali kao odgovor na terapiju stabilnu bolest (SD) i progresiju bolesti (PD).

Tabela 46. Odgovor na sprovedenu indukcionu terapiju kod ispitanika u N2 stadijumu NSCLC

| sprovedena terapija | odgovor na terapiju u grupi N2 |        |        |
|---------------------|--------------------------------|--------|--------|
|                     | SD+PD                          | PR     | Ukupno |
| HT+RT               | 1                              | 6      | 7      |
|                     | 14,29%                         | 85,71% |        |
| HT                  | 21                             | 10     | 31     |
|                     | 67,74%                         | 32,26% |        |
| ukupno              | 22                             | 16     | 38     |

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

---

Stopa odgovora je za ispitanike sa N2 stadijumom NSCLC lečene indukcijom hemioraditerapijom iznosila 85,71%, a za ispitanike lečene indukcijom hemioterapijom 32,26%.

Analizom odgovora na sprovedenu indukcijom hemioterapiju i hemioradioterapiju, utvrđene su statistički značajne razlike, u smislu postizanja boljeg odgovora (PR) ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC koji su lečeni indukcijom hemioradioterapijom u odnosu na ispitanike koji su lečeni hemioterapijom ( $p=0,00967$ ).

U tabeli 47 je prikazan odgovor u odnosu na inicijalno sprovedenu terapiju u vidu hemioterapije i hemio i radioterapije kod ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC, pri čemu se vidi da je samo jedan bolesnik imao parcijalni odgovor (PR), a ostalih 18 je kao odgovor imalo stabilnu bolest (SD) ili progresiju bolesti (PD).

Tabela 47. Odgovor na sprovedenu hemioterapiju i hemio i radioterapiju kod ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC

| sprovedena terapija | odgovor na terapiju u grupi N3 |        |        |
|---------------------|--------------------------------|--------|--------|
|                     | SD+PD                          | PR     | ukupno |
| HT+RT               | 5                              | 1      | 6      |
|                     | 83,33%                         | 16,67% |        |
| HT                  | 13                             | 0      | 13     |
|                     | 100,00%                        | 0,00%  |        |
| ukupno              | 18                             | 1      | 19     |

Stopa odgovora je za ispitanike sa N3 stadijumom NSCLC lečene hemio i radioterapijom iznosila 16,67%, a za ispitanike lečene samo hemioterapijom nije mogla biti izračunata s obzirom da nije postignuta ni PR ni CR.

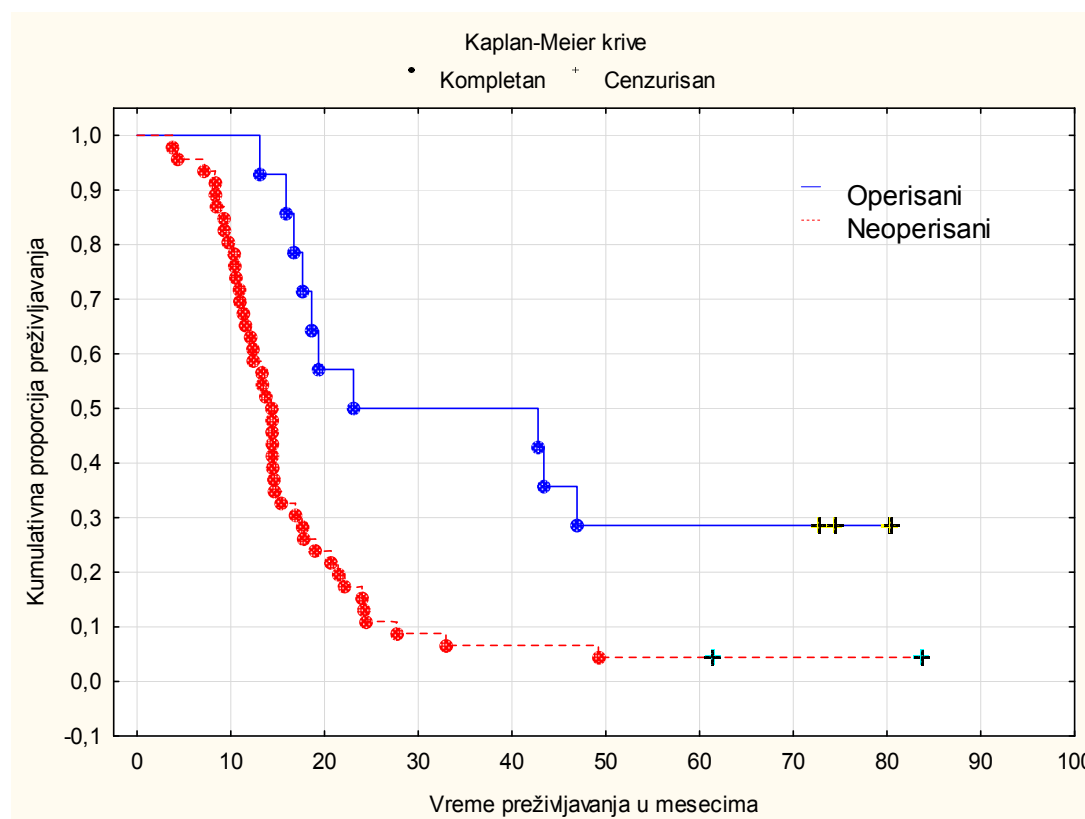
Analizom odgovora na sprovedenu hemioterapiju i hemio i radioterapiju kod ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC, nisu utvrđene statistički značajne razlike u smislu odgovora na sprovedenu vrstu terapije ( $p=0,13046$ ).

Tabela 48 prikazuje osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja u odnosu na sprovedeno operativno lečenje kod ispitanika, a analizom vremena preživljavanja utvrđene su statistički značajne razlike u smislu dužeg vremena preživljavanja ispitanika koji su operisani ( $p=0,00121$ ) (Grafikon 37).

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha**

Tabela 48. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika u odnosu na sprovedeno operativno lečenje

| operacija | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |       |       |               |                |          |
|-----------|---|--------|---------|-------|-------|---------------|----------------|----------|
|           | Broj  | Prosek | Mediana | Min   | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| ne        | 46  | 17,75  | 14,38   | 3,77  | 83,73 | 10,53         | 19,00          | 14,36    |
| da        | 14  | 40,40  | 32,93   | 13,10 | 80,47 | 17,67         | 72,77          | 26,45    |



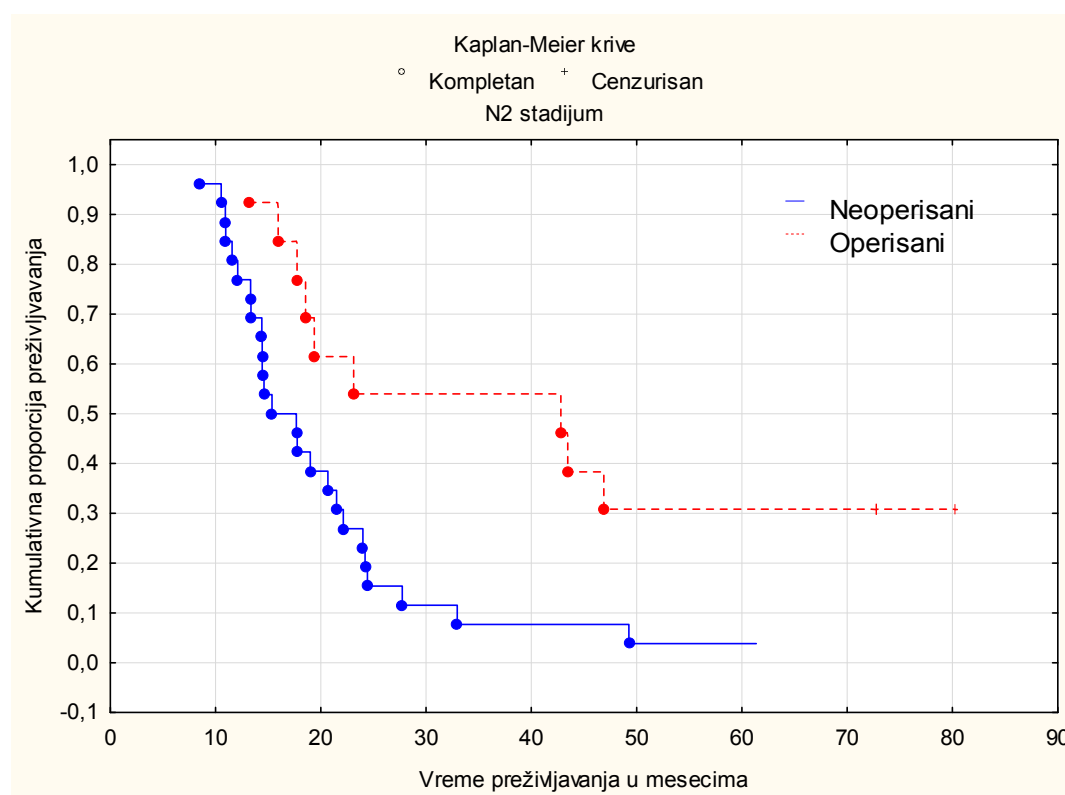
Grafikon 37. Preživljavanje ispitanika u odnosu na sprovedeno operativno lečenje

U tabeli 49 su prikazane osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja u odnosu na sprovedeno operativno lečenje kod ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC, a analizom vremena preživljavanja ovih ispitanika utvrđene su statistički značajne razlike u smislu dužeg vremena preživljavanja ispitanika koji su operisani ( $p = 0,00792$ ) (Grafikon 38).

**Prognošički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

Tabela 49. Osnovne deskriptivne statistike za vreme preživljavanja ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC u odnosu na sprovedeno operativno lečenje

| Operacija u grupi N2 | Deskriptivne statistike: Vreme preživljavanja |        |         |       |       |               |                |          |
|----------------------|---|--------|---------|-------|-------|---------------|----------------|----------|
|                      | Broj  | Prosek | Mediana | Min   | Max   | Donji kvartil | Gornji kvartil | Std.Dev. |
| ne                   | 26  | 20,28  | 16,52   | 8,47  | 61,37 | 13,33         | 24,00          | 12,03    |
| da                   | 13  | 42,22  | 42,77   | 13,10 | 80,47 | 18,63         | 72,77          | 26,61    |



Grafikon 38. Preživljavanje ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC u odnosu na sprovedeno hirurško lečenje

S obzirom da je u N3 stadijumu NSCLC operisan samo jedan bolesnik, dalja analiza ovog faktora u odnosu na vreme preživljavanja u navedenoj grupi bolesnika nije rađena.

Jednogodišnje preživljavanje ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC iznosi 87,2%, a ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC 47,6%. Analizom jednogodišnjeg preživljavanja ispitanika,

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

---

utvrđeno je da postoje statistički značajne razlike u jednogodišnjem preživljavanju pri čemu grupa ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC ima veći procenat preživljavanja duži od jedne godine (87,2%) u odnosu na grupu ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC (47,6%) ( $p=0,00095$ ) (Tabela 50).

Tabela 50. Jednogodišnje preživljavanje ispitanika

|        | jednogodišnje preživljavanje |              | ukupno |
|--------|------------------------------|--------------|--------|
|        | $\leq 1$                     | $>1$         |        |
| N2     | 5<br>12,82%                  | 34<br>87,18% | 39     |
| N3     | 11<br>52,38%                 | 10<br>47,62% | 21     |
| ukupno | 16                           | 44           | 60     |

Dvogodišnje preživljavanje ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC iznosi 33,3%, a ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC 4,8%. Analizom dvogodišnjeg preživljavanja ispitanika, utvrđeno je da postoje statistički značajne razlike u dvogodišnjem preživljavanju pri čemu grupa sa N2 stadijumom NSCLC ima veći procenat preživljavanja duži od dve godine (33,3%) u odnosu na grupu ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC (4,8%) ( $p=0,01257$ ) (Tabela 51).

Tabela 51. Dvogodišnje preživljavanje ispitanika

|        | dvogodišnje preživljavanje |              | ukupno |
|--------|----------------------------|--------------|--------|
|        | $\leq 2$                   | $>2$         |        |
| N2     | 26<br>66,67%               | 13<br>33,33% | 39     |
| N3     | 20<br>95,24%               | 1<br>4,76%   | 21     |
| ukupno | 46                         | 14           | 60     |

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

---

Petogodišnje preživljavanje ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC iznosi 12,8%, a ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC 4,8%. Analizom petogodišnjeg preživljavanja ispitanika, utvrđeno je da ne postoje statistički značajne razlike u petogodišnjem preživljavanju grupe ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC i grupe ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC ( $p=0,32098$ ) (Tabela 52).

Tabela 52. Petogodišnje preživljavanje ispitanika

|        | petogodišnje preživljavanje |             | ukupno |
|--------|-----------------------------|-------------|--------|
|        | $\leq 5$                    | $>5$        |        |
| N2     | 34<br>87,18%                | 5<br>12,82% | 39     |
| N3     | 20<br>95,24%                | 1<br>4,76%  | 21     |
| ukupno | 54                          | 6           | 60     |

Jednogodišnje preživljavanje ispitanika sa single station N2 stadijumom NSCLC iznosi 94,1%, a ispitanika sa multi station N2 stadijumom NSCLC 81,8%. Analizom jednogodišnjeg preživljavanja ispitanika sa single station i multi station N2 stadijumom NSCLC, utvrđeno je da ne postoje statistički značajne razlike između ove dve grupe ispitanika ( $p=0,25459$ ) (Tabela 53).

Tabela 53. Jednogodišnje preživljavanja ispitanika sa single station i multi station N2 stadijumom NSCLC

|           | jednogodišnje preživljavanje |              | ukupno |
|-----------|------------------------------|--------------|--------|
|           | $\leq 1$                     | $>1$         |        |
| multi N2  | 4<br>18,18%                  | 18<br>81,82% | 22     |
| single N2 | 1<br>5,88%                   | 16<br>94,12% | 17     |
| ukupno    | 5                            | 34           | 39     |

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha**

---

Dvogodišnje preživljavanje ispitanika sa single station N2 stadijumom NSCLC iznosi 47,1%, a ispitanika sa multi station N2 stadijumom NSCLC 22,7%. Analizom dvogodišnjeg preživljavanja ispitanika sa single station i multi station N2 stadijumom NSCLC, utvrđeno je da ne postoje statistički značajne razlike između ove dve grupe ispitanika ( $p=0,10996$ ) (Tabela 54).

Tabela 54. Dvogodišnje preživljavanja ispitanika sa single station i multi station N2 stadijumom NSCLC

|           | dvogodišnje preživljavanje |        | ukupno |
|-----------|----------------------------|--------|--------|
|           | $\leq 2$                   | $>2$   |        |
| multi N2  | 17                         | 5      | 22     |
|           | 77,27%                     | 22,73% |        |
| single N2 | 9                          | 8      | 17     |
|           | 52,94%                     | 47,06% |        |
| ukupno    | 26                         | 13     | 39     |

Petogodišnje preživljavanje ispitanika sa single station N2 stadijumom NSCLC iznosi 17,6% a ispitanika sa multi station N2 stadijumom NSCLC 9,1%. Analizom petogodišnjeg preživljavanja ispitanika sa single station i multi station N2 stadijumom NSCLC, utvrđeno je da ne postoje statistički značajne razlike između ove dve grupe ( $p=0,42805$ ) (Tabela 55).

Tabela 55. Petogodišnje preživljavanja ispitanika sa single station i multi station N2 stadijumom NSCLC

|           | petogodišnje preživljavanje |        | ukupno |
|-----------|-----------------------------|--------|--------|
|           | $\leq 5$                    | $>5$   |        |
| multi N2  | 20                          | 2      | 22     |
|           | 90,91%                      | 9,09%  |        |
| single N2 | 14                          | 3      | 17     |
|           | 82,35%                      | 17,65% |        |
| ukupno    | 34                          | 5      | 39     |



**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

4.3. Analiza uticaja pojedinih faktora rizika na preživljavanje - Cox regresija

Pomoću Cox regresije ispitivan je uticaj pojedinih faktora rizika na preživljavanje ispitanika. Testirani su faktori: pol, histološki tip NSCLC, T faktor, operacija, vrsta sprovedene terapije i odgovor na sprovedenu terapiju. Faktori koji su uključeni u model dati su u tabeli 56.

U istoj tabeli su dati odgovarajući koeficijenti u Cox regresiji, njihova statistička značajnost, hazard odnos između pojedinih vrednosti faktora i odgovarajućih referentnih vrednosti, kao i njihovi intervali poverenja na nivou 95%.

Tabela 56. Činioci rizika u Cox regresiji

| Činioci rizika               | Koeficijent         | Značajnost | Hazard odnos | (95%CI)     |
|------------------------------|---------------------|------------|--------------|-------------|
| <b>Pol</b>                   |                     | 0,790      |              |             |
| Muški                        | Referentna vrednost |            |              |             |
| Ženski                       | 0,096               |            | 1,101        | 0.542—2.236 |
| <b>Histološki tip NSCLC</b>  |                     | 0,962      |              |             |
| Skvamozni                    | Referentna vrednost |            |              |             |
| Ostalo                       | 0,015               |            | 1,015        | 0.548—1.880 |
| <b>T faktor</b>              |                     | 0,939      |              |             |
| T1+T2                        | Referentna vrednost |            |              |             |
| T3+T4                        | 0,023               |            | 1,023        | 0.570—1.836 |
| <b>Operacija</b>             |                     | 0,509      |              |             |
| Operisan                     | Referentna vrednost |            |              |             |
| Neoperisan                   | 0,408               |            | 1,503        | 0.449—5.036 |
| <b>Grupa</b>                 |                     | 0,001      |              |             |
| N2                           | Referentna vrednost |            |              |             |
| N3                           | 1,413               |            | 4.110        | 1.754—9.638 |
| <b>Terapija</b>              |                     | 0,047      |              |             |
| Hemioterapija+ radioterapija | Referentna vrednost |            |              |             |
| Hemioterapija                | 0,894               |            | 2,445        | 1.013—5.902 |
| <b>Odgovor na terapiju</b>   |                     | 0,709      |              |             |
| PR                           | Referentna vrednost |            |              |             |
| SD+PD                        | 0,217               |            | 1,242        | 0.399—3.869 |

Kao referentna vrednost za pol je uzeta vrednost muški pol, a hazard odnos od 1,101 pokazuje da je 10% (1,101 puta) veća trenutna stopa smrtnosti za žene u odnosu na muškarce.

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

Kao referentna vrednost za histološki tip NSCLC je uzeta vrednost skvamozni karcinom, a hazard odnos od 1,015 pokazuje da je svega 1,5% (1,015 puta) veća trenutna stopa smrtnosti za ostale karcinome u odnosu na skvamozni.

Kao referentna vrednost za T stadijum je uzeta vrednost T1+T2, a hazard odnos od 1,023 pokazuje da je 2,3% (1,023 puta) veća trenutna stopa smrtnosti za T3+T4 stadijume u odnosu na T1+T2 stadijume.

Kao referentna vrednost za grupu je uzeta vrednost N2, a hazard odnos od 4,110 pokazuje da je 311% (4,11 puta) veća trenutna stopa smrtnosti za N3 u odnosu na N2.

Kao referentna vrednost za terapiju je uzeta hemioradioterapija, a hazard odnos od 2,445 pokazuje da je 144,5% (2,445 puta) veća trenutna stopa smrtnosti za hemioterapiju u odnosu na hemioradioterapiju.

Kao referentna vrednost za operaciju je uzeta vrednost operisani ispitanik, a hazard odnos od 1,503 pokazuje da je 50% (1,503 puta) veća trenutna stopa smrtnosti za neoperisane u odnosu na operisane ispitanike.

Kao referentna vrednost za odgovor na terapiju je uzeta vrednost PR, a hazard odnos od 1,242 pokazuje da je 24% (1,242 puta) veća trenutna stopa smrtnosti za SD+PD u odnosu na PR.

Prilikom univarijantnih analiza preživljavanja utvrđeno je da postoje statistički značajne razlike u preživljavanju između određenih vrednosti promenljive ECOG. Zbog toga je, prilikom multivarijantne analize, u Cox-ov model uključena i promenljiva ECOG. Međutim, zbog malog broja ispitanika sa ECOG 2, dobijene su veoma velike, nerealne, vrednosti hazard odnosa za ovu promenljivu, što je onemogućilo formiranje Cox-ovog modela, kao i njegovu adekvatnu interpretaciju. Isto se odnosi i na promenljivu NYHA, gde je bio mali broj ispitanika sa vrednostima NYHA II. Iz navedenih razloga, ove dve promenljive nisu mogle biti uključene u multivarijantni model.

## **5. DISKUSIJA**

Precizan stejdžing medijastinalnih limfnih čvorova je ključna tačka za inicijalno lečenje bolesnika sa nemetastatskim stadijumom NSCLC koji u velikoj meri utiče na odluku o svrsishodnosti i pravovremenosti primene hirurškog lečenja, radioterapije i hemioterapije. U našem ispitivanju pokušali smo da utvrdimo prognostičke faktore koji imaju uticaj na preživljavanje bolesnika sa medijastinoskopski dokazanim N2 i N3 stadijumom NSCLC.

Analizom naših ispitanika utvrđeno je da je da su muškarci bili češće zastupljeni u odnosu na žene, pri čemu je osoba muškog pola bilo 47 (78,3%), a osoba ženskog pola 13 (21,7%). Odnos između broja muškaraca i žena je iznosio 3,6:1 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, 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  $24,22 \pm 20,75$  meseci, a kod žena  $18,77 \pm 17,74$  meseci. Analizom vremena preživljavanja ispitanika u odnosu na polnu strukturu nisu utvrđene statistički značajne razlike na vreme preživljavanje ( $p=0,39$ ). Multivarijantnom analizom, u radu je ispitan značaj grupe faktora koji mogu imati uticaj na preživljavanje bolesnika sa NSCLC. Među testiranim faktorima bili su: pol, histološki tip NSCLC, T faktor, N2 status i N3 status, operacija, sprovedena terapija i odgovor na terapiju. Kao referentna vrednost za pol je uzeta vrednost muški pol, a hazard odnos od 1,101 pokazuje da je svega 10% (1,101 puta) veća trenutna stopa smrtnosti za žene u odnosu na muškarce.

Prosečna starost naših ispitanika bila je  $58,2 \pm 9,18$  godina (od 35 godina do 75 godina). Najviše ispitanika, 36,7%, je bilo u starosnoj grupi 56-65. godina. Prosečna starost ispitanika muškog pola je bila  $58,36 \pm 9,67$  godine. Najviše ispitanika muškog pola je bilo u grupi 56-65 godina. Prosečna starost ispitanika ženskog pola je bila  $57,6 \pm 7,42$  godine, a najviše ispitanika

***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

ženskog pola je bilo podjednako u dve u starosne grupe: 46-55 i 56-65 godina. Poređenjem distribucije starosnih grupa po polu uočava se da osobe ženskog pola obolevaju više u mlađem životnom dobu u odnosu na muškarce. Ovo je zapaženo i u drugim radovima u kojima su ispitivani bolesnici sa karcinomom bronha (174,175). Analizom vremena preživljavanja ispitanika u odnosu na starosnu dob, nisu utvrđene statistički značajne razlike na vreme preživljavanja ( $p=0,65$ ). 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, ali je kod svih ispitanika kao uvod u operaciju urađena medijastinoskopija, koja je zbog svog pozitivnog nalaza, zaustavila dalje hirurško lečenje.

U odnosu na histološki tip NSCLC, utvrđeno je da je u našem ispitivanju najčešće bio zastupljen adenokarcinom sa 55%, potom skvamozni karcinom sa 38,4%, a makrocelularni i pleomorfni karcinom su bili zastupljeni podjednako sa 3,3%. 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 dijagnostikovan 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 dijagnostikovan karcinom bronha na teritoriji Vojvodine bio skvamozni karcinom (38%), pa potom adenokarcinom (29,5%) (176). 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. Danas se u svetu, kao rezultat smanjenja broja pušača, registruje smanjenje incidence skvamoznog karcinoma bronha, dok je incidenca adenokarcinoma bronha u porastu. Poznato je da je tokom prethodnih godina došlo do promene u sastavu cigareta u odnosu na tip duvana i u odnosu na hemijski sastav cigareta. Prelazak sa cigareta bez filtera na filter cigarete, uslovio je povećanje dubine inhalacija u pušača. Iz tog razloga, dim iz jakih cigareta bez filtera često biva inhaliran pliće, dovodeći do odlaganja hemijskih karcinogena u centralne disajne puteve i povećavajući mogućnost nastanka skvamoznog karcinoma bronha. Nasuprot tome, dim iz blagih filter cigareta često biva inhaliran dublje, dovodeći do odlaganja hemijskih karcinogena u periferne disajne puteve povećavajući

mogućnost nastanka adenokarcinoma bronha. U isto vreme, smanjenjem sadržaja nikotina, pušači često kompenzatorno povećavaju dubinu inhalacija. 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 (177,178). U literaturi se u poslednje dve decenije mogu naći različiti rezultati ispitivanja koja su se bavila histološkim tipom NSCLC kao prognostičkim faktorom koji utiče na preživljavanje bolesnika sa NSCLC, pri čemu se može zaključiti da su sprovedena ispitivanja dovela do oprečnih rezultata. Takođe rezultati ispitivanja su u velikoj meri uslovljeni povezanošću histološkog tipa NSCLC sa drugim potencijalnim prognostičkim faktorima na preživljavanje bolesnika sa NSCLC. U brojnim studijama je histološki tip NSCLC analiziran u odnosu na pušenje, pol, vrstu sprovedenog lečenja, posebno operativnog lečenja i mnoge druge faktore. U radu Kawaguchija i saradnika 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. Autori ovo objašnjavaju postojanjem EGFR mutacije koja se češće nalazi kod adenokarcinoma u nepušača u odnosu na pušače. Utvrđeno je da su tumori sa EGFR mutacijom dobro diferencirani i skloni manjem broju molekularnih alteracija, što je najverovatnije povezano sa manje agresivnim fenotipom. U odnosu na skvamozni karcinom između grupe pušača i nepušača nisu utvrđene statistički značajne razlike u vremenu preživljavanja, iako je zabeleženo slabije 1-godišnje preživljavanje u grupi nepušača (179). Brojna su istraživanja koja su značaj histološkog tipa NSCLC analizirala u kontekstu polne strukture bolesnike i njihovog preživljavanja i mnoga od njih imaju oprečne rezultate. Istraživači iz Tajvana su analizirali 24910 bolesnika sa karcinomom bronha. U odnosu na histološki tip karcinoma bronha, multivarijantnom analizom utvrđeno je da su muškarci sa makrocelularnim karcinomom u odnosu na skvamozni karcinom imali značajno veći rizik od smrtnog ishoda (HR=1,25). Nešto manji rizik od smrtnog ishoda je utvrđen kod muškaraca sa adenokarcinomom u odnosu na skvamozni karcinom (HR=1,16). U grupi žena, ovaj rizik od smrtnog ishoda kod skvamoznog karcinoma u odnosu na makrocelularni i adenokarcinom je nešto manji (HR=1,24 i HR=1,06; respektivno) (180). Rena i saradnici su u svom radu ispitivali da li žene operisane zbog NSCLC imaju određene prednosti odnosno pozitivne prognostičke faktore u odnosu na muškarce. Univarijantnom analizom je utvrđeno da u uključenih 1426 bolesnika, skvamozni karcinom i ženski pol, predstavljaju

pozitivne prognostičke faktore na vreme preživljavanja. Multivarijantnom analizom je takođe potvrđeno da su skvamozni karcinom i ženski pol nezavisni pozitivni prognostički faktori na preživljavanje (181). Za razliku od prethodnog ispitivanja, grupa islandskih istraživača je analizirala potencijalne prognostičke faktore posle lobektomije kod 213 bolesnika sa NSCLC na Islandu u periodu od 1999. do 2008.g. Multivarijantnom analizom uključenih faktora utvrdili su da je adenokarcinom pozitivan prognostički faktor (HR 0,5; p=0,002) u poređenju sa drugim histološkim tipovima NSCLC (182). Caldarella i saradnici su ispitivali značaj histološkog tipa NSCLC među muškarcima i ženama u odnosu na preživljavanje. Pri tome treba naglasiti da je skvamozni karcinom bio češće zastupljen kod muškaraca nego kod žena (50% i 27%, respektivno), dok je adenokarcinom bio češće zastupljen kod žena nego kod muškaraca (41% i 24%, respektivno), tako da je postojala statistički značajna razlika u distribuciji histološkog tipa NSCLC među ženama i muškarcima. Utvrđeno je da je među ženama preživljavanje bilo statistički značajno duže kod bolesnica sa adenokarcinomom i adenoskvamoznim karcinomom u odnosu na skvamozni karcinom (183). Možda najsveobuhvatniju analizu histološkog tipa NSCLC na vreme preživljavanja bolesnika sa NSCLC pruža analiza Chansky i saradnika koji su uključili ukupno 9137 operisanih bolesnika sa I, II i III stadijumom NSCLC. Najzastupljeniji histološki tipovi su bili adenokarcinom i skvamozni karcinom (36% i 49%, respektivno). Skvamozni karcinom je bio češće zastupljen u stadijumu II i III NSCLC, a nešto manje u stadijumu I NSCLC (35%) u poređenju sa adenokarcinomom, koji je u I stadijumu NSCLC bio zastupljen u 46% bolesnika. Uočena je neravnoteža između histološkog tipa i polne strukture bolesnika. Naime, među ženama je adenokarcinom bio zastupljen u 55%, a skvamozni u 25%, dok je među muškarcima adenokarcinom bio zastupljen u svega 30%, a skvamozni karcinom u 57%. Utvrđena je mala, ali statistički značajna interakcija između histološkog tipa i pola. Kod žena, nakon prilagođavanja stadijumu bolesti i drugim faktorima, nisu utvrđene značajne razlike između skvamoznog karcinoma i adenokarcinoma. Međutim, utvrđena je značajna prednost u odnosu na preživljavanje bolesnika muškog pola sa skvamoznim karcinomom u odnosu na adenokarcinom i makrocelularni karcinom (184). Ista grupa istraživača je analizirala nezavisne prognostičke faktore na preživljavanje u kontekstu kliničkog stadijuma bolesti. U analizu je uključeno 100869 bolesnika, od toga 12428 bolesnika sa NSCLC i 6609 bolesnika sa SCLC. Multivarijantnom analizom je kod bolesnika sa NSCLC utvrđeno da je neskvamozna histologija značajno povezana sa lošijim preživljavanjem. Kada su prognostički faktori analizirani u odnosu

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

na kliničke stadijume, utvrđeno je da je histološki tip, analiziran zajedno sa performans statusom, polom i starosnom dobi, bio značajan prognostički faktor u odnosu na preživljavanje samo u bolesnika sa IIIA stadijumom NSCLC ( $p=0,042$ ). Pri tome je utvrđeno da upravo skvamozni karcinom ima bolju prognozu u odnosu na ostale histološke tipove (185). U ispitivanju Jeremića i saradnika koji su analizirali uticaj potencijalnih prognostičkih faktora na preživljavanje bolesnika sa uznapredovalim NSCLC lečenih hiperfracionisanom radioterapijom sa ili bez konkurentne hemioterapije, multivarijantnom analizom je utvrđeno da su bolesnici sa skvamoznim karcinomom imali značajno bolje preživljavanje u odnosu na druge neskvamozne tipove NSCLC, pri čemu je skvamozni karcinom imao medijanu preživljavanja 24 meseca, adenokarcinom 17 meseci, makrocelularni karcinom 12 meseci, a NOS (nemikrocelularni karcinom kod kojeg nije utvrđena specifična histologija) 18 meseci ( $p<0,0001$ ). Međutim autori nisu utvrdili statistički značajnu razliku između navedena 3 podtipa neskvamoznog karcinoma (186). Literaturni podaci se donekle razlikuju kod operisanih i neoperisanih bolesnika. Inoue i saradnici su analizirali bolesnike sa pIIIA (N2) stadijumom NSCLC koji su lečeni hirurškom resekcijom, pri čemu je utvrđena statistički značajna razlika između bolesnika sa skvamoznim i makrocelularnim karcinomom ( $p=0,002$ ) u korist skvamoznog. Takođe je i preživljavanje bolesnika sa skvamoznim karcinomom pokazalo tendenciju poboljšanja u odnosu na adenokarcinom, ali ova razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,0826$ ) (187).

U našem ispitivanju, analizom vremena preživljavanja svih ispitanika u odnosu na histološki tip NSCLC, nisu utvrđene statistički značajne razlike na vreme preživljavanja ( $p=0,39$ ). Najmanje prosečno vreme preživljavanja kao i najkraće maksimalno vreme preživljavanja su imali ispitanici sa makrocelularnim karcinomom, ali bez statističke značajnosti. U multivarijantnoj analizi je kao referentna vrednost za histološki tip NSCLC uzeta vrednost skvamozni karcinom, a hazard odnos od 1,015 pokazuje da je svega 1,5% (1,015 puta) veća trenutna stopa smrtnosti za ostale karcinome u odnosu na skvamozni, te se može zaključiti da se skvamozni karcinom bronha nije pokazao kao prognostički faktor za preživljavanje naših ispitanika, što se uklapa u rezultate pojedinih navedenih studija.

Performans status predstavlja kvantitativnu procenu opšteg stanja onkološkog bolesnika i njegove aktivnosti u svakodnevnom životu. Dobro je poznata činjenica da performans status bolesnika, pored stadijuma bolesti, u najvećoj meri utiče na terapijske opcije i krajnji ishod bolesti. Najčešće korišćene skale u kliničkoj praksi za procenu performans statusa jesu

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

Karnofsky skala i Zubrod, WHO ili ECOG skala. Karnofsky skala ocenjuje opšte stanje bolesnika u rangu od 100 do 0, pri čemu 100 predstavlja odsustvo simptoma bolesti, a 0 smrt. Zubrod, WHO (World Health Organisation) ili ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skala procenjuju opšte stanje bolesnika od 5 do 0, pri čemu 0 označava asimptomatskog bolesnika, a 5 smrt. Prednost ECOG skale jeste u njenoj jednostavnosti u poređenju sa Karnofsky skalom. Brojna ispitivanja su dokazala da je performans status značajan prognostički faktor u preživljavanju bolesnika sa karcinomom bronha. Kawaguchi i saradnici su u svoje ispitivanje uključili 26957 bolesnika sa NSCLC pri čemu su utvrdili uzajamni uticaj performans statusa sa stadijumom bolesti, starosnom dobi bolesnika i pušenjem. Korišćenjem multivarijantne analize ustanovili su da je performans status (kao i pušački status, pol i starosna dob), nezavisan prognostički faktor na ukupno preživljavanje bolesnika sa NSCLC. Dodatno, multivarijantnom analizom je izvršeno poređenje performans statusa u grupi neoperisanih i u grupi operisanih bolesnika, pri čemu je utvrđeno da je kod bolesnika koji su se podvrgli operativnom lečenju, performans status bio značajan prognostički faktor i taj trend je bio vrlo sličan i kod neoperisanih bolesnika sem sa performans statusom 4 (188). U ispitivanju koje se bavilo analizom kvaliteta života bolesnika sa odmaklim stadijumom NSCLC (IIIA, IIIB i IV stadijum) je pokazano da se očekivano jednogodišnje preživljavanje smanjuje sa porastom ECOG performans statusa. Tako se može očekivati da gotovo svi bolesnici sa ECOG 0 prežive jednu godinu, kod bolesnika sa ECOG 1 se može očekivati jednogodišnje preživljavanje kod 68% bolesnika, kod onih sa ECOG 2 se može očekivati jednogodišnje preživljavanje kod 12% bolesnika, dok kod onih sa ECOG 3 može se očekivati jednogodišnje preživljavanje od svega 8% (189). U jednom od sprovedenih ispitivanja utvrđeno je da je performans status značajan prognostički faktor koji utiče na preživljavanje bolesnika nezavisno od stadijuma bolesti i vrste lečenja. U pomenutom radu je utvrđeno da je statistički značajno duže preživljavanje bolesnika sa karcinomom bronha i sa ECOG 0, a multivarijantnom analizom je utvrđeno da je približno 1,7 puta veći rizik smrtnosti kod bolesnika koji imaju ECOG 1, a približno 4 puta veći rizik smrtnosti kod bolesnika koji imaju ECOG 2 (190).

I rezultati našeg ispitivanja su u skladu sa literaturnim. U našem ispitivanju, najveći broj ispitanika je imao ECOG 1 (85%), potom ECOG 0 (11,7%), dok je 3,3% bolesnika imalo ECOG 2. Analizom vremena preživljavanja u odnosu na performans status ispitanika, utvrđene su statistički značajne razlike u smislu dužeg vremena preživljavanja ispitanika sa ECOG 0 i 1 u



***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

odnosu na ispitanike sa ECOG 2 ( $p=0,00000$ ). U grupi ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC u kojoj nije bilo ECOG 2, analizom vremena preživljavanja ispitanika sa ECOG 0 i ECOG 1, nije nađena statistički značajna razlika za vreme preživljavanja ( $p=0,55$ ). Ovaj rezultat nije iznenađujući s obzirom da je većina naših ispitanika bila previđena za hirurško lečenje, koje je indicirano i kod ECOG 0 i kod ECOG 1. Međutim, u grupi ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC, gde su bili zastupljeni i ECOG 0 i ECOG 1 i ECOG 2, analizom vremena preživljavanja navedenih ispitanika utvrđene su statistički značajne razlike u smislu dužeg vreme preživljavanja ispitanika sa ECOG 0 i ECOG 1 u odnosu na ispitanike sa ECOG 2 ( $p=0,00000$ ).

U literaturi se navodi podatak da pridružena bolest pluća može povećati rizik za nastanak karcinoma bronha. Jedna od najčešće pominjanih bolesti za koju se pretpostavlja da može biti povezana sa karcinomom bronha jeste hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP). U literaturi je povezanost između HOBP-a i karcinoma bronha ustanovljena još 1939.g. HOBP je poznati faktor rizika za nastanak karcinoma bronha i činjenica je da značajan broj bolesnika kod kojih je dijagnostikovao karcinom bronha ima i HOBP. Naime, smatra se da je pušenje glavni uzročnik i HOBP-a i karcinoma bronha, što otežava eliminaciju ovog faktora u statističkim analizama, u cilju utvrđivanja stvarne veze između ove dve bolesti. Iz tog razloga je za objašnjenje značaja HOBP-a u nastanku karcinoma bronha potrebno pronalaženje novih dokaza da ova međusobna povezanost nije uslovljena pušenjem. U poslednje vreme se, zahvaljujući prednostima u domenu molekularne biologije, čini da je u osnovi nenormalna regulacija imunološkog sistema i nastanak hronične inflamacije. Takođe se smatra da veliku ulogu ima i međusobno dejstvo gena i spoljašnje okoline kao i mogućnost postojanja genetske osnove podložnosti za nastanak karcinoma bronha. Kao mogući mehanizam koji povezuje HOBP sa karcinomom bronha se u literaturi navodi deficijencija alfa-1 antitripsina. Kao alternativa se pominje i mogućnost da prisustvo HOBP-a može ukazivati da je osoba obolela od karcinoma bronha primila veću dozu kancerogena iz duvanskog dima. Predloženo je nekoliko mogućih mehanizama u cilju objašnjenja ove povezanosti. Neki od njih uključuju disfunkciju mukocilijarnog klirensa koja dovodi do nagomilavanja plućnih kancerogena; oštećenje DNK slobodnim kiseoničnim radikalima koje rezultuje neravnotežom između oksidanasa i antioksidanasa kao i hroničnu inflamaciju koja vremenom može dovesti do hronične mitogeneze i povećati verovatnoću prelaska endogenog oštećenja DNK u mutaciju (191,192).

Nekoliko epidemioloških studija je ukazalo na povezanost HOBP-a i karcinoma bronha (193,194). Prevalenca HOBP-a među obolelima od karcinoma bronha varira, u zavisnosti od studije, od 40 do 70%. Tako je u radu Kirija i saradnika prevalenca HOBP-a GOLD stepena II ili više u kohorti bolesnika sa karcinomom bronha iznosila 50%, u poređenju sa 8% u kohorti pušača bez karcinoma bronha (OR 11,6). Godišnja incidenca karcinoma bronha je bila bar četiri puta veća u kohorti bolesnika sa HOBP-om u odnosu na opštu populaciju. Ista grupa autora je utvrdila da bolesnici sa prisutnim HOBP-om u vreme dijagnostikovanja karcinoma bronha imaju lošiju prognozu. 3-godišnje preživljavanje u grupi bolesnika sa HOBP-om i karcinomom bronha je iznosilo 15% dok je u grupi bolesnika sa karcinomom bronha, ali bez pridružene HOBP ono iznosilo 26% (195). U sličnom ispitivanju je utvrđeno povećanje smrtnog ishoda uzrokovanog karcinomom bronha u grupi nepušača sa emfizemom (HR 1,66) i u grupi nepušača sa emfizemom i hroničnim bronhitisom (HR 2,44), što je ukazalo na značaj pridruženog HOBP-a na preživljavanje bolesnika sa karcinomom bronha (196). Budišin je u svom ispitivanju utvrdila da je kod 180 bolesnika sa dijagnostikovanim NSCLC njih 35,5% imalo respiratorni komorbiditet, pri čemu u odnosu na stepen težine komorbiditeta nije bilo statističke značajnosti. Utvrđeno je da bolesnici sa respiratornim komorbiditetom imaju približno 2,3 puta veći rizik smrtnosti u odnosu na bolesnike koji nemaju respiratorni komorbiditet. Takođe je utvrđena i statistička značajna razlika u korist dužeg preživljavanja bolesnika bez respiratornog komorbiditeta (190). I u nekim drugim radovima je utvrđeno da se kod karcinoma bronha često sreće respiratorni komorbiditet, i to u 34,2% obolelih od NSCLC, uz napomenu da je najčešće registrovan pridruženi respiratorni komorbiditet upravo HOBP, u 28,6% bolesnika (197). Ahn i saradnici su utvrdili da je analizom bolesnika u I, II i III stadijumu NSCLC najčešće zastupljen komorbiditet bio HOBP, u 31% bolesnika (198). U odnosu na SCLC, prevalenca HOBP-a je isto značajna. Međutim u nekim od sprovedenih ispitivanja nije pokazano da HOBP ima statistički značajan uticaj na preživljavanje bolesnika koji su imali HOBP i SCLC i onih koji nisu imali HOBP (199). Ovo nije iznenađujući podatak s obzirom da je kod agresivnih malignih bolesti koje imaju brži tok, prognostički značaj komorbiditeta manji u odnosu na maligne tumore sporijeg toka. Smatra se da je komorbiditet prognostički najznačajniji kod bolesnika gde je prognostički uticaj samog tumora mali. Suprotno tome, u slučajevima gde je u pitanju uznapredovao ili agresivan tumor koji ima lošu prognozu, značaj komorbiditeta se smanjuje (200). U još jednom ispitivanju je utvrđeno da je prevalenca HOBP-a bila viša kod bolesnika sa

***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

lokalizovanim NSCLC u odnosu na bolesnike sa uznapredovalim NSCLC. Isto tako, u bolesnika sa ograničenim stadijumom SCLC je bila viša stopa prevalence HOBP u odnosu na bolesnike sa proširenim stadijumom SCLC (201).

U našem ispitivanju, većina ispitanika sa N2 i N3 stadijumom NSCLC nije imala pridruženu HOBP, njih 41 (68,3%), dok je 19 (31,7%) ispitanika imalo i HOBP. Od ispitanika koji su imali pridruženu HOBP, većina njih, 14 (73,7%) je imala stepen I po GOLDU, 4 (21%) ispitanika su imala stepen II, a svega 1 (5,3%) ispitanik je imao stepen III. Analizom pridružene HOBP kao prognostičkog faktora za dužinu preživljavanja ispitanika sa N2 i N3 stadijumom NSCLC nisu utvrđene statistički značajne razlike ( $p=0,11$ ). Takođe ni analizom stepena težine HOBP-a prema GOLDU (stepen I, II i III) na dužinu preživljavanja ispitanika sa N2 i N3 stadijumom NSCLC, nisu utvrđene statistički značajne razlike ( $p=0,28$ ). U odnosu na prevalencu pridružene HOBP kod bolesnika sa karcinomom bronha, naši podaci su u skladu sa prethodno navedenim literaturnim podacima. Međutim nepostojanje uticaja HOBP-a na preživljavanje bolesnika sa NSCLC se može objasniti činjenicom da su u naše ispitivanje uključeni ispitanici sa lokalno uznapredovalim NSCLC (stadijum IIIA i IIIB), gde se uticaj komorbiditeta na preživljavanje, kao što je istaknuto i u literaturnim navodima, smanjuje. Takođe, skoro tri četvrtine ispitanika sa HOBP-om je imalo blag stepen HOBP-a, što takođe može doprineti ovakvom rezultatu.

Danas je u svakodnevnoj primeni procena težine kardiovaskularne bolesti, pre svega srčane slabosti, prema simptomima u odnosu na fizičko opterećenje NYHA klasifikacije (4 stepena). Srčana slabost može da nastane zbog gotovo svih bolesti srca (ishemijska bolest srca, kardiomiopatije, srčane mane, oboljenja perikarda) ili nekih drugih oboljenja (HOBP, dijabetes, ciroza jetre, anemija, autoimune bolesti i dr).

U sprovedenom ispitivanju u odnosu na prisustvo kardiovaskularnog komorbiditeta, u analizu su ušla samo kardiovaskularna oboljenja čija je simptomatologija stepenovana prema NYHA klasifikaciji. Od ukupnog broja ispitanika, kod 12 (20%) je utvrđeno prisustvo kardiovaskularnog komorbiditeta sa NYHA simptomatologijom. Od toga, 8 (66,7%) ispitanika je imalo hipertenzivnu kardiomiopatiju, 3 (25%) ispitanika je imalo ishemijsku kardiomiopatiju, a 1 (8,3%) ispitanik je imao valvularnu kardiomiopatiju. Analizom kardiovaskularnog oboljenja sa simptomatologijom NYHA kao prognostičkog faktora za dužinu preživljavanja ispitanika sa N2 i N3 stadijumom NSCLC nije utvrđena statistički značajna razlika među ispitanicima ( $p=0,64$ ).

***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

Međutim, analizom kardiovaskularnog oboljenja sa simptomatologijom NYHA I i NYHA II, utvrđena je statistički značajna razlika pri čemu lošije preživljavanje imaju ispitanici sa NYHA II u odnosu na ispitanike sa NYHA I ( $p=0,003$ ). Poređenjem grupe ispitanika sa kardiovaskularnim oboljenjem i simtomatologijom NYHA II sa ostalim ispitanicima, utvrđena je statistički značajna razlika pri čemu lošije preživljavanje imaju ispitanici sa NYHA II u odnosu na ostale ispitanike ( $p=0,00113$ ). Iako smo u analizu uključili ne sva nego samo ona kardiovaskularna oboljenja koja su se manifestovala određenom simptomatologijom po NYHA klasifikaciji, ipak možemo zaključiti da su naši podaci slični sa literaturnim. Naime, u jednom od sprovedenih ispitivanja, 34,4% bolesnika sa dijagnostikovanim NSCLC je imalo neko od pridruženih kardiovaskularnih oboljenja, pri čemu su najčešće bile zastupljene sledeće kardiovaskularne bolesti: arterijska hipertenzija kod 19 (61,29%) bolesnika, bolest koronarnih arterija i angina pectoris kod 6 (19,35%) bolesnika, dok su ostala oboljenja bila zastupljena u manjem broju. Multivarijantnom analizom je utvrđeno da postoji približno 2,5 puta veći rizik smrtnosti kod bolesnika koji imaju kardiovaskularni komorbiditet u odnosu na bolesnike bez kardiovaskularnog komorbiditeta (190). Ahn i saradnici su utvrdili da je analizom bolesnika u I, II i III stadijumu NSCLC najčešće zastupljen komorbiditet nakon HOBP-a, bila koronarna bolest srca, sa 15%, dok je 11% bolesnika je imalo hroničnu srčanu insuficijenciju (198). U ispitivanju Tammemagija i saradnika utvrđeno je da je najčešći komorbiditet kod bolesnika sa NSCLC bio cirkulatorni (61,3%), a najčešće zastupljena specifična kardiovaskularna bolest je bila arterijska hipertenzija (47,5%) i koronarna bolest srca (19,4%) (197). U još jednom od sprovedenih ispitivanja koje se bavilo komorbiditetima kod bolesnika sa karcinomom bronha, utvrđeno je da je najčešći komorbiditet ovih bolesnika bio upravo kardiovaskularni sa 23%, dok je HOBP bio zastupljen u 22% bolesnika, a arterijska hipertenzija kao poseban entitet u 12% bolesnika. Najčešća kombinacija komorbiditeta je bila HOBP i kardiovaskularna bolest (17%), dok je kombinaciju HOBP-a i arterijske hipertenzije imalo 11% bolesnika. Veću stopu prevalencije kardiovaskularne bolesti su imali bolesnici sa lokalizovanim NSCLC u odnosu na bolesnike sa uznapredovalim NSCLC (201).

Pre samog poređenja rezultata dobijenih u ovom istraživanju i autora koji su se bavili istom problematikom, smatramo da je neophodno ukazati na činjenicu da je s obzirom na heterogenost III stadijuma NSCLC u mnogim radovima pokušana identifikacija određenih prognostičkih faktora koji bi doveli do adekvatne selekcije bolesnika za određenu vrstu lečenja.

## ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

Tako se često u studijama ispituju faktori za koje smo i mi pretpostavili da mogu imati ulogu u prognozi obolelih. Grupisanje stadijuma NSCLC je klasifikacija bolesnika prema određenim TNM deskriptorima koja se zasniva na terapijskim opcijama i prognozi. Da bi se mogao adekvatno evaluirati svaki deo TNM klasifikacije, potrebno je isključiti dva deskriptora, a analizirati jedan. Postavili smo pitanje da li je T status značajan prognostički faktor za bolesnike sa N2 i N3 stadijumom NSCLC. U analizi T deskriptora Rami-Porta i saradnici su, u sklopu predloga revizije grupisanja TNM stadijuma u tada predstojećoj sedmoj reviziji TNM klasifikacije malignih tumora, analizirali 100869 bolesnika. Pri tome je kriterijume za analizu T deskriptora ispunilo 18198 bolesnika, a preživljavanje je računato za klinički i patološki T1, T2, T3 i T4 N0M0 u kompletno resekiranih bolesnika (R0). Analizom preživljavanja u odnosu na veličinu tumora kod bolesnika sa cT1-, cT2- i cT3 cN0 stadijumom, korišćenjem šeste revizije TNM klasifikacije dobijeni su podaci da medijana preživljavanje za cT1 (tumor manji od 2cm) iznosi 68 meseci, za cT1 (tumor veći od 2cm) iznosi 52 meseca, za cT (tumor manji od 5cm) iznosi 43 meseca, za cT2 (tumor od 5 do 7cm) iznosi 30 meseci, za cT2 (tumor preko 7cm) iznosi 17 meseci, a za cT3 iznosi 19 meseci. Ova analiza je dalje korištena radi pravljenja revizije TNM klasifikacije i T deskriptora, ali nam u našoj diskusiji pomaže radi eventualne pretpostavke da karakteristike samog primarnog tumora mogu uticati na preživljavanje (79). U analizi Goldstrawa i saradnika, koji je nastao kao predlog revizije grupisanja TNM stadijuma u tada predstojećoj sedmoj reviziji TNM klasifikacije malignih tumora, analizirano je 67725 slučajeva NSCLC. U analizi su svi bolesnici podeljeni po stadijumima, pri čemu je dat broj ispitanika u određenom stadijumu i HR (hazard odnos) datog stadijuma, a kao referentna vrednost je uzet stadijum T1aN0. Utvrđeno je da za stadijum T1-T2aN2 HR iznosi 3,67, za T2bN2 je 5,47, za T3N2 je 6,69, a za T4N2 je 7,39. Iz navedenog se može zaključiti da iako svi navedeni stadijumi imaju N2 status, postoji različit HR u odnosu na referentnu vrednost T1aN0. S toga bi se moglo očekivati i da stadijum N2 (IIIA) sa T1 i T2 deskriptorom ima bolje preživljavanje u odnosu na N2 (IIIA) sa T3 i T4 (101).

U našem ispitivanju je u odnosu na distribuciju T faktora kod ispitanika, cT1 bio prisutan kod 7 (11,7%) ispitanika, cT2 kod 24 (40%) ispitanika, cT3 kod 23 (38,3%) ispitanika dok je cT4 bio prisutan kod 6 (10%) ispitanika. Analizom vremena preživljavanja u odnosu na T faktor ispitanika, nisu utvrđene statistički značajne razlike na vreme preživljavanja ( $p=0,99$ ). Utvrđeno je da je cT4 stadijum imao najkraće prosečno vreme preživljavanja (15,96 meseci) i najmanje

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

maksimalno vreme preživljavanja (23,1 mesec), ali bez statističke značajnosti u odnosu na druge cT deskriptore. U multivarijantnoj analizi je kao referentna vrednost za T stadijum uzeta vrednost T1+T2, a HR od 1,023 pokazuje da je svega 2,3% (1,023 puta) veća trenutna stopa smrtnosti za T3+T4 stadijume u odnosu na T1+T2 stadijume (101).

U ispitivanju Takenake i saradnika analiziran je ishod hirurške resekcije kao prve linije terapije kod bolesnika sa T3 stadijumom NSCLC, pri čemu je korištena šesta revizija TNM klasifikacije. Uključeno je 145 bolesnika pri čemu je 40 (28%) bolesnika imalo T2 stadijum, 65 (44%) T3, a 40 (28%) bolesnika T4 stadijum. Takođe je značajno da je 67 (46%) bolesnika imalo N0 stadijum, 25 (17%) N1, a 53 (37%) bolesnika N2 stadijum. U studiju nisu uključeni bolesnici koji su primali indukcionu terapiju. Od ukupnog broja ispitanika, operisano je njih 117 (81%). Nije bilo povezanosti između T faktora i operacije ( $p=0,10$ ). Takođe, nije bilo povezanosti između stope kompletne resekcije i T faktora. Ono što su istraživači utvrdili jeste da je T faktor značajno povezan sa nodalnim statusom ( $p<0,01$ ). Analizom 5-godišnjeg preživljavanja utvrđeni su sledeći rezultati: 5-godišnje preživljavanje za T2 je iznosilo 63,1%, za T3 44,3%, a za T4 33,1%. Međutim, nije bilo statistički značajne razlike između grupa ( $p=0,27$ ). Analizom 5-godišnjeg preživljavanja u odnosu na nodalni status utvrđeni su sledeći rezultati: 5-godišnje preživljavanje za N0 je iznosilo 65,2%, za N1 42,2%, a za N2 25,2%. U odnosu na N2 stadijum, 5-godišnje preživljavanje bolesnika sa T2 je bilo 37,3%, sa T3 31,0%, a sa T4 20,6%. Univarijantnom analizom za vreme preživljavanja utvrđeno je da su starosna dob, nodalni status (N faktor) i kurativna resekcija imali značajan uticaj na preživljavanje. Multivarijantnom analizom su kao nezavisni prognostički faktori na preživljavanje bolesnika identifikovani starosna dob i N faktor ( $p=0,02$  i  $p<0,01$ , respektivno), dok se T faktor nije pokazao kao nezavisan prognostički faktor ( $p=0,28$ ) (202). Za razliku od navedenog ispitivanja, Sonobe i saradnici su u retrospektivnoj multicentričnoj studiji, koja je uključila 496 bolesnika iz ukupno 25 bolnica, ispitivajući potencijalne prognostičke faktore u bolesnika sa kompletno reseciranim IIIA(N2) stadijumom NSCLC utvrdili da je pT faktor nezavisan prognostički faktor za ukupno preživljavanje (HR, pT1/pT2/pT3 = 1/1,32/2,03) kao i za preživljavanje do progresije bolesti (HR, pT1/pT2/pT3 = 1/1,37/2,22) (203). U radu Decaluwea i saradnika su analizirani prognostički faktori na preživljavanje kod bolesnika sa pN2 IIIA NSCLC koji su lečeni multimodalnim pristupom. Ukupno 92 bolesnika je uključeno u studiju, i pri tome su svi kao indukcionu terapiju primili hemioterapiju baziranu na cisplatinu, a potom je sprovedeno operativno lečenje. Od 92 bolesnika, njih 9% je imalo inicijalni cT1, 61% je imalo

cT2, 23% je imalo cT3, a svega 7% bolesnika je imalo cT4. Od analiziranih prognostičkih faktora na preživljavanje (pol, strana tumora, lokalizacija tumora, histološki tip, cT faktor, medijastinoskopski rezultat zahvaćenosti limfnih čvorova pre sprovođenja indukciono terapije, stopa odgovora na indukcionu terapiju), cT faktor se nije pokazao kao nezavisan prognostički faktor na preživljavanje ispitivanih bolesnika ( $p=0,86$ ). Jedini faktor koji se i u univarijantnoj u i multivarijantnoj analizi pokazao kao prognostički na preživljavanje jeste inicijalno medijastinoskopski utvrđena zahvaćenost jedne ili više pozicija medijastinalnih limfnih čvorova odnosno single station N2 u odnosu na multi station N2 bolest (204). Ispitivanje Riqueta i saradnika je obuhvatilo 2344 bolesnika sa medijastinalnom limfadenomegalijom i dijagnozom NSCLC, kod kojih je urađena hirurška resekcija. Patološki stejdžing bolesnika je ukazao da je 586 (25%) bolesnika imalo pN2 bolest. Analizirani su mnogi potencijalni prognostički faktori koji mogu imati uticaj na preživljavanje bolesnika. Utvrđeno je da preživljavanje svih uključenih bolesnika nije povezano sa histološkim tipom i sa pT faktorom, ali je preživljavanje bilo značajno bolje kod single station N2 bolesti u odnosu na multi N2 station bolest (medijana preživljavanja je za single station N2 iznosila 24 meseca, a za multi station N2 14 meseci,  $p=0,0002$ ). Analizom bolesnika sa single station N2 stadijumom NSCLC utvrđeno je da je 5-godišnje preživljavanje bilo visoko statistički značajno u odnosu na pT faktor, i ono je za pT3 i pT4 iznosilo 16,3%, za pT2 27,7% i za pT1 42,9% ( $p=0,00004$ ) (205). U radu Stagera i saradnika koji su analizirali hirurško lečenje kod perzistentnog N2/N3 stadijuma NSCLC nakon trimodalne terapije, kod svih bolesnika je inicijalno potvrđena N2 i N3 bolest medijastinoskopijom. U univarijantnoj analizi ypT stadijum se pokazao kao značajan indikator za preživljavanje bolesnika ( $p=0,022$ ), dok se inicijalni cT stadijum nije pokazao značajnim (206).

Naši rezultati se slažu sa prethodno navedenim, s obzirom da smo mišljenja da je kada je u pitanju IIIA (N2) i IIIB (N3) stadijum NSCLC upravo N deskriptor faktor koji dominantno utiče na terapijske opcije, prognozu i preživljavanje bolesnika, dok je prognostički značaj T deskriptora u ovom slučaju manji. Takođe je bitno napomenuti da su neki od ispitanika prema šestoj reviziji TNM klasifikacije, koja je korištena u našem ispitivanju, svrstani u T4 stadijum s obzirom na prisustvo satelitskih tumorskih nodusa u ipsilateralnom režnju pluća gde se nalazi i primarni tumor, što može doprineti manjem značaju T4 stadijuma u našem ispitivanju. Takođe se može zaključiti da se

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

validniji rezultati dobijaju korištenjem patološkog (pT) u odnosu na klinički stejdžing (cT).

NSCLC sa metastatski zahvaćenim ipsilateralnim medijastinalnim limfnim čvorovima se smatra lokalno uznapređovalom bolešću koja rezultuje lošim ishodom, iako ovi bolesnici mogu biti podeljeni u heterogene grupe, kao što su bolesnici sa tzv bulky ekstranodalnim metastazama i bolesnici sa single ili multi station N2 zahvatanjem. Među ovim bolesnicima, određen broj bolesnika sa N2 statusom, uključujući i hirurški otkrivene pozitivne limfne čvorove, je lečen hirurški. Ukupno 5-godišnje preživljavanje bolesnika sa N2 stadijumom NSCLC koji su podvrgnuti kurativnoj hirurškoj resekciji je od 19% do 36%.

Sledeće pitanje koje smo postavili jeste da li je klinički N status (N2 u odnosu na N3) prognostički značajan za preživljavanje naših ispitanika. U analizi Rush i saradnika, koja je nastala kao predlog revizije N deskriptora u tada predstojećoj sedmoj reviziji TNM klasifikacije malignih tumora, analizirano je 67725 slučajeva NSCLC. Od ukupnog broja, njih 38265 nije imalo klinički dokaz metastatske bolesti (cM0) a pri tome je imalo podatke o kliničkom N statusu (cN), dok je 28371 operisanih bolesnika pružilo podatke o patološkom N statusu (pN). Klinički stejdžing je uključio sve testove i imidžing metode korištene za inicijalnu evaluaciju uznapređovalosti NSCLC kao i podatke dobijene medijastinoskopijom, ali ne i torakotomijom. S obzirom da tada PET/CT nije bio uključen u rutinsku kliničku praksu, podaci o ovoj imidžing metodi nisu bili dostupni. Patološki stejdžing je uključio sve podatke dostupne iz kliničkog stejdžinga kao i patološke rezultate uzoraka uzetih tokom torakotomije. Analizom preživljavanja cN statusa za svih 38265 bolesnika (sa bilo kojim T stadijumom) je utvrđeno da je medijana preživljavanja za cN0 iznosila 40 meseci, za cN1 23 meseca, za cN2 14 meseci, a za cN3 svega 9 meseci. Dodatne analize su ukazale da se razlike u preživljavanju pretežno javljaju u bolesnika sa kliničkim stejdžingom koji su operisani. Za bolesnike sa kliničkim stejdžingom i cM0 koji nisu bili operisani, njih 15451, medijana preživljavanja je iznosila za N0 13 meseci, a za N3 9 meseci. Analizom preživljavanja pN statusa 28371 bolesnika sa cM0 i sa bilo kojim T stadijumom koji su operisani, je utvrđeno da je medijana preživljavanja za pN0 iznosila 77 meseci, za pN1 34 meseca, za pN2 21 mesec, a za pN3 svega 12 meseci. Analizom preživljavanja bolesnika koji su operisani, a kod kojih su bili dostupni podaci o kliničkom stejdžingu, njih 22814, utvrđeno je da je medijana preživljavanja za cN0 iznosila 60 meseci, za cN1 30 meseci, za cN2 26 meseci, a za cN3 18 meseci. Poređenje vremena preživljavanja



***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

između cN i pN ukazuje da su dodatni podaci koji su dobijeni iz patološkog stejdžinga definisali grupu N0 tumora sa boljim preživljavanjem i grupu N3 tumora sa lošijim preživljavanjem nego što se to očekivalo od samog kliničkog stejdžinga (130). Prema analizi Groome i saradnika, u okviru projekta za stejdžing karcinoma bronha od strane IASLC, utvrđeno je da je preživljavanje bolesnika sa klinički dokazanom N bolesti u okviru NSCLC zavisno od geografske regije i izvora podataka. Tako na primer, medijana preživljavanja bolesnika sa cN2 u severnoj Americi iznosi 17 meseci, u Aziji i Australiji 20 meseci, a u Evropi 12 meseci. U odnosu na izvor podataka, medijana preživljavanja za cN2 prema konzorcijumima i hirurškim serijama iznosi 22 meseca, prema registrima i serijama 11 meseci, a prema kliničkim studijama 14 meseci. U odnosu na geografsku regiju, medijana preživljavanja bolesnika sa cN3 u severnoj Americi iznosi 12 meseci, u Aziji i Australiji 11 meseci, a u Evropi 8 meseci. U odnosu na izvor podataka, medijana preživljavanja za cN3 prema konzorcijumima i hirurškim serijama iznosi 12 meseci, prema registrima i serijama 8 meseci, a prema kliničkim studijama 10 meseci (207).

Naše ispitivanje je uključilo 60 ispitanika, kod kojih je medijastinoskopijom utvrđena metastatska zahvaćenost medijastinalnih limfnih čvorova. Od 60 ispitanika, 39 (65%) ispitanika je imalo zahvaćenost ipsilateralnih medijastinalnih limfnih čvorova odnosno N2 stadijum, a 21 (35%) ispitanika je imalo zahvaćenost kontralateralnih medijastinalnih limfnih čvorova odnosno N3 stadijum bolesti. U odnosu na zahvaćenost medijastinalnih limfnih čvorova metastatskim procesom i preživljavanje ispitanika sa N2 i N3 stadijumom NSCLC utvrđene su statistički značajne razlike u smislu dužeg preživljavanja ispitanika sa N2 stadijumom u odnosu na ispitanike sa N3 stadijumom ( $p = 0,00003$ ). Prosečno preživljavanje ispitanika sa cN2 stadijumom bolesti je iznosilo 27,6 meseci, a sa cN3 stadijumom NSCLC 14,6 meseci, dok je medijana preživljavanja za N2 stadijum iznosila 19 meseci, a za N3 stadijum 11,3 meseci. Naši podaci se poklapaju sa literaturnim, posebno u odnosu na Rush i saradnike i njihovo tumačenje vremena preživljavanja operisanih bolesnika u odnosu na cN status. U odnosu na podatke Grooma i saradnika, nešto duža medijana preživljavanja naših ispitanika bi se mogla objasniti preciznošću medijastinoskopske tehnike. Na taj način smatramo da je u naših ispitanika N2 i N3 stadijum dijagnostikovao i kod ispitanika koji drugim kliničkim metodama nisu bili svrstani u N2 i N3 stadijum NSCLC. Multivarijantnom analizom je utvrđeno da je N2 stadijum NSCLC nezavisan prognostički faktor za vreme preživljanja ispitanika sa N2 i N3 stadijumom NSCLC. Kao referentna vrednost za grupu je uzeta vrednost N2, a HR od 4,110 pokazuje da je 4,11 puta

***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

veća trenutna stopa smrtnosti za N3 stadijum u odnosu na N2 stadijum NSCLC. Analizom jednogodišnjeg preživljavanja ispitanika, utvrđeno je da postoje statistički značajne razlike u jednogodišnjem preživljavanju pri čemu grupa ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC ima veći procenat ispitanika koji su živeli duže od godinu dana (87,2%) u odnosu na grupu ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC (47,6%) ( $p=0,00095$ ). Takođe je utvrđeno da postoje statistički značajne razlike u dvogodišnjem preživljavanju pri čemu grupa sa N2 stadijumom NSCLC ima veći procenat ispitanika koji su živeli duže od dve godine (33,3%) u odnosu na grupu ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC (4,8%) ( $p=0,01257$ ). Statistički značajne razlike između ispitanika sa N2 i N3 stadijumom NSCLC se gube u odnosu na 5-godišnje preživljavanje ( $p=0,32098$ ). Naši rezultati su u skladu sa literaturnim.

Sledeći prognostički faktor za koji smo pretpostavili da ima značaj za preživljavanje bolesnika sa N2 i N3 stadijumom NSCLC jeste broj zahvaćenih pozicija medijastinalnih limfnih čvorova, što se posebno odnosi na N2 stadijum (single station N2 u odnosu na multi station N2). Rush i saradnici su utvrdili da su, u odnosu na broj zahvaćenih zona limfnih čvorova na preživljavanje, nađene 4 grupe bolesnika sa statistički značajnim razlikama u preživljavanju. Medijana preživljavanja za N1a (single N1 zonu) je iznosila 52 meseca, za N1b (multi N1 zonu) 31 mesec, za N2a (single N2 zonu) 35 meseci, a za N2b (multi N2 zonu) 19 meseci (130).

U našem ispitivanju, u odnosu na broj metastatski zahvaćenih pozicija medijastinalnih limfnih čvorova, uočeno je da je u grupi ispitanika sa N2 stadijumom bilo prisutno 17 (43,6%) ispitanika koji su imali jednu poziciju ipsilateralnog medijastinalnog limfnog čvora zahvaćenu malignim procesom koja je dokazana medijastinoskopski (single station N2), dok je 22 (56,4%) ispitanika imalo više zahvaćenih pozicija (dve ili tri) ipsilateralnih medijastinalnih limfnih čvorova malignim procesom (multi station N2). Kod multi station N2 stadijuma bolesti, kod 14 (63,6%) ispitanika su bile zahvaćene dve pozicije ipsilateralnih medijastinalnih limfnih čvorova, dok je njih 8 (36,4%) imalo zahvaćene tri pozicije ipsilateralnih medijastinalnih limfnih čvorova. U odnosu na broj zahvaćenih pozicija medijastinalnih limfnih čvorova u grupi ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC, uočeno je da su kod 5 (23,8%) ispitanika bile metastatski zahvaćene dve pozicije limfnog čvora dokazane medijastinoskopski, kod 7 (33,3%) ispitanika tri pozicije, kod 3 (14,3%) ispitanika četiri pozicije, a kod 6 (28,6%) ispitanika svih pet pozicija medijastinalnih limfnih čvorova uzorkovanih medijastinoskopski. Analizom vremena preživljavanja u odnosu na broj metastatski zahvaćenih medijastinalnih limfnih čvorova kod ispitanika u N2 stadijumu

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

NSCLC utvrđene su razlike u smislu dužeg preživljavanja ispitanika sa zahvaćenom samo jednom pozicijom medijastinalnih limfnih čvorova (single station N2) u odnosu na zahvaćenost više pozicija (multi station N2) koje su na granici statističke značajnosti ( $p=0,05385$ ). Prosečno preživljavanje ispitanika sa single station N2 stadijumom NSCLC je iznosilo 31,6 meseci, a sa multi station N2 stadijumom NSCLC 24,5 meseci, dok je medijana preživljavanja za single station N2 iznosila 22,1 meseci, a za multi station N3 14,9 meseci. Nešto duža medijana preživljavanja naših ispitanika sa single i multi N2 bolešću bi se mogla objasniti ranije navedenom činjenicom da je kod svih ispitanika urađena medijastinoskopija, koja pruža najpreciznije podatke u odnosu na nodalni status. U odnosu na poziciju medijastinoskopski dokazanog metastatski zahvaćenog medijastinalnog limfnog čvora kod ispitanika sa single station N2 stadijumom bolesti, nije utvrđena statistički značajna razlika u vremenu preživljavanja ( $p=0,4$ ). Uočeno je da najkraće preživljavanje od 10,5 meseci imaju ispitanici sa single station N2 stadijumom bolesti kod kojih je metastatski zahvaćena pozicija 4D, ali bez statističke značajnosti. U odnosu na zahvaćenost dve i tri pozicije ipsilateralnih medijastinalnih limfnih čvorova u ispitanika sa multi station N2 stadijumom NSCLC, nije utvrđena statistički značajna razlika u vremenu preživljavanja ( $p=0,19602$ ). Analizom vremena preživljavanja u odnosu na prisustvo zahvaćenosti dve i tri pozicije u odnosu na četiri i pet pozicija medijastinalnih limfnih čvorova kod ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC, uočava se da kraće prosečno preživljavanje imaju ispitanici sa zahvaćenih četiri i pet pozicija (10, 6 meseci) u odnosu na dve i tri pozicije limfnih čvorova (17,6 meseci), ali ova razlika nije statistički značajna ( $p=0,5$ ).

I u drugim sprovedenim ispitivanjima je utvrđen značaj zahvaćenosti jedne u odnosu na više pozicija medijastinalnih limfnih čvorova. Jedine razlike među autorima se uočavaju u odnosu na klinički i patološki stejdžing single i multi N2 bolesti, ali u oba slučaja razlika je značajna. U ispitivanju Riqueta i saradnika, uključeno je 2344 bolesnika sa NSCLC i medijastinalnom limfadenomegalijom, kod kojih je urađena hirurška resekcija. Patološki stejdžing obuhvaćenih bolesnika je ukazao da je njih 586 (25%) imalo pN2 bolest. Upravo ova grupa bolesnika je bila predmet ispitivanja. Od njih 586, single station N2 bolest je bila prisutna u 66% slučajeva, a multi station N2 bolest u 34% slučajeva. Utvrđeno je da je preživljavanje bilo značajno bolje kod single station N2 bolesti u odnosu na multi station N2 bolest (medijana preživljavanja je za single station N2 iznosila 24 meseca, a za multi station N2 14 meseci,  $p=0,0002$ ) (205). U istraživanju Tsitsiasa i saradnika je utvrđeno nešto kraće preživljavanje

***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

operisanih bolesnika sa single station N2 NSCLC koje je iznosilo 26,5 meseci, a za multi station N2 NSCLC je iznosilo svega 5,4 meseca ( $p=0,005$ ). Ovaj poslednji podatak je od strane autora objašnjen time da je njihova studija bila mala i nerandomizovana kao i da je bila slaba komplijansa bolesnika u odnosu na adjuvantnu hemioterapiju. Uključeno je svega 68 bolesnika sa pN2. Takođe je studija bila retrospektivna, u trajanju od 8 godina, pri čemu su korištene tri različite TNM klasifikacije, kao i različite imidžing metode (CT, PET/CT). Univarijantnom analizom su autori utvrdili da lošiju prognozu imaju bolesnici sa p multi station N2 stadijumom ( $p=0,007$ ), što je takođe potvrđeno i u multivarijantnoj analizi (za p multi station N2 stadijum HR je iznosio 2,34;  $p=0,0047$ ) (208). Martin i saradnici su u svom radu analizirali efekte multimodalnog lečenja koje je uključivalo operativno lečenje, hemioterapiju i radioterapiju kod potencijalno resektabilnih bolesnika sa IIIA stadijumom bolesti. U analizi mnogih faktora, utvrđeno je da je preživljavanje bilo značajno duže kod bolesnika koji su lečeni multimodalnim pristupom u odnosu na bolesnike koji su kao prvu terapijsku opciju imali hiruršku resekciju. Utvrđeno je da je medijana preživljavanja značajno poboljšana ukoliko je bila zahvaćena samo jedna pozicija N2 limfnog čvora (25,3 meseca) u odnosu na dve pozicije limfnih čvorova (16,8 meseci) i u odnosu na više od dve pozicije zahvaćenih limfnih čvorova (15,5 meseci) ( $p<0,001$ ) (209). U ranije spomenutom ispitivanju Decaluwea i saradnika analizirani su prognostički faktori na preživljavanje bolesnika sa pN2 IIIA NSCLC koji su lečeni multimodalnim pristupom. U studiju je uključeno 92 bolesnika koji su primali indukcionu hemioterapiju baziranu na cisplatinu. Od analiziranih prognostičkih faktora na preživljavanje (pol, strana tumora, lokalizacija tumora, histološki tip, cT faktor, medijastinoskopski rezultat zahvaćenosti limfnih čvorova pre sprovođenja indukciono terapije, stopa odgovora na indukcionu terapiju), jedini faktor koji se i u univarijantnoj u i multivarijantnoj analizi pokazao kao prognostički za preživljavanje jeste inicijalno medijastinoskopski utvrđena zahvaćenost jedne ili više pozicija limfnih čvorova. Univarijantnom analizom je utvrđeno da su bolesnici sa single station N2 stadijumom imali 5-godišnje preživljavanje 39% u odnosu na bolesnike sa multi station N2 stadijumom kod kojih je ono iznosilo 17% ( $p<0,005$ ). Multivarijantnom analizom je utvrđeno da je zahvaćenost limfnih čvorova nezavisan prognostički faktor na preživljavanje (HR 0,4;  $p=0,003$ ) (204). Misthos i saradnici su došli do sličnih rezultata. Oni su analizirali prognozu bolesnika sa N2 stadijumom NSCLC koji su operisani. Pri tome su faktori koji su analizirani bili: pol, lokalizacija tumora, strana tumora, histološki tip, obim resekcije i single station N2 stadijum.

### ***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

Multivarijantnom analizom je utvrđeno da jedino zahvaćenost jedne pozicije medijastinalnog limfnog čvora ima nezavisan prognostički uticaj na preživljavanje ( $p=0,001$ ) (210). U radu Andre i saradnika je ispitivano 702 bolesnika sa N2 stadijumom koji su podvrgnuti hirurškoj resekciji, a koji su klasifikovani kao klinička N2 bolest (dijametar limfnog čvora preko 1cm na inicijalnom CT-u) u odnosu na minimalnu N2 bolest (dijametar limfnog čvora manji od 1cm na inicijalnom CT-u) ili multi station N2 u odnosu na single station N2 bolest. Bolesnici koji su imali kliničku N2 bolest ili multi station N2 bolest su imali 5-godišnje preživljavanje od 3 do 11%, dok su bolesnici sa single station N2 i minimalnom N2 imali 5-godišnje preživljavanje od 34%. Na osnovu dobijenih rezultata je zaključeno da bolesnici sa minimalnom N2, single station N2 kategorijom imaju bolju prognozu i predstavljaju grupu bolesnika koja može imati veći benefit od multimodalnog lečenja (210).

Dalje smo postavili pitanje da li indukciona terapija u vidu hemioradioterapije rezultuje boljom stopom odgovora u odnosu na indukcionu hemioterapiju. Da li obezbeđena bolja stopa odgovora dovodi do povećanog broja bolesnika koji bivaju podvrgnuti hirurškoj resekciji? I da li sprovedeno operativno lečenje utiče na preživljavanje bolesnika sa III stadijumom NSCLC nakon indukciono terapije? Poznato je da se uloga indukciono terapije u lečenju lokalno uznapredovalog NSCLC bazira na činjenici da hemioterapija može sprečiti sistemsku bolest, a u isto vreme može smanjiti lokoregionalnu makroskopsku bolest koja se potom može lečiti hirurški, radioterapijom ili njihovom kombinacijom. Različite studije su ispitivale efikasnost indukciono terapije u kontekstu aplikacije hemioterapije ili hemioradioterapije (sekvencijalne ili konkurentne), pa potom sprovedenje hirurškog lečenja u cilju poboljšanja preživljavanja bolesnika sa lokalno uznapredovalim NSCLC. U ispitivanjima koja su se bavila ovim problemom, zabeležene su različite stope odgovora na sprovedenu terapiju. I dalje je ostala kontroverzna uloga hirurškog lečenja u okviru multimodalnog lečenja lokalno uznapredovalog NSCLC.

U našem ispitivanju, kod ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC je 18,4% ispitanika primilo indukcionu hemioradioterapiju, dok je većina ispitanika (81,6%) primila indukcionu hemioterapiju. U odnosu na postignut odgovor na sprovedenu indukcionu terapiju, uočeno je da je kod ispitanika lečenih indukcionom hemioterapijom, odgovor u vidu PR postignut kod 32,3% ispitanika, SD kod 45,1%, a PD kod 22,6% ispitanika. Kod ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC kod kojih je sprovedena indukciona hemioradioterapija PR je postignut kod 85,7% ispitanika, PD

kod 14,3% bolesnika, dok nije zabeležen odgovor u vidu SD i CR. Kod ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC je 31,6% ispitanika primilo hemioradioterapiju, dok je većina ispitanika (68,4%) primila samo hemioterapiju. U odnosu na postignut odgovor kod ispitanika lečenih hemioterapijom, 61,5% ispitanika je imalo SD, a 38,5% PD, dok PR i CR nisu zabeležene u ovoj grupi ispitanika. Kod ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC koji su lečeni hemio i radioterapijom kod 16,7% bolesnika je zabeležena PR, kod većine ispitanika (66,6%) je zabeležena SD, a kod 16,7% ispitanika PD. Analizom odgovora na sprovedenu hemioterapiju i hemioradioterapiju, kod bolesnika sa N2 stadijumom NSCLC, utvrđene su statistički značajne razlike, u smislu postizanja boljeg odgovora (PR) ispitanika koji su lečeni hemioradioterapijom u odnosu na ispitanike koji su lečeni hemioterapijom ( $p=0,03118$ ). Stopa odgovora je za grupu ispitanika sa N2 stadijumom lečenih hemioradioterapijom iznosila 85,71%, a za grupu ispitanika lečenih hemioterapijom 32,26%. Analizom odgovora na sprovedenu hemioterapiju i hemio i radioterapiju kod ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC, nisu utvrđene statistički značajne razlike u odgovoru na vrstu sprovedene terapije ( $p=0,13046$ ). Stopa odgovora je za grupu ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC lečenih hemio i radioterapijom iznosila 16,67%, dok za grupu ispitanika lečenih hemioterapijom nije mogla biti izračunata s obzirom na činjenicu da nijedan ispitanik nije imao PR ili CR.

Naši rezultati se donekle razlikuju od većine rezultata iz literature. Naime, ranija istraživanja su se bazirala na ulozi indukciono hemioterapije kod resektabilnog IIIA stadijuma NSCLC, pri čemu je utvrđena superiornost indukciono hemioterapije u odnosu na inicijalno sprovedenu hiruršku resekciju na preživljavanje bolesnika sa IIIA stadijumom. Novija istraživanja u domenu multimodalnog lečenja III stadijuma NSCLC su ukazala da indukciono hemioradioterapija u odnosu na indukcionu hemioterapiju ne dovodi do značajnog benefita bolesnika sa operisanim i neoperisanim III stadijumom NSCLC. Higgins i saradnici su svom radu poredili preoperativnu hemioterapiju i preoperativnu hemioradioterapiju kod operabilnog III stadijuma NSCLC. Utvrdili su veću stopu patološkog kompletnog odgovora kod bolesnika lečenih sa preoperativnom hemioradioterapijom, pri čemu je utvrđena bolja lokalna kontrola bolesti i poboljšanje u preživljavanju do progresije bolesti, ali bez poboljšanja ukupnog preživljavanja (212). Do sličnih rezultata su došli i Thomas i saradnici koji su utvrdili da preoperativna hemioradioterapija u odnosu na preoperativnu hemioterapiju kod bolesnika sa IIIA-IIIB stadijumom NSCLC povećava patološki odgovor ( $p=0,008$ ), ali ne i preživljavanje

(213). U nekim ispitivanjima je utvrđeno da sprovođenje indukciono hemioradioterapije u odnosu na indukcionu hemioterapiju dovodi do statistički značajno bolje stope odgovora u korist bimodalnog lečenja (87% u odnosu na 57%,  $p=0,049$ ) (214). Možda najsvieobuhvatniju analizu vrste indukciono terapije kod III stadijuma NSCLC pruža analiza Shah i saradnika. Autori su analizirali relevantne studije u sklopu pubmeda koje su analizirale bolesnike sa IIIA(N2) stadijumom NSCLC koji su operisani nakon sprovedene indukciono hemioterapije ili indukciono hemioradioterapije. Nađeno je 7 studija koje su ispunile kriterijume za analizu, pri čemu nijedna studija nije utvrdila benefit u preživljavanju bolesnika kod kojih je u sklopu indukciono terapije uz hemioterapiju pridodata i radioterapija u odnosu na bolesnike koji su lečeni samo indukciono hemioterapijom. Meta analiza sprovedena na randomizovane studije (ukupno 156) takođe nije utvrdila benefit u preživljavanju u odnosu na dodatak radioterapije indukciono hemioterapiji ( $p=0,81$ ) kao što ni meta analiza na sprovedene retrospektivne studije nije utvrdila isto ( $p=0,24$ ) (215).

Smatra se da je oko 15% bolesnika sa NSCLC u stadijumu IIIA (N2). Iako je kompletna hirurška resekcija u IIIA(N2) NSCLC ponekad tehnički izvodljiva, stopa 5-godišnjeg preživljavanja operisanih bolesnika ne prelazi 10%. Preoperativna hemioterapija je podigla ovo 5-godišnje preživljavanje na 17 do 36%. Za bolesnike sa neresektabilnim ili inoperabilnim IIIA(N2) stadijumom NSCLC, kombinacija hemioterapije bazirane na cisplatinu i radioterapije je rezultirala 5-godišnjim preživljavanjem na 20 do 30%. Rezultati randomizovanih kontrolisanih studija koje su poredile konkurentnu indukcionu terapiju praćenu hirurškom resekcijom sa standardnom konkurentnom hemioterapijom i definitivnom radioterapijom bez resekcije nisu pokazali značajnu razliku u ukupnom preživljavanju. Ipak, evropske serije sugerišu da radioterapiju treba razmotriti kao standardno lečenje za ove bolesnike, dok su američke studije naglasile značaj hirurške resekcije kao važnog dela lečenja za selektovane bolesnike. Pri tome uloga hirurškog lečenja kod bolesnika sa N2 stadijumom NSCLC i dalje ostaje kontroverzna. Randomizovane kontrolisane studije koje su poredile hiruršku resekciju u odnosu na radioterapiju sprovedenu nakon indukciono hemioterapije kod bolesnika sa IIIA stadijumom NSCLC, publikovane 2007.g. nisu utvrdile benefit u preživljavanju grupe koja je podvrgnuta hirurškom lečenju (114). Grudni hirurzi su imali prigovor na dizajn studije koja je stvarala „selection bias” s obzirom da medijastinalni status limfnih čvorova nije rutinski sproveden medijastinoskopijom kao i da je N2 grupa bolesnika veoma heterogena pri čemu neki bolesnici

imaju bolju prognozu u odnosu na druge. Dobro je poznata činjenica da bolesnici sa bulky N2 ili kod kojih je klinički utvrđena N2 bolest imaju različitu prognozu u odnosu na bolesnike kod kojih je mikroskopska N2 bolest utvrđena na torakotomiji ili u definitivnim patohistološkim nalazima (114). Smatra se da bolesnici sa bulky i multi station N2 stadijumom nisu kandidati za hirurško lečenje, dok bolesnici sa single station N2 stadijumom, posebno pozicijom 5 ili 6 za levi gornji režanj i pozicijom 4D za desni gornji režanj spadaju u grupu bolesnika koja može imati benefit od hirurškog lečenja u sklopu multimodalnog pristupa (216). Adekvatna selekcija bolesnika sa IIIA (N2) stadijumom NSCLC za hirurško lečenje nakon indukcione terapije je ključna. S obzirom na heterogenost III stadijuma NSCLC, u mnogim radovima je pokušano pronalaženje određenih karakteristika same bolesti koje će poboljšati selekciju bolesnika za hirurško lečenje.

U našem ispitivanju, operativno lečenje je sprovedeno kod 23,3% ispitanika, dok u lečenju većine ispitanika (76,7%) operativno lečenje nije bilo sprovedeno. Kod ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC operativno lečenje je sprovedeno kod 33,3% ispitanika, dok je kod samo 4,8% ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC sprovedeno operativno lečenje. Analizom vremena preživljavanja ispitanika sa N2 i N3 stadijumom NSCLC, utvrđene su statistički značajne razlike u smislu dužeg vremena preživljavanja ispitanika koji su operisani ( $p=0,00121$ ). Analizom vremena preživljavanja ispitanika sa N2 stadijumom NSCLC, utvrđene su statistički značajne razlike u smislu dužeg vremena preživljavanja ispitanika koji su operisani ( $p=0,00792$ ). Ovi rezultati su u saglasnosti sa autorima koji su utvrdili da hirurška resekcija ima svoje mesto u sklopu multimodalnog lečenja lokalno uznapredovalog NSCLC. Japanski istraživači su u svoju studiju uključili bolesnike sa bulky cN2,N3 NSCLC kod kojih je postignut odgovor na indukcionu hemioradioterapiju (uključujući kompletan odgovor, parcijalan odgovor ili stabilnu bolest), a potom je sprovedena hirurška resekcija. Od ukupno 41 bolesnika nađene su sledeće stope odgovora na indukcionu terapiju: 4 bolesnika su imala CR, 28 bolesnika PR, a 9 bolesnika SD. Ukupna stopa odgovora je bila 78%. Svi bolesnici su operisani, ali nije kod svih urađena medijastinoskopija, tako da je moguće da je bilo i lažno pozitivnih N2. Analizom preživljavanja u odnosu na broj zahvaćenih pozicija limfnih čvorova utvrđeno je da su značajno duže preživljavanje imali bolesnici sa single station N2 u odnosu na multi station N2 ( $p=0,0001$ ). Ukupno 5-godišnje preživljavanje je iznosilo 52,7%, a grupa sa kompletnom i parcijalnom regresijom je imala značajno bolje 5-godišnje preživljavanje koje je iznosilo 85,7% u odnosu na



***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

grupu sa slabijim odgovorom na indukcionu terapiju gde je ovo preživljavanje iznosilo 52,4%. Na osnovu rezultata, autori su zaključili da hirurgija ima svoje mesto nakon sprovođenja indukcione hemioradioterapije kod ispitivanih bolesnika sa prihvatljivim morbiditetom i dobrim ishodom (217). Većina autora smatra da uvođenje hirurškog lečenja nakon indukcione terapije ne doprinosi značajnom poboljšanju preživljavanja bolesnika sa lokalno uznapredovalim NSCLC. Možda najveća studija koja je poredila nehiruršku terapiju sa preoperativnom hemioradioterapijom, nakon koje je usledilo operativno lečenje, je bila Intergroup 0319. Ova studija je uključila 396 bolesnika sa IIIA (N2) stadijumom NSCLC koji su randomizovani u grupu koja je primala indukcionu hemioradioterapiju ili u grupu koja je kao definitivnu terapiju primala hemioradioterapiju. Bolesnici su primali indukcionu terapiju sa cisplatinom i etopozidom sa konkurentnom radioterapijom u dozi od 45Gy, a potom je sprovedeno hirurško lečenje. Druga grupa bolesnika je primala isti hemioterapijski protokol, ali je radioterapija aplikovana u dozi od 61Gy. Obe grupe bolesnika, i prva, nakon hirurškog lečenja, i druga, nakon sprovedene radioterapije, su primile i dodatno 2 ciklusa hemioterapije sa cisplatinom i etopozidom. Bolesnici kod kojih je sprovedeno hirurško lečenje su imali bolje preživljavanje do progresije bolesti u odnosu na nehiruršku grupu (22,4% u odnosu na 11,1%, respektivno;  $p=0,017$ ). Medijana preživljavanja prve grupe bolesnika je iznosila 23,6 meseca, a druge grupe 22,2 meseca, tako da se ukupno preživljavanje nije značajno razlikovalo ( $p=0,24$ ). Krive preživljavanja se nisu značajno razlikovale u prve dve godine, ali su počele da se dele nakon druge godine. Do pete godine utvrđen je apsolutni benefit u odnosu na preživljavanje od 7% u hirurškoj grupi u poređenju sa nehirurškom grupom (27% u odnosu na 20%, respektivno;  $p=0,10$ ). Multivarijantnom analizom je utvrđeno da su statistički značajni prognostički faktori na ukupno preživljavanje bili gubitak na telesnoj težini, pol i broj zahvaćenih pozicija medijastinalnih limfnih čvorova (single station N2 u odnosu na multi station N2). Pri tome, hirurško lečenje nije rezultovalo boljim preživljavanjem bolesnika. Autori su s obzirom na dobijene rezultate zaključili da hemioterapija sa radioterapijom sa ili bez resekcije jeste jedna od terapijskih opcija za bolesnika sa IIIA(N2) stadijumom NSCLC, pri čemu hirurgija nije obezbedila bolji ishod lečenja kada je uključena u multimodalno lečenje (116). U radu van Meerbeeck i saradnika su uključeni bolesnici sa histološki ili citološki dokazanim IIIA (N2) stadijumom NSCLC u cilju analiziranja da li indukciona hemioterapija sprovedena pre hirurškog lečenja poboljšava preživljavanje u odnosu na inicijalno sprovedenu hiruršku resekciju. Autori su

***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

pretpostavili da bolju stopu odgovora pruža indukciona hemioterapija (sistemska terapija) u odnosu na radioterapiju (lokoregionalna terapija). Indukciona hemioterapija je dovela do stope odgovora od 61% od uključenih 579 bolesnika. Preostalih 247 bolesnika je isključeno iz studije zbog progresije bolesti ili stabilne bolesti, toksičnosti ili iz drugih razloga. Kod 167 bolesnika je bila predviđena hirurška resekcija, a kod 165 bolesnika radioterapija. Ukupno je operisano 154 bolesnika, a radioterapiju je primilo takođe 154 bolesnika. Medijana preživljavanja operisanih bolesnika je iznosila 16,4 meseci, a zračenih bolesnika 17,5 meseci, dok je 5-godišnje preživljavanje prve grupe bolesnika iznosilo 15,7%, a druge 14%. Preživljavanje do progresije bolesti je bilo slično u obe grupe bolesnika. Na osnovu dobijenih rezultata, autori su zaključili da kod selektiranih bolesnika sa IIIA(N2) stadijumom NSCLC i odgovorom na indukcionu hemioterapiju, hirurška resekcija nije poboljšala ukupno preživljavanje kao ni preživljavanje do progresije bolesti u poređenju sa radioterapijom (114). Li i saradnici su u svom ispitivanju prognostičkih faktora i rezultata indukciono terapije nakon koje je usledila operacija u bolesnika sa IIIA(N2) stadijumom NSCLC uključili 91 bolesnika. Svi bolesnici su primili hemioterapiju baziranu na platini, a njih 29,1% je primilo i radioterapiju. Medijana preživljavanja je iznosila 26 meseci sa 3-godišnjim preživljavanjem od 31,6% i 5-godišnjim preživljavanjem od 20,9%. Od ukupno 91 bolesnika njih 6 (6,6%) je imalo CR, 36 bolesnika je imalo (39,6%) PR, 42 bolesnika (46,2%) SD, a 7 (6,7%) bolesnika PD. Stopa kliničkog odgovora na sprovedenu indukcionu terapiju je iznosila 46,2%. Univarijantnom analizom su kao prognostički faktori na dužinu preživljavanja utvrđeni klinički odgovor ( $p=0,032$ ), kompletna resekcija ( $p=0,002$ ), patološki odgovor tumora ( $<0,001$ ) i „downstaging” medijastinalnih limfnih čvorova ( $p=0,001$ ) (217). U literaturi se navode podaci da indukciona hemioterapija poboljšava preživljavanje u poređenju sa sprovođenjem samo radioterapije kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim NSCLC. Konkurentna hemioradioterapija je superiornija u odnosu na hemioterapiju praćenu radioterapijom. U studiji McAleer i saradnika, jedna grupa bolesnika (ukupno 30) je lečena indukcionom hemioterapijom, a potom konkurentnom hemioradioterapijom, a druga grupa bolesnika (ukupno 164) je lečena indukcionom hemioterapijom pa potom radioterapijom. Od ukupno 194 bolesnika, 183 bolesnika je moglo biti procenjivano, a 141 bolesnik je podvrgnut postindukcionoj evaluaciji. Od 141 bolesnika, kod njih 6 je utvrđena CR, kod 30 PR, kod 99 SD, a kod 6 bolesnika je utvrđena PD. Medijana preživljavanja i ukupno preživljavanje je izračunato za svaku grupu bolesnika sa različitim odgovorom na indukcionu terapiju (CR, PR, SD i PD).

***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

Direktna povezanost je utvrđena između dobrog odgovora na indukcionu hemioterapiju i poboljšanja medijane preživljavanja koje je za bolesnike sa CR iznosilo 21,4 meseca, za PR 16,8 meseci, za SD 15,4 meseci i za PD 6 meseci, respektivno. Kada su krive preživljavanja grupa odgovora na indukcionu terapiju poređene, uočena je statistički značajna razlika ( $p < 0,0001$ ), ukazujući da je bar jedna distribucija preživljavanja statistički značajno različita u odnosu na druge. Međutim, kada su ispitanici grupisani u one koji su imali odgovor na indukcionu hemioterapiju (CR+PR) i one bez odgovora na indukcionu terapiju (SD+PD), nisu dobijene statistički značajne razlike (219). U analizu Cerfolia i saradnika je uključeno 402 bolesnika kod kojih je kliničkim stejdžingom ustanovljena N2 bolest (medijastinoskopijom, VATS-om, EUS-om FNA). Od toga je njih 326 (81%) završilo kompletno indukcionu hemioradioterapiju, a preostali bolesnici ili nisu završili predviđenu indukcionu terapiju, ili su umrli ili su se izgubili u praćenju. Od 326 bolesnika, njih 198 (49%) je prezentovano hirurgu za restejdžing. Nakon toga kod 149 (37%) bolesnika je urađena torakotomija, njih 113 je imalo R0 resekciju, a 36 bolesnika nije imalo hiruršku resekciju. U odnosu na 5-godišnje preživljavanje, utvrđeno je da je ono kod 39 bolesnika koji nisu ni završili indukcionu terapiju iznosilo svega 4,8% a da je kod bolesnika koji su primili kompletnu indukcionu terapiju ono bilo nešto bolje i iznosilo je 17%. Analiza 149 bolesnika kod kojih je urađena torakotomija je utvrdila 5-godišnje preživljavanje od 47% u odnosu na bolesnike koji nisu bili toratomirani, njih 253, gde je 5-godišnje preživljavanje iznosilo 8% ( $p < 0,001$ ). Multivarijantna analiza je utvrdila da su starost (mlađi od 70 godina,  $p = 0,03$ ), odgovor na indukcionu terapiju ( $p < 0,001$ ) i multi station N2 stadijum ( $p = 0,019$ ) značajni prediktori kod koje je grupe bolesnika nakon sprovedene indukcione terapije u nastavku svrsishodna hirurška resekcija (219). Chen i saradnici su u svom radu analizirali ulogu hiperfrakcionisane radioterapije sa 3 ciklusa indukcione hemioterapije u N2 IIIA stadijumu NSCLC u cilju procene odgovora na navedenu terapiju i mogućnost hirurškog lečenja u nastavku. U analizu je uključeno 22 bolesnika sa pN2 NSCLC. Od ukupno 22 bolesnika, kod 14 (64%) je utvrđena PR, kod 5 (23%) SD, a kod 3 (13%) bolesnika je utvrđena PD, sa ukupnom stopom odgovora od 64%. Bolesnici sa PR i SD su podvrgnuti hirurškom lečenju. 2-godišnje i 5-godišnje preživljavanje svih uključenih bolesnika (i operisanih i neoperisanih) je iznosilo 81% i 47%, respektivno. Operacija je urađena kod 19 (86%) bolesnika. Bolesnici koji su operisani su imali bolje preživljavanje nego neoperisani, ali nije utvrđena statistički značajna razlika među njima ( $p = 0,09$ ) (220). Bosch-Barrera i saradnici su u ispitivanje uključili 72 bolesnika sa

***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

kliničkim ili patološkim stadijumom T1-T4N2M0 NSCLC. Jedna grupa bolesnika IIIA/IIIB (N2) NSCLC je lečena indukcijom hemioradioterapijom (hemioterapija bazirana na platini, pa potom konkurentna hemioterapija i hiperfrakcionisana 3D radioterapija). Druga grupa je lečena inicijalno hirurški, a potom adjuvantnom terapijom ili je prvo bila aplikovana indukciona terapija. U prvoj grupi je bilo 34 bolesnika, a u drugoj sa multimodalnim pristupom (hirurgija pa adjuvantna ili najpre indukciona terapija) 38 bolesnika. U 5-godišnjem preživljavanju nije utvrđena značajna razlika među grupama (33% u hirurškoj grupi i 23% u nehirurškoj). Razlika u medijani ukupnog preživljavanja među grupama takođe nije bila značajna (hirurška grupa 42 meseca, nehirurška grupa 41 mesec;  $p=0,59$ ). Medijana preživljavanja do progresije bolesti je iznosila 19 meseci (14 meseci za operisane, a 25 meseci za neoperisane;  $p=0,933$ ). U grupi operisanih od 38 bolesnika, njih 25 (81%) je primilo indukcionu terapiju sa dva ciklusa hemioterapije bazirane na cispladini. Indukciona terapija je dovela do PR u 15 (60%) bolesnika, a SD je bila zabeležena kod 10 (40%) bolesnika. Nije utvrđena statistički značajna razlika između grupe bolesnika koja je odgovorila na indukcionu terapiju i one koja nije odgovorila na nju u odnosu na medijanu preživljavanja do progresije bolesti (15 meseci u odnosu na 14 meseci;  $p=0,08111$ ) kao ni na medijanu preživljavanja (33 meseca u odnosu na 54 meseci;  $p=0,055$ ). U grupi neoperisanih, kod kojih je sprovedena hemioradioterapija je bilo 70% PR i 9% CR, i kod njih je medijana preživljavanja bila značajno duža nego u bolesnika koji nisu odgovorili na terapiju (SD i PD) (43 meseca u odnosu na 17 meseci;  $p=0,011$ ). Slično je bilo i u odnosu na preživljavanje do progresije bolesti (30 meseci u odnosu na 4 meseca;  $p=0,027$ ) u korist bolesnika koji su odgovorili na indukcionu terapiju (221). Japanski istraživači su u svom radu pokušali da identifikuju grupu bolesnika sa N2 stadijumom NSCLC koja bi mogla imati benefit od hirurške resekcije. U studiju je uključeno 219 bolesnika sa NSCLC kod kojih je urađena torakotomija i kod kojih je potvrđen pozitivan nodalni status. Istraživači su smatrali da su bolesnici sa single station N2 stadijumom NSCLC resektabilni, dok su bolesnici sa ekstranodalnim ili bulky zahvaćenim medijastinalnim limfnim čvorovima ili sa multi station N2 stadijumom neresektabilni. Ukupno 154 bolesnika je imalo kompletnu hiruršku resekciju (154 za pIIIA, 8 za pIIIB i 1 za pIV stadijum), a inkompletna resekcija i eksplorativna torakotomija je urađena u po 28 bolesnika (ukupno 56). Nadalje su analizirani bolesnici sa kompletnom resekcijom i pIIIA (N2). Medijastinoskopija nije urađena kod svih bolesnika. Indukciona i adjuvantna terapija je sprovedena kod 22 odnosno 46 bolesnika, respektivno. 86 bolesnika je

***Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha***

---

imalo samo hiruršku resekciju bez dodate terapije. 3-godišnje i 5-godišnje preživljavanje je iznosilo 45,3% i 28,1%, respektivno u bolesnika sa p IIIA(N2) NSCLC koji su lečeni hirurškom resekcijom. 5-godišnje preživljavanje za bolesnike sa cN2-N3 je iznosilo 12%, sa medijanom preživljavanja bolesnika sa cN2-N3 od 17,9 meseci. Single station N2 stadijum je utvrđen kod 75 bolesnika, a multi station N2 stadijum kod 79 bolesnika. 5-god preživljavanje i medijana preživljavanja za single station N2 su iznosili 42,7% i 48,5 meseci, respektivno, što je u oba slučaja bilo statistički značajno bolje u odnosu na bolesnike sa multi station N2 gde je ono iznosilo 15,5% i 23,6 meseci, respektivno ( $p=0,0001$ ). Multivarijantnom analizom je utvrđeno 5 nezavisnih prediktivnih faktora bolje prognoze: mlađa životna dob, skvamozni karcinom, lokalizacija primarnog tumora u gornjem režnju, cN0 status i single station N2 bolest.

U našem ispitivanju multivarijantnom analizom utvrđeno da jedini nezavisni prognostički faktori koji dovode do poboljšanja preživljavanja bolesnika sa N2 i N3 stadijumom NSCLC jesu cN2 u odnosu na cN3 stadijum i sprovedena hemioradioterapija u odnosu na sprovedenu hemioterapiju.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. ECOG performans status 0 i 1 kod bolesnika sa medijastinoskopski dokazanim N2 i N3 stadijumom NSCLC je povezan sa boljim preživljavanjem u odnosu na bolesnike sa ECOG performans statusom 2.
2. Nije utvrđeno da je pridružena hronična opstruktivna bolest pluća negativan prognostički faktor za dužinu preživljavanja bolesnika sa N2 i N3 stadijumom NSCLC.
3. Srčana oboljenja sa simptomatologijom NYHA II su negativni prognostički faktor za dužinu preživljavanja bolesnika sa N2 i N3 stadijumom NSCLC.
4. Nije utvrđeno da je skvamozni karcinom pozitivan prognostički faktor za dužinu preživljavanja bolesnika sa N2 i N3 stadijumom NSCLC u odnosu na adenokarcinom i makrocelularni karcinom.
5. Nije utvrđeno da je T stadijum 3 i 4 negativan prognostički faktor za dužinu preživljavanja bolesnika sa N2 i N3 stadijumom NSCLC.
6. Bolesnici sa N2 stadijumom (zahvaćenost ipsilateralnih medijastinalnih limfnih čvorova) NSCLC imaju statistički značajno duže preživljavanje u odnosu na bolesnike sa N3 stadijumom (zahvaćenost kontralateralnih medijastinalnih limfnih čvorova) NSCLC.
7. Bolesnici sa single station N2 stadijumom NSCLC (zahvaćenost jedne pozicije ipsilateralnog medijastinalnog limfnog čvora) imaju duže preživljavanje u odnosu na bolesnike sa multi station N2 stadijumom NSCLC (zahvaćenost dve ili tri pozicije ipsilateralnih medijastinalnih limfnih čvorova), koje je na granici statističke značajnosti, dok kod N3 stadijuma NSCLC veći broj zahvaćenih medijastinalnih čvorova nije uticao na preživljavanje ovih ispitanika.
8. Bolesnici sa N2 i N3 stadijumom NSCLC lečeni hemioradioterapijom imaju bolju stopu odgovora na primenjenu terapiju u odnosu na bolesnike lečene samo hemioterapijom.

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

**7. PRILOZI**

**Prilog 1. TNM klasifikacija karcinoma bronha (šesta revizija)**

| <b>Primarni tumor – T</b>            |   |
|--------------------------------------|---|
| <b>TX</b>                            | Primarni tumor koji se ne može proceniti ili tumor dokazan prisustvom malignih ćelija u bronhopulmonalnom sekretu ali koji se ne može vizualizovati imidžing metodama ili bronhoskopski   |
| <b>T0</b>                            | Nema dokaza o primarnom tumoru.   |
| <b>Tis</b>                           | Karcinom <i>in situ</i>   |
| <b>T1</b>                            | Tumor najvećeg dijametra $\leq 3$ cm, okružen plućnim parenhimom ili visceralnom pleurom, bez bronhoskopskog dokaza o invaziji proksimalno od lobarnog bronha.*   |
| <b>T2</b>                            | Tumor najvećeg dijametra $> 3$ cm ili tumor koji zahvata glavni bronh, $\geq 2$ cm distalno od karine ili tumor koji zahvata visceralnu pleuru ili tumor koji je udružen sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom koji se protežu u hilarnu regiju ali koji ne zahvata čitavo plućno krilo.   |
| <b>T3</b>                            | Tumor bilo koje veličine koji direktno zahvata sledeće strukture: grudni zid (uključujući superior sulcus tumor), dijafragmu, medijastinalnu pleuru, parijetalni perikard; tumor u glavnom bronhu na $< 2$ cm distalno od karine ali bez njenog zahvatanja; ili tumor udružen sa atelektazom i opstruktivnim pneumonitisom celog plućnog krila. |
| <b>T4</b>                            | Tumor bilo koje veličine koji zahvata sledeće strukture: medijastinum, srce, velike krvne sudove, traheju, ezofagus, tela kičmenih pršljenova, karinu; ili tumor sa malignim pleuralnim ili perikardijalnim izlivom**, ili sa satelitskim tumorskim nodusom u ipsilateralnom režnju pluća gde se nalazi i primarni tumor.                       |
| <b>Regionalni limfni čvorovi – N</b> |   |
| <b>NX</b>                            | Regionalni limfni čvorovi se ne mogu proceniti.   |
| <b>N0</b>                            | Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima.  |
| <b>N1</b>                            | Metastaze u ipsilateralnim peribronhijalnim i/ili ipsilateralnim hilarnim limfnim čvorovima, i intrapulmonalni nodusi koji su zahvaćeni direktnim širenjem primarnog tumora.  |
| <b>N2</b>                            | Metastaze u ipsilateralnim medijastinalnim i/ili subkarinalnim limfnim čvorovima.   |
| <b>N3</b>                            | Metastaze u kontralateralnim medijastinalnim, kontralateralnim hilarnim, ipsilateralnim ili kontralateralnim skalenskim, ili supraklavikularnim limfnim čvorovima.  |

**Prognoštički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

|           | <b>Udaljenje metastaze – M</b>                      |
|-----------|---|
| <b>MX</b> | Prisustvo udaljenih metastaza se ne može proceniti. |
| <b>M0</b> | Bez udaljenih metastaza.                            |
| <b>M1</b> | Prisustvo udaljenih metastaza***                    |

\*Retki superficijalni tumori bilo koje veličine sa svojom invazivnom komponentom ograničenom na bronhijalni zid, koji se mogu proširiti proksimalno na glavni bronh, se takođe klasifikuju kao T1.

\*\*Većina pleuralnih izliva udruženih sa karcinomom bronha su usled tumora. Međutim, kod nekolicine bolesnika u kojih u više od jednog uzorka citopatološkog izliva nije nađen maligniteta. U ovim slučajevima, izliv nije krvav i nije eksudat. Kada ovi elementi i klinička procena ukazuju da izliv nije povezan sa tumorom, izliv bi trebalo isključiti kao elemenat stejdžinga a bolest klasifikovati kao T1, T2 ili T3. Ista pravila važe i za perikardijalni izliv.

\*\*\*Odvojeni metastatski tumorski noduli u ipsilateralnom plućnom režnju bez primarnog tumora se takođe klasifikuju kao M1.

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

**Prilog 2.** Stadijumi nemikrocelularnog karcinoma bronha (NSCLC) prema TNM klasifikaciji (šesta revizija)

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

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



**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

**Prilog 3.** TNM klasifikacija karcinoma bronha (sedma revizija)

| <b>Primarni tumor – T</b>            |   |
|--------------------------------------|---|
| <b>Tis</b>                           | Karcinom in situ  |
| <b>T1</b>                            | Tumor ≤3cm okružen plućnim parenhimom ili visceralnom pleurom, bez bronhoskopskog dokaza o invaziji proksimalno od lobarnog bronha  |
| <b>T1a</b>                           | Tumor ≤2cm u najvećem prečniku  |
| <b>T1b</b>                           | Tumor >2cm i ≤3cm u najvećem dijametru  |
| <b>T2</b>                            | Tumor > 3 cm u najvećem dijametru ili tumor koji zahvata glavni bronh, ≥ 2 cm distalno od karine ili tumor koji zahvata visceralnu pleuru ili tumor koji je udružen sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom koji se protežu u hilarnu regiju ali koji ne zahvata čitavo plućno krilo.  |
| <b>T2a</b>                           | Tumor >3cm i ≤5cm   |
| <b>T2b</b>                           | Tumor >5cm i ≤7cm   |
| <b>T3</b>                            | Tumor >7cm u najvećem dijametru ili tumor koji direktno zahvata sledeće strukture: grudni zid (uključujući superior sulcus tumor), dijafragmu, n. frenicus, medijastinalnu pleuru, parijetalni perikard; tumor u glavnom bronhu na < 2 cm distalno od karine ali bez njenog zahvatanja; ili tumor udružen sa atelektazom i opstruktivnim pneumonitisom celog plućnog krila; odvojeni tumorski nodusi u istom režnju |
| <b>T4</b>                            | Tumor bilo koje veličine koji zahvata sledeće strukture: medijastinum, srce, velike krvne sudove, traheju, n. recurrens, ezofagus, tela kičmenih pršljenova, karinu; ili tumor sa odvojenim tumorskim nodusima u drugom režnju ipsilateralnog plućnog krila   |
| <b>Regionalni limfni čvorovi – N</b> |   |
| <b>N0</b>                            | Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima.  |
| <b>N1</b>                            | Metastaze u ipsilateralnim peribronhijalnim i/ili ipsilateralnim hilarnim limfnim čvorovima, i intrapulmonalni nodusi koji su zahvaćeni direktnim širenjem primarnog tumora.  |
| <b>N2</b>                            | Metastaze u ipsilateralnim medijastinalnim i/ili subkarinalnim limfnim čvorovima.   |
| <b>N3</b>                            | Metastaze u kontralateralnim medijastinalnim, kontralateralnim hilarnim, ipsilateralnim ili kontralateralnim skalenskim, ili supraklavikularnim limfnim čvorovima.  |
| <b>Udaljenje metastaze – M</b>       |   |

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

|            |   |
|------------|---|
| <b>M0</b>  | Bez udaljenih metastaza.  |
| <b>M1</b>  | Prisustvo udaljenih metastaza   |
| <b>M1a</b> | Odvojeni tumorski nodus(i) u kontralateralnom plućnom krilu ili tumor sa pleuralnim nodusima ili maligni pleuralni i/ili perikardni izliv |
| <b>M1b</b> | Udaljene metastaze  |

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

**Prilog 4.** Stadijumi nemikrocelularnog karcinoma bronha (NSCLC) prema TNM klasifikaciji (sedma revizija) –

|                  |                 |             |             |
|------------------|-----------------|-------------|-------------|
| 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 |

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

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha**

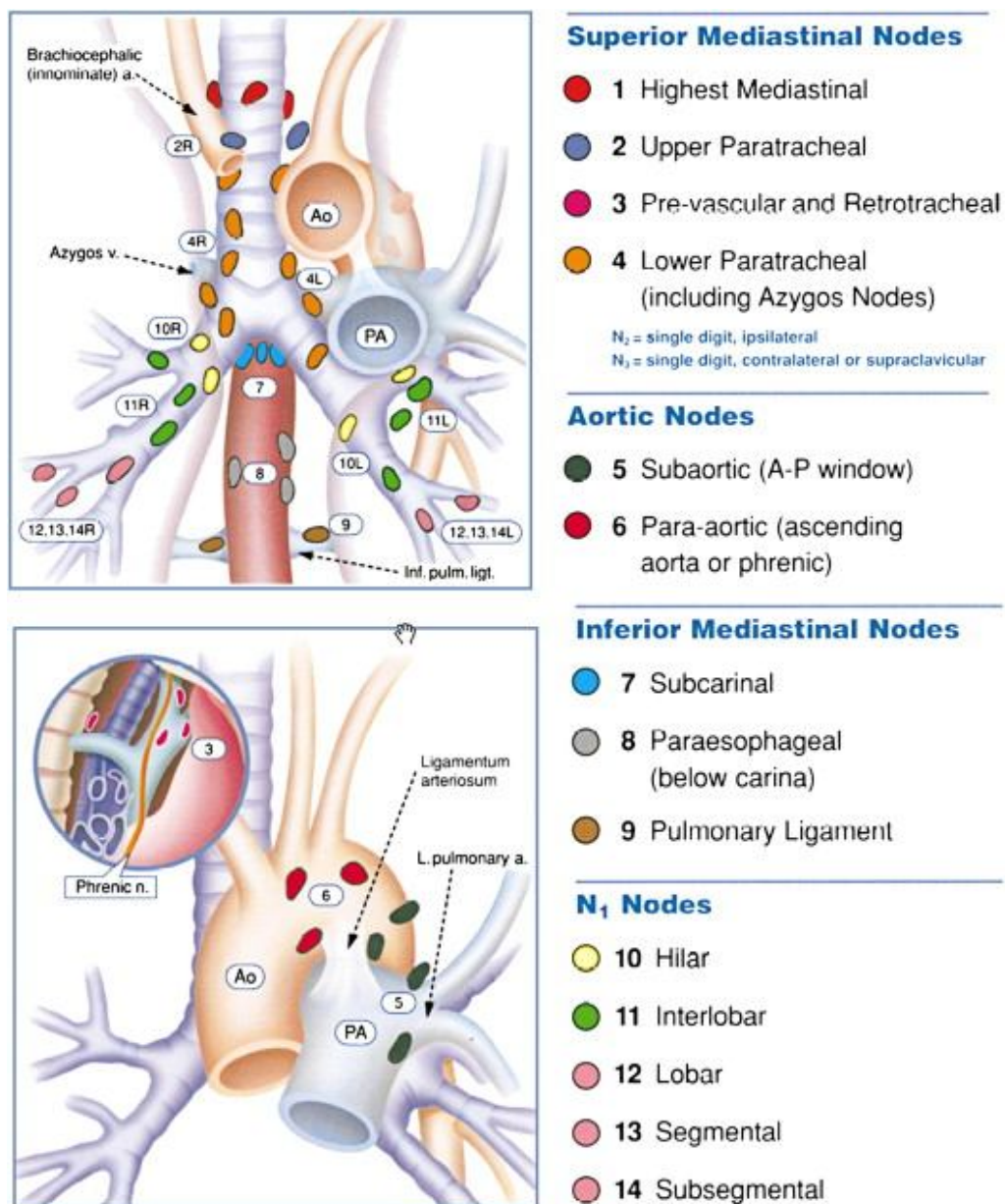
---

**Prilog 5. Načini TNM klasifikovanja**

|       |  |
|-------|--|
| cTNM  | Kliničko-dijagnostički stejdžing - zasnovan na bilo kom dijagnostičkom postupku sem torakotomije (fizikalni 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 nakon indukcione 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 nakon indukcione terapije  |
| rTNM  | Retretmanski stejdžing - kod bolesnika sa progresivnom bolesti; svi dostupni dijagnostički postupci pre daljeg tretmana  |
| aTNM  | Autopsijski stejdžing - postmortalno ispitivanje   |

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

**Prilog 6.** Mountain Dresler mapa limfnih čvorova



**Prilog 7.** Klasifikacija limfnih čvorova medijastinuma

| <b>Pozicija</b> | <b>N2</b>  |
|-----------------|--|
| 1               | najviši medijastinalni limfne čvorovi                          |
| 2               | gornji paratrahealni limfne čvorovi                            |
| 3               | prevaskularni i retrotrahealni limfne čvorovi                  |
| 4               | donji paratrahealni limfne čvorovi                             |
| 5               | subaortni limfni čvorovi (aorto-pulmonalni prozor)             |
| 6               | paraaortni limfni čvorovi (ascendentna aorta ili n. phrenicus) |
| 7               | subkarinalni limfni čvorovi                                    |
| 8               | paraezofagealni limfni čvorovi (ispod karine)                  |
| 9               | limfni čvorovi pulmonalnog ligamenta                           |
|                 | <b>N1</b>  |
| 10              | hilarni limfni čvorovi   |
| 11              | interlobarni limfni čvorovi                                    |
| 12              | lobarni limfni čvorovi   |
| 13              | segmentalni limfni čvorovi                                     |
| 14              | subsegmentalni limfni čvorovi                                  |

Mountain CF, Dresler MC. Regional lymph node classification for Lung Cancer Staging. Chest 1997; 111: 1718-1723.

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

---

**Prilog 8.** ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skala

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

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

**Prilog 9.** Odgovor solidnih tumora na terapiju prema RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterijumima

| <b>Objektivni odgovor</b> | <b>Radiološki nalaz</b>   |
|---------------------------|---|
| kompletan odgovor (CR)    | nestanak svih lezija što je potvrđeno u periodu od najmanje 4 nedelje u odnosu na prethodni nalaz                             |
| parcijalni odgovor (PR)   | najmanje 30% smanjenja najdužeg dijametra lezije što je potvrđeno u periodu od najmanje 4 nedelje u odnosu na prethodni nalaz |
| stabilna bolest (SD)      | ne postoje kriterijumi ni za PR ni za PD  |
| progresija bolesti (PD)   | najmanje 20% uvećanja najdužeg dijametra lezije ili pojava jedne ili više novih lezija  |

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian RC, Gwyther SG. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. Journal of the National Cancer Institute 2000; 92 (3): 205-216.

**Prognostički faktori u lečenju medijastinoskopski dokazanog N2 i N3 stadijuma  
nemikrocelularnog karcinoma bronha**

**Prilog 10.** NYHA (New York Heart Association) klasifikacija

| NYHA      | Funkcionalna sposobnost; simptomi  |
|-----------|--|
| klasa I   | bez ograničenja u fizičkoj aktivnosti;<br>bez simptoma pri uobičajnom naporu               |
| klasa II  | blago ograničenje pri fizičkoj aktivnosti;<br>uobičajne aktivnosti uzrokuju simptome       |
| klasa III | značajno ograničenje fizičke aktivnosti;<br>asimptomatični u miru                          |
| klasa IV  | nemogućnost izvršavanja bilo kakve fizičke<br>aktivnosti bez nelagodnosti; simptomi u miru |

Braunwald E. Approach to the patients with cardiovascular disease. In: Kasper L.D, ed. *Harrisons principles of Internal Medicine*. 16<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Companies Inc., 2005: 1302-1304.

**Prilog 11.** GOLD klasifikacija za težinu HOBP-a

| Stadijum po GOLD-u | Težina HOBP-a | Spirometrija  |
|--------------------|---------------|---|
| I                  | blag          | FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,7 i<br>FEV <sub>1</sub> ≥ 80%<br>predviđenog  |
| II                 | umeren        | FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,7 i<br>50% ≤ FEV <sub>1</sub> < 80%<br>predviđenog  |
| III                | težak         | FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,7 i<br>30% ≤ FEV <sub>1</sub> < 50%<br>predviđenog  |
| IV                 | vrlo težak    | FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,7 i<br>FEV <sub>1</sub> < 30%<br>predviđenog ili FEV <sub>1</sub> < 50%<br>predviđenog sa<br>respiratornom<br>insuficijencijom ili znacima<br>insuficijencije desnog srca |

Braunwald E. Diseases of the Respiratory System. In: Kasper L.D, ed. *Harrisons principles of Internal Medicine*. 16<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Companies Inc., 2005: 1547-1554.

## 8. SKRAĆENICE

|             |  |
|-------------|--|
| AAH –       | atipična adenomatozna hiperplazija,  |
| EGFR –      | epidermal growth factor receptor (receptor epidermalnog faktora rasta),  |
| VEGFR –     | vascular endothelial growth factor receptor (receptor vaskularnog endotelnog faktora rasta),                           |
| FHIT –      | fragile histidine triad,   |
| MYC –       | myelocytomatosis oncogene cellular homolog,  |
| NSCLC –     | non-small cell lung cancer (nemikrocelularni karcinom bronha),   |
| SCLC –      | small-cell lung cancer (mikrocelularni karcinom bronha),   |
| RB –        | retinoblastoma protein,  |
| SnP –       | single nucleotide peptide,   |
| TSG –       | tumor supressor genes (tumor suprimirajući geni),  |
| TKI –       | tirozin kinaza inhibitori,   |
| NOS NSCLC – | not otherwise specified NSCLC (nemikrocelularni karcinom kod kojeg nije utvrđena specifična histologija),              |
| WHO –       | World Health Organisation (Svetska Zdravstvena Organizacija),  |
| ECOG –      | Eastern Cooperative Oncology Group (Istočna Kooperativna Onkološka grupa),   |
| IASLC –     | International Association for the Study of Lung Cancer (Internacionalna asocijacija za istraživanje karcinoma bronha). |



## 9. LITERATURA

1. McErlean A, Ginsberg MS. Epidemiology of lung cancer. *Semin Roentgenol.* 2011; 46(3): 173-7.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 12 February 2014.
3. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2013.* Atlanta: American Cancer Society; 2013
4. Rebecca Siegel R, Ma J, Zou T, Jemal A. *Cancer Statistics, 2014.* *CA Cancer Clin* 2014; 64: 9–29.
5. Cancer Research UK, <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/lung>, Date last updated: 7 January 2014. Date last accessed: 14 February 2014.
6. Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut. *Zdravstveno statistički godišnjak Republike Srbije 2010.* Beograd, 2011.
7. van Zandwijk N. Lung cancer: oncogenesis and prevention. *Eur Respir Mon.* 2009; 44: 1-14.
8. Samet JM, Alberg AJ, Ford JG. Epidemiology of lung cancer and mesothelioma. *Eur Respir Mon.* 2009; 44: 349-91.
9. Schaal C, Chellappan SP. Nicotine-mediated cell proliferation and tumor progression in smoking-related cancers. *Mol Cancer Res.* 2014; 12(1): 14-23.
10. Grozio A, Catassi A, Cavalieri Z et al. Nicotine, lung and cancer. *Anticancer Agents Med Chem.* 2007; 7(4): 461-6.
11. Gibbons DL, Byers LA, Kurie JM. Smoking, p53 Mutation and Lung Cancer. *Mol Cancer Res.* 2014; 12(1): 3-13.
12. Parkin DM. Tobacco-attributable cancer burden in the UK in 2010. *Br J Cancer.* 2011; 105(S2): S6-S13.
13. 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.

14. 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.
15. 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.
16. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet*. 2013; 381(9861): 133-41.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Büchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, Linseisen J, Boshuizen HC, Kiemeneij LA, Ros MM. et al. Fruits and vegetables consumption and the risk of histological subtypes of lung cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control*. 2010; 21(3): 357-71.
21. Parkin DM, Darby SC. 12. Cancers in 2010 attributable to ionising radiation exposure in the UK. *Br J Cancer*. 2011; 105(S2): S57-S65.
22. 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.
23. 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.
24. 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-silicosis-lung cancer research. *Med Lav*. 2011; 102(4): 321-35.
25. 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.
26. Tsoi CT, Tse LA. Professional drivers and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2012; 69(11): 831-6.
  27. Hosgood HD, Wei H, Sapkota A, et al. Household coal use and lung cancer: systematic review and meta-analysis of case-control studies, with an emphasis on geographic variation. *Int J Epidemiol.* 2011; 40(3): 719-28.
  28. Kurmi OP, Arya PH, Lam KBH, et al. Lung cancer risk of solid fuel smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2012; 40(5): 1228-37.
  29. Côté ML, Liu M, Bonassi S, Neri M, Schwartz AG, Christiani DC, et al. Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease: A pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Eur J Cancer.* 2012; 48(13): 1957-68.
  30. Lissowska J, Foretova L, Dabek J, et al. Family history and lung cancer risk: international multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and meta-analyses. *Cancer Causes Control.* 2010; 21(7): 1091-104.
  31. Gallicchio L, Boyd K, Matanoski G, et al. Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(2): 372-83.
  32. Parkin DM, Boyd L. 4. Cancers attributable to dietary factors in the UK in 2010. I. Low consumption of fruit and vegetables. *Br J Cancer.* 2011; 105(S2): S19-S23.
  33. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and lung cancer risk in never smokers: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2011; 22(12): 2631-39.
  34. Thun MJ, Hannan LM, DeLancey JO. Alcohol consumption not associated with lung cancer mortality in lifelong nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18(8): 2269 - 72.
  35. Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer.* 2010; 46(14): 2593-604.
  36. Sun JY, Shi L, Gao XD et al. Physical activity and risk of lung cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(7): 3143-7.
  37. Booth CM, Li G, Zhang-Salomons J, Mackillop WJ. The impact of socioeconomic status on stage of cancer at diagnosis and survival: a population-based study in Ontario, Canada. *Cancer.* 2010; 116(17): 4160 - 67.
  38. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. *Epidemiology 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): 1S-29S.
39. Kirk GD, Merlo CA; Lung HIV Study. HIV Infection in the Etiology of Lung Cancer. *P Am Thorac Soc.* 2011; 8(3): 326-32.
  40. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr., et al. Spectrum of cancer risk among us solid organ transplant recipients. *JAMA.* 2011; 306(17): 1891-901.
  41. Hemminki K, Liu X, Ji J, et al. Subsequent COPD and lung cancer in patients with autoimmune disease. *Eur Respir J.* 2011; 37(2): 463-65.
  42. Amos CI, Wu X, Broderick P, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet.* 2008; 40: 616-22.
  43. 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.
  44. Wistuba II, Gazdar AF. Lung cancer preneoplasia. *Ann Rev Pathol.* 2006; 1: 331-348.
  45. Breuer RH, Pasic A, Smit EF, et al. The natural course of preneoplastic lesions in bronchial epithelium. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 537-43.
  46. 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.
  47. 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.
  48. 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.
  49. 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.
  50. Langer CJ. Roles of EGFR and KRAS Mutations in the Treatment Of Patients With Non- Small-Cell Lung Cancer. *P T.* 2011; 36(5): 263-79.
  51. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2039-49.
  52. Lawson MH, Eisen T. The biology of lung cancer. *Eur Respir Mon.* 2009; 44: 88-105.
  53. 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.
54. 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.
  55. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al: International association for the study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2011; 6(2): 244-85.
  56. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ: New Pathologic Classification of Lung Cancer: Relevance for Clinical Practice and Clinical Trials. J Clin Oncol. 2013; 31(8): 992-1001.
  57. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, Travis WD, Moreira AL. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. Mod Pathol. 2011; 24(10): 1348-59.
  58. Navani N, Spiro SG. Symptoms and signs of lung cancer. Eur Respir Mon. 2009; 44: 71-88.
  59. David E. Ost DE, Yeung SJ, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and Organizational Factors in the Initial Evaluation of Patients With Lung Cancer. Diagnosis and Management of Lung Cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (3<sup>rd</sup> Edition). Chest. 2013; 143(Suppl. 5): 121S-141S.
  60. Walker CM, Chung JH, Abbott GF, Little BP, El-Sherief AH, Shepard JA, Lanuti M. Mediastinal lymph node staging: from noninvasive to surgical. Am J Roentgenol. 2012; 199(1): W54-64.
  61. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the Diagnosis of Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (3<sup>rd</sup> Edition). Chest. 2013; 143(Suppl. 5): 42S-165S.
  62. Hellwig D, Baum RP, Kirsch C. FDG-PET, PET/ CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer: a systematic review. Nuklearmedizin. 2009; 48: 59-69.
  63. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2007; 32: 1-8.
  64. Erasmus J, Macapinlac H, Swisher S. Positron Emission Tomography Imaging in

- Nonsmall-Cell Lung Cancer. *Cancer* 2007; 110: 2155–68.
65. Cerfolio RJ, Bryant AS. The Role of Integrated Positron Emission Tomography-Computerized Tomography in Evaluating and Staging Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 19:192-200.
  66. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med.* 2007; 48: 214-20.
  67. Ohno Y. New applications of magnetic resonance imaging for thoracic oncology. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014; 35(1): 27-40.
  68. Navani N, Janes SM. Diagnostic endoscopic investigations in lung cancer. *Eur Respir Mon.* 2009; 44: 136-49.
  69. Plekker D, Koegelenberg CFN, Bolliger CT. Different techniques of bronchoscopy. *Eur Respir Mon.* 2010; 48: 1-17.
  70. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould ML, Tanoue LT, Harris LJ, Detterbeck FC. Methods for Staging Non-small Cell Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (3<sup>rd</sup> Edition). *Chest.* 2013; 143(Suppl.5): 211S-250S.
  71. Tournoy KG, Rintoul RC, van Meerbeeck JP, et al. EBUS-TBNA for the diagnosis of central parenchymal lung lesions not visible at routine bronchoscopy. *Lung Cancer.* 2009; 63: 45-49.
  72. Nakajima T, Yasufuku K, Fujiwara T, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of intrapulmonary lesions. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 985-88.
  73. Navani N, Spiro SG, Janes SM, Advances in mediastinal staging of non-small cell lung cancer. *Nature Rev Clin Oncol.* 2009; 6: 278-86.
  74. Shrager J. Mediastinoscopy: Still the Gold Standard. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89: S2084-9.
  75. Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, Krasnik M, Herth F. Diagnosis of Mediastinal Adenopathy-Real-Time Endobronchial Ultrasound Guided Needle Aspiration versus Mediastinoscopy. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 577-82.
  76. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest.* 1997; 111:1710-17.
  77. Goldstraw P. The 7th edition of TNM in lung cancer: what now? *J Thorac Oncol.* 2009; 4(6): 671-3.

78. Lababede O, Meziane M. and Rice T. Seventh Edition of the Cancer Staging Manual and Stage Grouping of Lung Cancer-Quick Reference Chart and Diagrams. Chest. 2011; 139(1):183-9.
79. Rami-Porta R, Ball D Crowley. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2007; 2(7): 593-602.
80. Sculier JP. Staging of lung cancer. Eur Respir Mon. 2009; 44: 150--8.
81. Detterbeck FC, Postmus PE, Tanoue LT. The Stage Classification of Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (3<sup>rd</sup> Edition). Chest.; 143 (Suppl.5): 291S-210S.
82. Rush VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. 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. J Thorac Oncol. 2007; 4(5): 568-77.
83. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw et al. The IALSC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the M descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2007; 2: 686-93.
84. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT, Wilson LD. Details and Difficulties Regarding the New Lung Cancer Staging System. Chest. 2010; 137(5): 1172-80.
85. Merritt RE, Mathisen DJ, Wain JC, et al. Long-term results of sleeve lobectomy in the management of non-small cell lung carcinoma and low-grade neoplasms. Ann Thorac Surg. 2009; 88(5): 1574 - 81.
86. Takeda S, Maeda H, Koma M, et al. Comparison of surgical results after pneumonectomy and sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer: trends over time and 20-year institutional experience. Eur J Cardiothorac Surg. 2006; 29(3): 276-80.
87. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. Ann Thorac Surg. 2006; 81: 1013-19.
88. Pfannschmidt J, Muley T, Bulzebruck H, et al. Prognostic assessment after surgical resection for non-small cell lung cancer: experiences in 2083 patients. Lung Cancer. 2007; 55: 371-77.

89. Duque JK, Lopez-Encuentra A, Porta RR, et al. Survival of 2,991 patients with surgical lung cancer: the denominator effect in survival. *Chest*. 2005; 128: 2274-81.
90. Tanoue LT, Detterbeck FC. New TNM classification for non-small-cell lung cancer . *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009 ; 9 (4): 413-23.
91. Detterbeck FC, Gibson CJ. Turning gray: the natural history of lung cancer over time. *J Thorac Oncol*. 2008; 3(7): 781-792.
92. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P; International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer*. 2005; 49(1): 25-33.
93. Sienel W, Dango S, Kirschbaum A, et al. Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: segmentectomies result in significantly better cancer-related survival than wedge resections. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 33: 728-34.
94. Kates M, Swanson S, Wisnivesky JP. Survival following lobectomy and limited resection for the treatment of stage I non-small cell lung cancer  $\leq 1$  cm in size: a review of SEER data. *Chest*. 2011; 139(3): 491-96.
95. Wolf AS, Richards WG, Jaklitsch MT, et al. Lobectomy versus sublobar resection for small (2 cm or less) non-small cell lung cancers. *Ann Thorac Surg*. 2011; 92(5): 1819-23.
96. Nakamura H, Taniguchi Y, Miwa K, et al. Comparison of the surgical outcomes of thoracoscopic lobectomy, segmentectomy, and wedge resection for clinical stage I non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 59(3): 137-41.
97. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of Stage I and II Non-small Cell Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (3<sup>rd</sup> Edition). *Chest*. 2013; 143 (Suppl.5):278S-313S.
98. Port JL, Mirza FM, Lee PC, Paul S, Stiles BM, Altorki NK. Lobectomy in octogenarians with non-small cell lung cancer: ramifications of increasing life expectancy and the benefits of minimally invasive surgery. *Ann Thorac Surg*. 2011; 92(6): 1951-7.
99. Scott WJ, Allen MS, Darling G, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139(4): 976- 981, discussion 981-83.



100. Kim AW, Boffa DJ, Wang Z, Detterbeck FC. An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 143(1): 55-63.
101. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007; 2: 706-14.
102. Westover KD, Seco J, Adams JA, et al. Proton SBRT for medically inoperable stage I NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2012; 7(): 1021-25.
103. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA.* 2010; 303(11): 1070-76.
104. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol.* 2008; 9(7): 621-28.
105. Hiraki T, Gobara H, Iishi T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for clinical stage I non-small cell lung cancer: results in 20 nonsurgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 134(5): 1306-12.
106. Donington J, Ferguson M, Mazzone P, et al. Systematic review for evaluation and management for high risk patients with stage I non-small cell lung cancer. *Chest.* 2012; 142(6): 1620-35.
107. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(1): 35-42.
108. Strauss GM, Herndon JE II, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol.* 2008; 26(31): 5043-51.
109. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26(21): 3552-59.
110. Reiman T, Lai R, Veillard AS, et al; LACE-Bio Group. Cross-validation study of class III beta-tubulin as a predictive marker for benefit from adjuvant chemotherapy in

- resected non-small-cell lung cancer: analysis of four randomized trials. *Ann Oncol.* 2012; 23(1): 86-93.
111. Zhu CQ, Ding K, Strumpf D, et al . Prognostic and predictive gene signature for adjuvant chemotherapy in resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(29): 4417-24.
112. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, et al ; LACE Collaborative Group. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol.* 2010; 5(2): 220-28.
113. Huber RM, Martin Reck M, Thomas M. Current status of and future strategies for multimodality treatment of unresectable stage III nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J.* 2013; 42: 1119-33.
114. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99: 442-50.
115. Bakir M, Fraser S, Routledge T, et al. Is surgery indicated in patients with stage IIIa lung cancer and mediastinal nodal involvement? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011; 13: 303-10.
116. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374: 379-86.
117. Crino L, Weder W, van Meerbeeck J, et al. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010; 21 (Suppl.5): v103-v115.
118. Bunn PA Jr, Thatcher N. Systemic treatment for advanced (stage IIIb/IV) non-small cell lung cancer: more treatment options; more things to consider. *Conclusion. Oncologist.* 2008; 13( Suppl.1): 37-46.
119. Werner-Wasik M, Paulus R, Curran WJ Jr, et al. Acute esophagitis and late lung toxicity in concurrent chemoradiotherapy trials in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: analysis of the radiation therapy oncology group (RTOG) database. *Clin Lung Cancer.* 2011; 12: 245-51.
120. Huber RM, Flentje M, Schmidt M, et al. Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB

- non-small-cell lung cancer: study CT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4397-404.
121. Scagliotti G. Optimizing chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007; 2(Suppl.2): S86-S91.
122. Govindan R, Bogart J, Vokes EE. Locally advanced non-small cell lung cancer: the past, present, and future. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 917-28.
123. Lim E, Belcher E, Yap YK, et al. The role of surgery in the treatment of limited disease small cell lung cancer: time to reevaluate. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 1267-71.
124. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(21): 3543-51.
125. Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA, et al. Treatment by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011; 6(1): 64-70.
126. De Ruyscher D, Pottgen C, Groen HJM, Bentzen SM. Treatment of limited disease small cell lung cancer. *Eur Respir Mon.* 2009; 44: 299-309.
127. Postmus PE, Smit EF. Management of extensive disease small cell lung cancer. *Eur Respir Mon.* 2009; 44: 310-17.
128. Heigener DF, Reck M, Gatzemeier U. Targeted therapy in nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Mon.* 2009; 44: 284-98.
129. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(24): 2542-50.
130. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Jung-Gi Im, Tsuboi M, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2007; 2: 603-12.
131. Subedi N, Scarsbrook A, Darby M, Korde K, Mc Shane P, Muers MF. The clinical impact of integrated FDG PET-CT on management decisions in patients with lung cancer. *Lung Cancer.* 2009; 64(3): 301-7.
132. Yi CA, Lee KS, Kim BT, et al. Efficacy of helical dynamic CT versus integrated PET/CT for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer. *Am J Roentgenol.* 2007; 188(2): 318-25.
133. Melek H, Gunluoglu MZ, Demir A, Akin H, Olcmen A, Dincer SI. Role of positron

- emission tomography in mediastinal lymphatic staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 33(2): 294-99.
134. Yen RF, Chen KC, Lee JM, et al. 18 F-FDG PET for the lymph node staging of non-small cell lung cancer in a tuberculosis-endemic country: is dual time point imaging worth the effort? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35(7): 1305-15.
135. Toba H, Kondo K, Otsuka H, et al. Diagnosis of the presence of lymph node metastasis and decision of operative indication using fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography in patients with primary lung cancer. *J Med Invest.* 2010; 57(3-4 ): 305-13.
136. Carnochan FM, Walker WS. Positron emission tomography may underestimate the extent of thoracic disease in lung cancer patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009; 35(5): 781-84.
137. Collauda S, Lardinois D, Tischlerb V, Steinertc HC, Staheld R, Wedera W. Significance of a new fluorodeoxyglucose-positive lesion on restaging positron emission tomography/computed tomography after induction therapy for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 41: 612-16.
138. Fernández-Villar A, Botana M, Leiro V, González A, Represas C, Ruano-Raviña A. Validity and reliability of transbronchial needle aspiration for diagnosing mediastinal adenopathies. *BMC Pulm Med.* 2010; 10: 24.
139. Medford AR, Agrawal S, Free CM, Bennett JA. A prospective study of conventional transbronchial needle aspiration: performance and cost utility. *Respiration.* 2010; 79(6): 482-89.
140. Rakha EA, Naik V, Chaudry Z, Baldwin D, Soomro IN. Cytological assessment of conventional transbronchial fine needle aspiration of lymph nodes. *Cytopathology.* 2010; 21(1): 27-34.
141. Lee BE, Kletsman E, Rutledge JR, Korst RJ. Utility of endobronchial ultrasound-guided mediastinal lymph node biopsy in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 143(3): 585-90.
142. Herth FJ, Krasnik M, Kahn N, Eberhardt R, Ernst A. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. *Chest.* 2010; 138(4): 790-94.
143. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, et al. A prospective controlled trial of endobronchial

- ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 142(6): 1393-400.
144. Herth FJ, Annema JT, Eberhardt R, et al. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. *J Clin Onc.* 2008; 26: 3346-50.
145. Szlubowski A, Zieliński M, Soja J, et al. A combined approach of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided needle aspiration in the radiologically normal mediastinum in nonsmall-cell lung cancer staging—a prospective trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010; 37(5): 1175-79.
146. Ahmad US, Blum MG. Invasive Diagnostic Procedures In: Shields TW, LoCicero J, Reed CE, Feins RH eds. *General Thoracic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 7th Edition; 2009: p302-p312.
147. Anraku M, Miyata R, Compeau C, Shargall Y. Videoassisted mediastinoscopy compared with conventional mediastinoscopy are we doing better? *Ann Thorac Surg.* 2010; 89(5): 1577-81.
148. Sayar A, Citak N, Metin M, et al. Comparison of videoassisted mediastinoscopy and video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy for lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 59(12): 793-98.
149. Massone PP, Lequaglie C, Magnani B, Ferro F, Cataldo I. The real impact and usefulness of video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis and therapy of clinical lymphadenopathies of the mediastinum. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10(10): 1197-202.
150. Sebastián-Quetglás F, Molins L, Baldó X, Buitrago J, Vidal G; Spanish Video-assisted Thoracic Surgery Study Group. Clinical value of video-assisted thoracoscopy for preoperative staging of non-small cell lung cancer. A prospective study of 105 patients. *Lung Cancer.* 2003; 42(3): 297-301.
151. Edelman M, Huber RM. Management of locally advanced nonsmall cell lung cancer. *Eur Resp Mon.* 2009; 44: 260-70.
152. Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer.* 1995; 76(4): 593-601.
153. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with

- radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A metaanalysis. *Ann Intern Med.* 1996; 125(9): 723-29.
154. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2181-90.
155. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(19): 1452-60.
156. Liu HH, Wang X, Dong L, et al. Feasibility of sparing lung and other thoracic structures with intensity-modulated radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58(4): 1268-79.
157. Vokes EE, Herndon JE II, Kelley MJ, et al; Cancer and Leukemia Group B. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2007; 25(13): 1698-704.
158. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT III, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (16): 3454-60.
159. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al; Southwest Oncology Group. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol.* 2003; 21(10): 2004-10.
160. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al; Hoosier Oncology Group; US Oncology. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol.* 2008; 26(35): 5755-60.
161. Nagai K, Tsuchiya R, Mori T, et al; Lung Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group . A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125(2): 254-60.
162. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al; French Thoracic Cooperative Group. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in

- resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20(1): 247-53.
163. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, Diekemper R, Dettmerbeck FC, Arenberg DA. Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (3<sup>rd</sup> Edition). *Chest*; 143 (Suppl.5): 314S-340S.
164. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN20 nonsmall cell lung cancer: outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309) [Abstract]. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (suppl 16): 7014.
165. Grunenwald DH, Albain KS. The Potential Role of Surgery After Induction Treatment. *Semin Radiat Oncol.* 2004; 14: 335-39.
166. Al-Sarraf N, Aziz R, Gately K, et al. Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 33(1): 104-9.
167. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 30(5): 787-92.
168. Le Chevalier T. Results of the Randomized International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT): cisplatin-based chemotherapy (CT) vs no CT in 1867 patients (pts) with resected non-small cell lung cancer (NSCLC) [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003; 22: 6.
169. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al; Adjuvant Lung Project Italy/European Organisation for Research Treatment of Cancer-Lung Cancer Cooperative Group Investigators. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(19): 1453-61.
170. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7(9): 719-7.
171. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al. Chemotherapy for patients with non-small

- cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004; 26(1): 173 - 82.
172. Burdett S, Stewart L; PORT Meta-analysis Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer.* 2005; 47(1): 81-3.
173. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006; 24(19): 2998-3006.
174. Youlten DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 819-31.
175. Jemal A, Bray F, Melissa M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61: 69–90.
176. Perin B. Nemikrocelularni karcinom bronha. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Novi Sad. 1999.
177. Burns MD, Anderson MC, Gray N. Do changes in cigarette design influence the rise in adenocarcinoma of the lung? *Cancer Causes Control.* 2011; 22:13-22.
178. Montesinos J, Bare M, Dalmau E, Saigi E, Villace P, Nogue M et al. The Changing Pattern of Non-Small Cell Lung Cancer Between the 90th and 2000th Decades. *Open Respir Med J.* 2011; 5: 24-30.
179. 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.
180. Chiang TA, Chen PH, Wu PF, et al. Important prognostic factors for the long-term survival of lung cancer subjects in Taiwan. *BMC Cancer* 2008; 8: 324.
181. Rena O, Massera F, Boldorini R, Papalia E, Turello D, Davoli F, Baietto G, Roncon A, Robustellini M, Casadio C. Non-small cell lung cancer in surgically treated women. *Tumori.* 2013; 99(6): 661-6.
182. Oskarsdóttir GN, Skúladóttir R, Isaksson HJ, Jónsson S, Thorsteinsson H, Gudbjartsson T. Factors predictive of survival after lobectomy for non-small cell lung cancer in Iceland during 1999-2008. *Laeknabladid.* 2010; 96(4): 251-7.
183. Caldarella A, Crocetti E, Comin CE, et al. Gender differences in non-small cell lung cancer: a populationbased study. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(6): 763-8.



184. Chansky K, Sculier J-P, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The International Association for the Study of Lung cancer Staging Project Prognostic Factors and Pathologic TNM Stage in Surgically Managed Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4 (7): 792-801.
185. Sculier J-P, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The Impact of Additional Prognostic Factors on Survival and their Relationship with the Anatomical Extent of Disease Expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the Proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol.* 2008; 3(5) : 457-66.
186. Jeremić B, Miličić B, Milisavljevic S. Clinical prognostic factors in patients with locally advanced (stage III) nonsmall cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy: single-Institution Experience in 600 Patients. *Cancer.* 2011; 117(13): 2995-3003.
187. Inoue M, Sawabata N, Takeda S, Ohta M, Ohno Y, Maeda H. Results of surgical intervention for p-stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer: acceptable prognosis predicted by complete resection in patients with single N2 disease with primary tumor in the upper lobe. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127(4):1100-6.
188. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, et al. Performance Status and Smoking Status Are Independent Favorable Prognostic Factors for Survival in Non-small Cell Lung Cancer A Comprehensive Analysis of 26,957 Patients with NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2010; 5: 620-30.
189. Stanić J. Kvalitet života bolesnika sa odmaklim stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Novi Sad. 2002.
190. Budišin E. Uticaj komorbiditeta na tok i preživljavanje pacijenata obolelih od nemikrocelularnog carcinoma bronha. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Novi Sad. 2007.
191. Cavaille's A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev.* 2013; 22: 454-75.
192. Rooney C, Sethi T. The Epithelial Cell and Lung Cancer: The Link between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer. *Respiration.* 2011; 81: 89-104.
193. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, et al. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J.* 2009; 34: 380-86.
194. Barr RG, Mesia-Vela S, Austin JH, et al. Impaired flow-mediated dilation is

- associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers: the Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 1200-7.
195. Kiri VA, Soriano J, Visick G, et al. Recent trends in lung cancer and its association with COPD: an analysis using the UK GP Research Database. *Prim Care Respir J.* 2010; 19: 57-61.
196. Turner MC, Chen Y, Krewski D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 285-90.
197. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. In lung cancer patients, age, race-ethnicity, gender and smoking predict adverse comorbidity, which in turn predict treatment and survival. *J Clin Epidemiol.* 2004; 57: 597-609.
198. Ahn DH, Mehta N, Yorio JT, et al. Influence of Medical Comorbidities on the Presentation and Outcomes of Stage I-III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2013; 14(6): 644-50.
199. Sečen N. Prognostički faktori u planiranju tretmana bolesnika sa mikrocelularnim karcinomom bronha. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Novi Sad. 1997.
200. Read WL, Tierney RM, Page NC, et al. Differential Prognostic Impact of Comorbidity. *J Clin Oncol.* 2004; 22(15): 3099-103.
201. Janssen-Heijnen MLG, Schipper RM, et al. Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: A population based study. *Lung cancer.* 1998; 21: 105-13.
202. Takenake T, Katsura M, Shikada Y, Takeo S. Outcome of Surgical Resection as a First Line Therapy in T3 Non-small Cell Lung Cancer Patients. *World J Surg.* 2013; 37: 2574-80.
203. Sonobe M, Date H, Wada H, Okubo K, Hamakawa H, Teramukai S, et al.; The Japan-Multinational Trial Organization. Prognostic factors after complete resection of pN2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 146(4): 788-95.
204. Decaluwé H, De Leyn P, Vansteenkiste J, Dooms C, Van Raemdonck D, Naftoux P, Coosemans W, Lerut T. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009; 36 (3): 433-9.
205. Riquet M, Bagan P, Le Pimpec Barthes F, Banu E, Scotte F, Foucault C, Dujon A,

- Danel C. Completely resected non-small cell lung cancer: reconsidering prognostic value and significance of N2 metastases. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84(6): 1818-24.
206. Steger V, Walker T, Mustafi M, Lehrach K, Kyriss T, Veit S, Friedel G, Walles T. Surgery on unfavourable persistent N2/N3 non-small-cell lung cancer after trimodal therapy: do the results justify the risk? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012; 15(6): 948-53.
207. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation of the Proposals for Revision of the T, N, and M Descriptors and Consequent Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol.* 2007; 2(8): 694-705.
208. Tsitsias T, Boulemden A, Ang K, Nakas A, Waller DA. The N2 paradox: similar outcomes of pre- and postoperatively identified single-zone N2a positive non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013 Sep 29. [Epub ahead of print].
209. Martin LW, Correa AM, Hofstetter W, Hong WK, Komaki R, Putnam JB Jr, Rice DC, Smythe WR, Swisher SG, Vaporciyan AA, Walsh GL, Roth JA. The evolution of treatment outcomes for resected stage IIIA non-small cell lung cancer over 16 years at a single institution. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 130(6): 1601-10.
210. Misthos P, Sepsas E, Kokotsakis J, Skottis I, Lioulias A. The significance of one-station N2 disease in the prognosis of patients with nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2008; 86(5): 1626-30.
211. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Brichon PY, Bouchet L, Quoix E, Westeel V, Le Chevalier T. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol.* 2000; 18(16): 2981-9.
212. Higgins K, Chino JP, Marks LB, Ready N, D Amico TA, Clough RW, Kelsey CR. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 75 (5): 1462-67.
213. Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2008; 9:636-48.
214. Girard N, Mornex F, Douillard JY, et al. Is neoadjuvant chemoradiotherapy a feasible strategy for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer? Mature results of the

- randomized IFCT-0101 phase II trial. *Lung Cancer*. 2010; 69: 86-93.
215. Shah AA, Berry MF, Tzao C, Gandhi M, Worni M, Pietrobon R, D'Amico TA. Induction Chemoradiation Is Not Superior to Induction Chemotherapy Alone in Stage IIIA Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2012; 93:1807-12.
216. Lang-Lazdunski L. Surgery for nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev* 2013; 22 (129): 382-404.
217. Yokomise H, Gotoh M, Okamoto T, Yamamoto Y, Ishikawa S, Nakashima T, Masuya D, Liu D, Huang C-I. Induction chemoradiotherapy (carboplatin-taxane and concurrent 50-Gy radiation) for bulky cN2, N3 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 133(5): 1179-85.
218. Li J, Dai C-H, Shi S-B, Chen P, Yu L-C, Wu J-R. Prognostic factors and long term results of neo adjuvant therapy followed by surgery in stage IIIA N2 non-small cell lung cancer patients. *Ann Thorac Med*. 2009; 4(4): 201-7.
219. McAleer MF, Moughan J, Byhardt RW, Cox JD, Sause WT, Komaki R. Does response to induction chemotherapy predict survival for locally advanced non-small-cell lung cancer? Secondary analysis of RTOG 8804/8808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76 (3): 802-8.
220. Cerfolio RJ, Maniscalco L, Bryant AS. The treatment of patients with stage IIIa non-small cell lung cancer from N2 disease: who returns to the surgical arena and who survives. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86(3): 912-20.
221. Chen F, Okubo K, Sonobe M, Shibuya K, Matsuo Y, Kim YH, et al. Hyperfractionated irradiation with 3 cycles of induction chemotherapy in stage IIIA-N2 lung cancer. *World J Surg*. 2012; 36(12): 2858-64.
222. Bosch-Barrera J, García-Franco C, Guillén-Grima F, Moreno-Jiménez M, López-Picazo JM, Gúrpide A, et al. The multimodal management of locally advanced N2 non-small cell lung cancer: is there a role for surgical resection? A single institution's experience. *Clin Transl Oncol*. 2012; 14(11): 835-41.

## E R A T A

Na strani 73. u tabeli 9. Distribucija ispitanika u odnosu na težinu HOBP-a po GOLD-u u koloni 2 red 7 umesto **56.88%** treba da stoji **5.88%**.

Na strani 80. u tabeli 19. Distribucija ispitanika u odnosu na vrstu hirurške resekcije u koloni 4 red 7 umesto **7.14** treba da stoji **7.14%**.

Na strani 82. na grafikonu 14. Preživljavanje ispitanika u odnosu na polnu strukturu umesto Vreme preživljavanja u **mesecima** treba da stoji Vreme preživljavanja u **godinama**.

Na strani 83. na grafikonu 15. Preživljavanje ispitanika u odnosu na starosnu strukturu umesto Vreme preživljavanja u **mesecima** treba da stoji Vreme preživljavanja u **godinama**.

Na strani 87. na grafikonu 19. Preživljavanje ispitanika u odnosu na pridruženu HOBP umesto Vreme preživljavanja u **mesecima** treba da stoji Vreme preživljavanja u **godinama**.

Na strani 89. na grafikonu 21. Preživljavanje ispitanika sa N3 stadijumom NSCLC u odnosu na pridruženu HOBP umesto Vreme preživljavanja u **mesecima** treba da stoji Vreme preživljavanja u **godinama**.

Na strani 100. na grafikonu 32. Preživljavanje ispitanika u odnosu na ipsilateralnu (N2) ili kontralateralnu (N3) zahvaćenost medijastinalnih limfnih čvorova umesto Vreme preživljavanja u **mesecima** treba da stoji Vreme preživljavanja u **godinama**.